

# Tenofovir DF en pautas de rescate

Juan Carlos López Bernaldo de Quirós

Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Al igual que ocurre con otros análogos de los nucleósidos, tenofovir (TDF) se puede ver afectado por varias mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa. La mayoría de las mutaciones asociadas con análogos de nucleósidos no son inducidas específicamente por TDF, aunque sí que pueden afectar su actividad. El impacto que las mutaciones asociadas con los análogos de la timidina (TAM) tienen sobre TDF es variable y depende, en gran medida, al igual que con los restantes inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos, del tipo y el número de ellas presentes. De esta forma, cuanto mayor es el número y cuantas más mutaciones del tipo 1 haya, más afectada se ve la actividad de TDF. La mayor afectación se produce en presencia de 41L y 210W. La mutación 65R presentaba una escasa incidencia antes de la introducción clínica del TDF y se seleccionaba por tratamientos con zalcitabina en monoterapia. Sin embargo, tras la comercialización de TDF, la mutación 65R comenzó a describirse con mayor frecuencia y, actualmente, es la mutación insignia de este fármaco. TDF ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro en pacientes con fracaso virológico previo y con mutaciones de resistencia en el gen de la transcriptasa inversa. En estos casos, la presencia de las mutaciones 41L y 210W se asocian a una peor respuesta al tratamiento de rescate que incluya TDF. Por el contrario, la existencia de TAM tipo 2 (67N, 70R y 219Q/E/N) presenta un escaso impacto en la actividad de TDF en estos pacientes. Merece la pena destacar que en el tratamiento con TDF la presencia de la mutación 184V se asocia con una respuesta virológica más favorable, frente a su ausencia, con cualquiera de las distintas combinaciones de mutaciones presentes.

**Palabras clave:** Rescate. Tenofovir. K65R.

Tenofovir DF in rescue regimens

As with other nucleoside analogues, tenofovir (TDF) can be affected by several mutations in the reverse transcriptase gene. Most nucleoside analogue mutations (NAMs) are not induced specifically by TDF, although they can affect the activity of this drug. The impact of thymidine analogue mutations (TAMs) on tenofovir varies and, as

with the remaining nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, largely depends on the type and number present. Thus, the greater the number of TAMs, and the greater the number of type 1 TAMs, the more TDF activity will be affected. The 41L and 210W mutations have the greatest effect. The incidence of the 65R mutation was slight before the clinical introduction of TDF. This mutation was selected by treatments with zalcitabine monotherapy. However, after TDF came on to the market, the 65R mutation began to be more frequently reported and is currently the signature mutation of this drug. TDF has been shown to be safe and effective in patients with prior virological failure and resistance mutations in the reverse transcriptase gene. In these patients, the presence of the 41L and 210W mutations is associated with a worse response to rescue therapy containing TDF. In contrast, the presence of type 2 TAMs (67N, 70R and 219Q/E/N) has little effect on TDF activity in these patients. Importantly, in TDF therapy, the presence of the 184V mutation is associated with a more favorable virologic response than the absence of this mutation, with any of the distinct combinations of mutations present.

**Key words:** Rescue therapy. Tenofovir. K65R.

Tenofovir (TDF) es un nucleótido análogo de la adenosina que inhibe la transcriptasa impidiendo la adición de nuevos nucleósidos y, por tanto, terminando la cadena de ADN. Su alta eficacia y el bajo índice de efectos adversos a corto y largo plazo lo han convertido en uno de los principales fármacos en el tratamiento del paciente sin experiencia retroviral previa. Este hecho se ha reconocido ampliamente por la mayoría de los expertos y fruto de ello es su recomendación en primera línea en el tratamiento de los pacientes que inician su primer tratamiento retroviral<sup>1</sup>. Sin embargo, la capacidad que tiene este fármaco para seguir inhibiendo la replicación viral en presencia de mutaciones de resistencia en el gen de la transcriptasa inversa lo convierte en una potencial ayuda en el tratamiento del paciente con fracaso virológico.

En este capítulo se realiza una breve revisión de las mutaciones que afectan la actividad de TDF, así como los estudios en pacientes con fracaso virológico previo en los que se ha utilizado TDF en sus pautas de rescate.

## Mutaciones que afectan a tenofovir DF

Al igual que ocurre con otros análogos de los nucleósidos, TDF se puede ver afectado por varias mutaciones en el gen

Correspondencia: Dr. J.C. López Bernaldo de Quirós.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH.  
Hospital Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: juanlopezbq@wanadoo.es

de la transcriptasa inversa. La mayoría de las mutaciones asociadas con análogos de nucleósidos (NAM) no están inducidas específicamente por TDF, aunque sí que pueden afectar su actividad. Pero no sólo el tipo de mutación que se produce puede afectar a TDF sino, lo que es más importante, cuáles son las mutaciones con que se acompañan ya que la combinación de varias de ellas puede tener mejores o peores consecuencias que cada una de las mutaciones aisladas. Las principales mutaciones que se deben considerar a la hora de estudiar la resistencia a TDF son:

– Mutaciones asociadas con los análogos de la timidina (TAM). Aunque las TAM pueden ser inducidas por casi todos los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), se han asociado más específicamente al uso de los análogos de timidina (estavudina y zidovudina). Su importancia radica en que su aparición se asocia con un incremento progresivo a la resistencia a todos los ITIAN<sup>2</sup>. Incremento que esta en función del número y del tipo de mutaciones que aparecen. Aunque está fuera del objetivo de este capítulo, se han definido 6 TAM (41L, 67N, 70R, 210W, 215Y y 219Q). Su aparición y acumulación sigue un proceso más o menos ordenado, y se han clasificado en 2 grandes grupos: TAM tipo 1 (41L, 210W y 215Y) y TAM tipo 2 (67N, 70R y 219Q). No todas ellas tienen el mismo impacto en la respuesta de cada uno de los ITIAN y a mayor número mayor resistencia a cada uno de los ITIAN. Asimismo, las TAM tipo 1 tienen un mayor impacto en la actividad retroviral que las tipo 2<sup>3</sup>.

El impacto que las TAM tienen sobre TDF es variable y depende, en gran medida, al igual que con los restantes ITIAN, del tipo y el número de ellas presentes. De esta forma, cuanto mayor es el número y cuanto más mutaciones del tipo 1 existan, más afectada se ve la actividad de TDF<sup>4</sup>. Como se verá más adelante, la mayor afectación se produce en presencia de 41L y 210W. En la tabla 1 se muestra el impacto que sobre la IC<sub>50</sub> de TDF respecto a la cepa natural (*fold change*, FC) tienen las diferentes TAM y su parcial reversión en presencia de 184V según la base de resistencias de la Universidad de Stanford en California<sup>5</sup>.

– Mutación 184V. La mutación 184V se produce específicamente tras el fracaso con lamivudina o emtricitabina.

Su presencia impide la unión de estos fármacos impidiendo la terminación de la cadena de ADN. Cuando aparece produce un notable incremento de la resistencia a lamivudina y emtricitabina y, en menor grado, a abacavir y didanosina, aunque su presencia no invalida el tratamiento con estos fármacos. Una característica importante de esta mutación es que su desarrollo produce una disminución de la capacidad replicativa del virus, que se asocia a largo plazo con una ligera disminución de la carga viral plasmática (CVP)<sup>3</sup>. De una manera aislada, la mutación 184V no tiene ningún efecto negativo sobre TDF; por el contrario, produce un aumento de sensibilidad con una disminución de la IC<sub>50</sub> del virus con un FC = 0,5 respecto a cepa natural<sup>5</sup>. Además, como se ha visto con anterioridad, disminuye parcialmente la resistencia inducida por otras mutaciones como las TAM.

– Mutación 65R. Esta mutación presentaba una escasa incidencia antes de la introducción clínica del TDF y era seleccionada por tratamientos con zalcitabina en monoterapia. Sin embargo, tras la comercialización de TDF la mutación 65R comenzó a describirse con mayor frecuencia. Por ejemplo, en el Chelsea Westminster Hospital de Londres su incidencia entre todos los genotipos analizados antes de octubre de 2000 era del 1,7%, mientras que se incrementó hasta 4% en los 24 meses siguientes<sup>6</sup>. Aunque este incremento fue inicialmente atribuido a la introducción de TDF, también puede ser seleccionado por abacavir y didanosina, especialmente si se administran con TDF. Un estudio reciente del Hospital Carlos III de Madrid sugiere una disminución en su incidencia durante los últimos años y se relaciona con una disminución en el uso de didanosina durante este período<sup>7</sup>. La mutación 65R puede acompañarse de las mutaciones 62V y 75I, aunque en estos casos se trataría más de mutaciones compensatorias que de verdaderas mutaciones de resistencia<sup>8</sup>. Lo que sí está bien definido es que la presencia de esta mutación parece tener algún tipo de incompatibilidad con las TAM. De esta manera, en virus que ya presentan algún tipo de TAM, el fracaso de TDF no suele asociarse con la presencia de 65R y TAM o 74V en el mismo clon viral<sup>9,10</sup>.

Desde un punto de vista fenotípico el desarrollo de la mutación 65R produce una pequeña pero amplia resistencia a la mayoría de los análogos. Sin embargo, sobre zidovudina produce una resensibilización con una disminución en la IC<sub>50</sub> (FC) de 0,6 respecto a la cepa natural. Entre los distintos ITIAN, lamivudina es el fármaco más afectado con un incremento en el FC de 9,3, siendo sensiblemente menor respecto a estavudina o TDF, con cambios en el FC que oscilan entre 1,6 o 2,1, respectivamente<sup>5</sup>.

La aparición de la mutación 65R es variable y depende en gran medida de los fármacos utilizados. Por ejemplo en el estudio GS-903 que comparaba TDF frente a estavudina, con una base común de efavirenz y lamivudina, 8 de los 299 pacientes que recibieron TDF desarrollaron la mutación K65R<sup>11</sup>. La mayoría de dichos pacientes consiguieron controlar la replicación viral con posterioridad, algunos de ellos, incluso, con la combinación de zidovudina y TDF<sup>12</sup>. Recientemente se ha sugerido que podría haber una mayor predisposición a desarrollar esta mutación en pacientes que inician su primer tratamiento retroviral con una combinación que incluya TDF junto con un no-nucleósido, especialmente si además el paciente recibe didanosina en el tratamiento retroviral<sup>13</sup>.

**TABLA 1. Media del cambio en la IC<sub>50</sub> a tenofovir DF respecto a la cepa natural, dependiendo de las mutaciones presentes en el gen de la transcriptasa inversa**

	Sin 184V	Con 184V
<b>TAM tipo 1</b>		
41L	1,3	0,4
41L + 215Y	1,3	1,1
41L + 210W + 215Y	3,1	1,4
<b>TAM tipo 2</b>		
67N	0,9	–
67N + 70R	1,5	0,7
67N + 70R + 219Q	1,7	1,2
65R	2,1	1,2

TAM: mutaciones asociadas con los análogos de la timidina. Adaptada de referencia 5.

– Otras mutaciones. La mutación *70E*, aunque no es específica de TDF, se puede seleccionar en fracaso con dicho fármaco y, al igual que sucede con *65R*, su aislamiento se ha incrementado desde la comercialización de TDF<sup>14</sup>. En el estudio ESS30009, que analizaba un brazo con abacavir, lamivudina y tenofovir, el 49% de los pacientes presentó fracaso virológico, con aparición de la mutación *65R* como la más frecuente, seguida de *70E* en el 10% de los casos<sup>15</sup>. Al igual que ocurre en el caso de *65R* y las TAM, cuando se realiza un análisis clonal parece haber una incompatibilidad entre esta mutación y las TAM, y ambas no están presente en el mismo clon al mismo tiempo<sup>16</sup>. El impacto que su presencia tiene sobre TDF es variable y depende del resto de las mutaciones con que se acompañe. Por ejemplo, si se acompaña de la *184V* esta mutación revierte la hipersensibilidad que induce la *184V* con un incremento en la IC<sub>50</sub> de 1,7 sobre la cepa natural<sup>5</sup>.

La mutación *151M* se asocia habitualmente con un aumento de resistencia a múltiples ITIAN y su aparición suele ir acompañada de otras mutaciones de resistencia, especialmente del tipo TAM. Por ese motivo su impacto sobre tenofovir dependerá, sobre todo, del resto de las mutaciones presentes. No obstante, en estudios de mutagénesis dirigida la presencia *151M* de manera aislada no tiene impacto sobre la sensibilidad a TDF<sup>17</sup>.

La inserción *69S\_SS* no suele producirse aislada y, al igual que la *151M*, suele representar el final de un acúmulo sucesivo de cambios en el genoma con multirresistencia a casi todos los análogos. Su aparición suele ser el resultado del fracaso previo con análogos de la timidina, por lo que la presencia de TAM es la norma en estos casos con un notable incremento de la resistencia a TDF<sup>18</sup>.

Finalmente, la mutación *74V*, principalmente inducida por didanosina y abacavir, no tiene impacto directo sobre la actividad de TDF, incluso se ha descrito un aumento de la sensibilidad fenotípica con ella<sup>19</sup>. A pesar de ello, y puesto que muchas veces va acompañada de TAM u otras mutaciones, su presencia se puede asociar con resistencia a TDF debido a estas últimas más que a *74V* propiamente dicha<sup>20</sup>.

## Tenofovir en pautas de rescate

La buena tolerancia de TDF junto con su buen perfil de actividad dependiendo de las mutaciones presentes, lo convierten en un fármaco con óptimas condiciones para ser utilizado en pacientes con fracasos retrovirales previos. En estos pacientes, los principales datos de eficacia y seguridad derivan de 2 grandes estudios. El primero de ellos, el estudio GS-902, es un ensayo clínico en fase II-III de búsqueda de dosis. Mientras que el segundo, el estudio GS-907, se trata ya de un ensayo clínico en fase III con más de 500 pacientes.

### Estudio GS-902

Después de los estudios iniciales con TDF, el estudio GS-902 se planteó como un ensayo de búsqueda de dosis, combinado con una valoración de la eficacia y seguridad en pacientes con fracaso virológico<sup>21</sup>. Para ello se aleatorizaron 199 pacientes que estaban en fracaso virológico (CVP entre 400 y 10.000 copias/ml) a recibir 3 dosis de TDF (75, 150 y 300 mg QD) o a placebo. Los pacientes que recibían placebo a las 24 semanas eran cambiados al brazo de TDF 300.

Además del TDF, los pacientes continuaban con el tratamiento que venían realizando hasta ese momento. En el momento de la inclusión, el 94% de los sujetos tenía mutaciones de resistencia para ITIAN, el 57% tenía alguna mutación considerada como primaria en el gen de la proteasa y el 32% tenía, al menos, una mutación asociada con no-nucleósidos. El tiempo medio que habían estado recibiendo algún tipo de tratamiento retroviral fue de 4,6 años. Tanto a las 24 como a las 48 semanas de tratamiento, todos los grupos de TDF presentaron una mayor caída en la CV de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que el grupo placebo, siendo esta caída máxima entre los pacientes con mayor dosis de TDF ( $-0,58 \log_{10}$  copias/ml frente a  $+0,02 \log_{10}$  copias/ml del grupo placebo en semana 24;  $p < 0,001$ ).

### Estudio GS-907

Con la información generada en el anterior estudio, se planteó un ensayo clínico de fase 3 con la dosis de 300 mg QD de TDF<sup>22</sup>. En este caso se incluyeron 552 pacientes que presentaban fracaso virológico en el seno de su tratamiento antirretroviral (TAR) con una CVP entre 400 y 10.000 copias/ml. Los pacientes eran aleatorizados a continuar con el TAR que estaban realizando junto con TDF 300 mg/día o placebo de TDF. El estudio se programó a 48 semanas con una posterior extensión hasta las 96 semanas de seguimiento. Al igual que en el estudio anterior, los pacientes del grupo placebo a las 24 semanas comenzaban a recibir TDF a dosis de 300 mg/día. La variable principal de respuesta fue la diferencia entre la CVP en el momento de la inclusión y la de cada uno de los períodos de seguimiento. En el momento de la inclusión la edad media fue 41,6 años, la CVP media fue  $3,36 \log_{10}$  copias/ml y la media de CD4 fue 447 células/ $\mu$ l. El tiempo medio que los pacientes llevaban recibiendo algún tipo de retroviral era de 5,4 años y el 94% de ellos tenía, al menos, una mutación de resistencia a los análogos de nucleósidos (media de 2,8 mutaciones/paciente), el 58% tenía, al menos, una mutación primaria en el gen de la proteasa y el 48% tenía una mutación que afectaba a los no-nucleósidos. A las 24 semanas de seguimiento el grupo de TDF presentó una disminución en la CVP de  $-0,59 \log_{10}$  copias/ml, frente a  $-0,01$  en el placebo. La disminución de la CV del grupo TDF se mantuvo hasta la semana 48 ( $-0,53 \log_{10}$  copias/ml) y en ese momento el 41% de los pacientes presentaba CVP  $< 400$  copias/ml. Inmunológicamente, en la semana 24 se produjo un aumento de los CD4 en el grupo TDF de 13 células/ $\mu$ l, frente a  $-11$  células en el grupo placebo.

Desde un punto de vista de la seguridad en ambos estudios el 3% de los pacientes suspendió el tratamiento por aparición del algún tipo de efecto adverso durante las primeras 24 semanas de seguimiento, y no hubo diferencias significativas entre el brazo que recibió placebo y el que recibió TDF 300 mg/día. Los efectos adversos que se comunicaron con más frecuencia fueron gastrointestinales y, en la mayoría de las ocasiones, se consideraron más en relación con el resto de los fármacos que recibía el paciente que con el propio TDF.

## Respuesta a tenofovir según genotipo basal

Con los datos procedentes de los estudios GS-902 y GS-907 se realizó un subanálisis para definir qué mutaciones

en el gen de la transcriptasa inversa tenían un mayor impacto en la respuesta a TDF<sup>23</sup>. De esta manera se analizaron conjuntamente 104 pacientes del estudio GS-902 que habían recibido TDF a dosis de 300 mg, junto con 253 del estudio GS-907. El 94% de estos pacientes tenía alguna mutación asociada con análogos de los nucleósidos; el 71% tenía al menos una TAM y la mutación 184V estaba presente en el 67% del total. Sólo 6 pacientes (1,4% del total) presentaban la mutación 65R en el momento de la inclusión. La mayor respuesta virológica en presencia de alguna mutación se produjo en pacientes que tenían exclusivamente la 184V (tabla 2). Como era de esperar, la presencia de TAM se asoció con una significativa reducción en la respuesta virológica, tanto en las semanas 24 y 48, que mejoraba si se añadía la 184V. Finalmente, los pacientes que presentaban la mutación 65R no mostraron, prácticamente, ninguna ventaja en la adición de TDF en el tratamiento ( $-0,01 \log_{10}$  copias/ml).

En un intento de valorar qué TAM impactaban más en la respuesta a TDF, se analizaron las distintas combinaciones de ellas y su respuesta virológica. La presencia de al menos 3 TAM tenía una significativa reducción en la respuesta virológica, y esta respuesta era menor en presencia de TAM tipo 1 (41L, 210W y 215Y) que en las de tipo 2 (67N, 70R y 219Q/E/N/R). De todas ellas, las que tuvieron un mayor impacto fue la presencia de 41L y

210W; de tal manera que, incluso, la presencia de 4 TAM que no incluyeran 41L y 210W presentaba una mayor respuesta virológica ( $-0,67$  frente a  $-0,21 \log_{10}$  copias/ml). Estos datos se confirmaron mediante un análisis multivariante que mostró que la presencia de 41L + 210W + 215Y o 41L + 67N + 210W + 215Y se asociaban a una mínima respuesta virológica; mientras que tanto 67N + 70R + 219Q/E/N/R o 67N + 70R + 215F + 219Q/E/N/R no se asociaban con una reducción significativa de dicha respuesta.

## Respuesta según fenotipo basal

En 204 pacientes se pudo analizar el fenotipo basal y su correlación posterior con la respuesta virológica<sup>23</sup>. Globalmente, el 38,7% de los pacientes presentaba un FC a TDF  $\leq 1$  respecto a la cepa natural en el momento de la inclusión, en el 32,3% estaba entre 1 y 2, en el 13,2% entre 2 y 3 y en el 15,6% restante era  $> 3$ . Como sería de esperar, hubo una disminución progresiva de la respuesta a medida que se incrementaba dicho FC, con una disminución en la CV respecto a la basal  $> 0,8 \log_{10}$  copias/ml en el grupo con FC  $< 1$ , frente a una reducción de sólo  $0,22 \log_{10}$  copias/ml en el grupo con FC  $> 4$ .

Mediante un análisis matemático se pudieron definir 2 puntos de corte de máxima (FC  $< 1,4$ ) y mínima (FC  $\geq 3,8$ ) respuesta a TDF. De esta manera, los pacientes con un FC  $< 1,4$  presentaron una reducción en la CV de  $0,77 \log_{10}$  copias/ml a las 24 semanas de tratamiento, frente a una caída de  $0,47 \log_{10}$  copias/ml en el grupo con FC entre 1,4 y 3,8, y de sólo  $0,24 \log_{10}$  copias/ml en aquellos con FC  $> 3,8$ .

Finalmente, se analizó la susceptibilidad fenotípica en función del genotipo y del tipo de mutaciones presentes en el momento basal. El FC medio de los 204 pacientes analizados fue de 1,8, pero fue de 1 en los casos en los que no había TAM. La presencia de 1 o 2 TAM se asoció con un FC de 1,4 y la presencia de 3 TAM o más con un FC de 2,4. En este último caso (al menos 3 TAM), si estaban presentes 41L o 210W el FC se situaba en 2,9 frente a 1,7 cuando no aparecían ninguna de estas 2 mutaciones.

## Emergencia de mutaciones en pacientes que fracasan con tenofovir

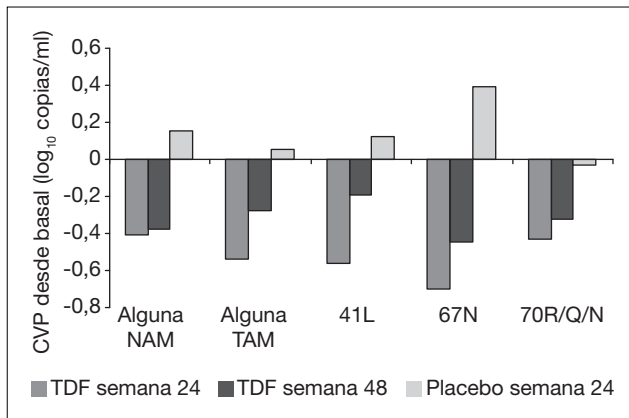
Dentro del estudio GS-907 se realizó un subanálisis más detallado del desarrollo de mutaciones en la transcriptasa inversa en pacientes que habían recibido TDF a lo largo del seguimiento<sup>24</sup>. De esta forma se analizaron detalladamente en el momento de la inclusión y en las semanas 24 y 48 a 253 pacientes; de los cuales 84 que habían sido asignados inicialmente al grupo placebo y que posteriormente, a partir de la semana 24, cambiaron a TDF, y 169 aleatorizados desde el principio a TDF 300 mg. En el momento de la inclusión en el estudio, este subgrupo de pacientes presentaba una incidencia de mutaciones de resistencia similar a la del resto de los pacientes incluidos en el GS-907.

Durante las primeras 24 semanas del seguimiento el 24% de los pacientes del grupo placebo desarrolló nuevas mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa, frente al 16% del grupo TDF ( $p = 0,17$ ). Los pacientes del grupo placebo que desarrollaron alguna nueva mutación duran-

TABLA 2. Cambio medio en carga viral plasmática desde basal (expresado en  $\log_{10}$  copias/ml) dependiendo de las mutaciones presentes en el momento de inclusión. Subanálisis combinado de los estudios GC-902 y GS-907

	Tenofovir 300 mg/día		Placebo
	Semana 24	Semana 48	Semana 24
Todos	-0,59	-0,57	-0,03
No 184V	-0,42	-0,43	0,08
Sí 184V	-0,67	-0,64	-0,09
184V + no TAM	-0,96	-0,88	-0,12
No TAM	-0,80	-0,74	-0,11
TAM	-0,5	-0,5	0,00
No 184V	-0,45	-0,46	0,13
Sí 184V	-0,52	-0,52	-0,08
1-2	-0,66	-0,63	-0,04
$\geq 3$	-0,40	-0,43	0,03
Con 41L o 210W	-0,21	-0,24	0,01
Sin 41L o 210W	-0,67	-0,67	0,07
67N	-0,53	-0,58	-0,03
70R	-0,71	-0,70	-0,03
219Q/E/N/R	-0,60	-0,59	0,11
215Y/F	-0,35	-0,37	0,03
41L	-0,26	-0,29	0,06
210W	-0,17	-0,21	0,06
215Y/F sin 41L o 210W	-0,70	-0,66	-0,01

Adaptada de Miller et al<sup>23</sup>.



**Figura 1.** Cambios en la carga viral plasmática (CVP) desde la basal según mutaciones desarrolladas durante el tratamiento con tenofovir DF (TDF). Adaptada de McColl et al<sup>24</sup>.

NAM: mutaciones asociadas con análogos de nucleósidos; TAM: mutaciones asociadas con los análogos de la timidita.

te este período presentaron un cambio en la CV a las 24 semanas del tratamiento de  $+0,15 \log_{10}$  copias/ml respecto a la basal (fig. 1). Por el contrario, esta cifra fue de  $-0,41 \log_{10}$  copias/ml en el grupo TDF. La mayoría de las nuevas mutaciones desarrolladas durante este período fue TAM en pacientes que ya tenían alguna de estas mutaciones en el momento de la inclusión y que estaban recibiendo concomitantemente zidovudina, estavudina, didanosina o abacavir. No hubo diferencias significativas en el tipo de TAM que se añadieron durante esta fase, excepto en el caso de 67N con una ligera mayor incidencia en el caso de TDF (el 4% con TDF frente al 1% con placebo;  $p = 0,28$ ). No obstante, los pacientes con TDF que añadieron esta mutación presentaron una mayor disminución de la CV que los que añadieron la mutación 41L ( $-0,70$  frente a  $-0,46 \log_{10}$  copias/ml). Desde un punto de vista fenotípico, el desarrollo de TAM se asoció con un incremento medio del FC de 1,7 veces respecto al basal.

En total, 8 (3%) de los pacientes que recibieron TDF a lo largo del estudio desarrollaron la 65R. el tiempo medio para su aparición fue de 24 semanas y 4 de ellos estaban también recibiendo abacavir o didanosina. Ningún paciente en el grupo placebo desarrolló esta mutación durante las primeras 24 semanas de seguimiento. La respuesta virológica en este grupo estuvo claramente disminuida con un cambio de la CV respecto a la basal de  $-0,28 \log_{10}$  copias/ml. Ninguno de estos 8 enfermos tenía TAM en el momento basal, hecho que habla a favor de la incompatibilidad que hay entre las TAM y 65R en el mismo gen. Desde un punto de vista fenotípico la presencia de esta mutación se asoció a un incremento en el FC de 1,7 veces respecto al basal.

## Otros estudios

Además de los estudios previamente mencionados, la utilización de TDF en terapias de rescate se ha analizado por varios autores. En el primero de ellos, un trabajo realizado en el seno del programa de acceso expandido a TDF en Francia, analizó la posible presencia de una puntuación genotípica a TDF<sup>25</sup>. Para ello se analizaron 161 pacientes

que recibieron el fármaco como parte de un tratamiento de rescate, y se analizó el genotipo basal y la respuesta virológica a los 3 meses del inicio del tratamiento. Como era de esperar, las mutaciones que más impactaron en la respuesta a TDF fueron las TAM (tanto tipo 1 como tipo 2) y la 74V. De esta manera se construyó un puntuación con estas 7 mutaciones (se excluyeron 65R e inserciones en posición 69 por su baja frecuencia). La presencia de  $\leq 2$  mutaciones se asoció con un cambio de la CV de  $-1,3 \log_{10}$  copias/ml respecto a la basal; mientras que la presencia de al menos 6 mutaciones se asoció con  $+0,1 \log_{10}$  copias/ml.

En un trabajo colaborativo y retrospectivo italiano se analizó la respuesta a la combinación estavudina + TDF en 172 pacientes con fracaso virológico previo y con mutaciones de resistencia en el gen de la transcriptasa inversa<sup>26</sup>. Todos los pacientes tenían que haber recibido estavudina + TDF + el tratamiento optimizado que consideraran su médicos tras un fracaso virológico bien documentado. Las mutaciones más frecuentes en el momento basal fueron 184V (76%), 215Y/F (42%) y 41L (33%). El 33% de los pacientes tenía al menos 3 TAM. El riesgo de fracaso virológico a los 6 meses de inicio del tratamiento de rescate fue del 22% y el cambio en la CV respecto a la basal fue  $-1,69 \log_{10}$  copias/ml en la semana 24 y  $-1,53 \log_{10}$  copias/ml en la semana 48. El fracaso se asoció a la presencia en el basal de 41L, 210W, 215Y o 67N, pero no a la presencia de 70R o 219Q. La probabilidad de fracaso virológico fue mayor con TAM del tipo 1 que con las del tipo 2. De igual manera, fue significativamente menor en los pacientes que tenían la mutación 184V en el basal que los que no. Al igual que sucedió en el subanálisis del estudio GS-907, en 17 casos que se pudo analizar el genotipo en el momento del fallo, lo más frecuente fue la acumulación de nuevas TAM asociadas con el uso de estavudina, y en ningún caso se detectó el desarrollo de 65R.

## Conclusiones

TDF ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro en pacientes con fracaso virológico previo y con mutaciones de resistencia en el gen de la transcriptasa inversa. En estos casos, la presencia de las mutaciones 41L y 210W se asocia a una peor respuesta al tratamiento de rescate que incluya TDF. Por el contrario, la existencia de TAM tipo 2 (67N, 70R y 219Q/E/N) presenta un escaso impacto en la actividad de TDF en estos pacientes. Finalmente, merece la pena destacar que en el tratamiento con TDF la presencia de la mutación 184V se asocia con una respuesta virológica más favorable, frente a su ausencia, con cualquiera de las distintas combinaciones de mutaciones presentes.

## Declaración de conflicto de intereses

El autor ha actuado como consultor para Gilead Sciences, BMS, MSD, Janssen-Cilag y Abbott durante los últimos 12 meses.

## Bibliografía

- Panel de expertos de Gesida y PNS. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualizado, Ene 2008) (accedido, May 2008). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>

2. Whitcomb JM, Parkin N, Chappey C, Hellman NS, Petropoulos CJ. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J Infect Dis.* 2003;188:992-1000.
3. Shulman N, Winters M. A review of HIV-1 resistance to the nucleoside and nucleotide inhibitors. *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2003;3:273-81.
4. Wolf K, Walter H, Beerenwinkel N, Keulen W, Kaiser R, Hoffmann D, et al. Tenofovir resistance and resensitization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3478-84.
5. HIV Drug Resistance Database. Stanford University. Genotype-Phenotype Correlations (accedido, 25 May 2008). Disponible en: <http://hivdb.stanford.edu/pages/genotype-phenotype.html>
6. Winston A, Pozniak A, Mandalia S, Gazzard B, Pillay D, Nelson M. Which nucleoside and nucleotide backbone combinations select for the K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS.* 2004;18:949-51.
7. Mendoza C, Jiménez-Nacher I, Garrido C, Barreiro P, Poveda E, Corral A, et al. Changing patterns in HIV reverse transcriptase resistance mutations after availability of tenofovir. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1782-5.
8. Winston A, Mandalia S, Pillay D, Gazzard B, Pozniak A. The prevalence and determinants of the K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase in tenofovir-naïve patients. *AIDS.* 2002;16:2087-9.
9. Warden M, Marcelin AG, Simon A, Kirstetter M, Tubiana R, Valantin MA, et al. Resistance mutations before and after tenofovir regimen failure in HIV-1 infected patients. *J Med Virol.* 2005;76:297-301.
10. Parikh UM, Barnas DC, Faruki H, Mellors JW. Antagonism between the HIV-1 reverse-transcriptase mutation K65R and thymidine-analogue mutations at the genomic level. *J Infect Dis.* 2006;194:651-60.
11. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak A, DeJesus E, Suleiman H, Miller M, 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.
12. Miller M, Margot N, McColl D, Wring T, Coakley D, Cheng A. Characterization of resistance mutation patterns emerging over 2 years during first-line antiretroviral treatment with tenofovir DF or stavudine in combination with lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther.* 2003;8:151.
13. Von Wyl V, Yerly S, Boni J, Burgisser P, Klimkait T, Battegay M, et al. Factors associated with the emergence of K65R in patients with HIV-1 infection treated with combination antiretroviral therapy containing tenofovir. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46:1299-1309.
14. Kagan R, Ross L, Winters M, Merigan T, Heseltine P, Lewinski M. Adefovir-associated HIV-1 RT mutation K70E in the age of tenofovir. *Antivir Ther.* 2005;10 Suppl 1:S103.
15. Ross L, Gerondelis P, Liao Q, Wine B, Lim M, Shaefer M, et al. Selection of the HIV-1 reverse transcriptase mutation K70E in antiretroviral-naïve subjects treated with tenofovir/abacavir/lamivudine therapy. *Antivir Ther.* 2005;10 Suppl 1:S102.
16. Kagan RM, Lee TS, Ross L, Lloyd RM, Lewinski MA, Potts SJ. Molecular basis of antagonism between K70E and K65R tenofovir-associated mutations in HIV-1 reverse transcriptase. *Antiviral Research.* 2007;75:210-8.
17. Bennett M, Dettori M, Lennerstrand J, Brun-Vezinet F, Descamps D, Schinazi RF. Characterization of the Q151M and V111I mutations of HIV-2 reverse transcriptase. XVI International HIV drug Resistance Workshop: Basic Principles & Clinical Implications. Barbados, Julio 2007 [abstract 109].
18. Winters MA, Merigan TC. Insertions in the human immunodeficiency virus type 1 protease and reverse transcriptase genes: clinical impact and molecular mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2575-82.
19. Rhee SY, Taylor J, Wadhera G, Ben-Hur A, Brutlag DL, Shafer RW. Genotypic predictors of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:17355-60.
20. Svarovskaia E, Margot N, Bae A, Waters J, Goodman D, Zhong L, et al. Low-level K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase of treatment-experienced patients exposed to abacavir or didanosine. *J AIDS.* 2007;46:174-80.
21. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS.* 2002;16:1257-63.
22. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;139:313-20.
23. Miller MD, Margot N, Lu B, Zhong L, Chen SS, Cheng A, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. *J Infect Dis.* 2004;189:837-46.
24. McColl DJ, Margot NA, Wulfsch M, Coakley DF, Cheng AK, Miller MD. Patterns of resistance emerging in HIV-1 from antiretroviral-experienced patients undergoing intensification therapy with tenofovir disoproxil fumarate. *J AIDS.* 2004;37:1340-5.
25. Masquelier B, Tamalet C, Montes B, Descamps D, Peytavin G, Bocket L, et al. Genotypic determinants of the virological response to tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients. *Antivir Ther.* 2004;9:315-23.
26. Antinori A, Trota MP, Nasta P, Bini T, Bonora S, Castagna A, et al. Antiviral efficacy and genotypic resistance patterns of combination therapy with stavudine/tenofovir in highly active antiretroviral therapy experienced patients. *Antivir Ther.* 2006;11:233-43.