

# ¿Son iguales todas las combinaciones de análogos?

Celia Miralles Álvarez

Consulta de VIH. Unidad de Enfermedades Infecciosas. CHU. Xeral-Cies. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

La impresionante mejora en el arsenal terapéutico ha hecho real la posibilidad de convivir crónicamente con el virus de la inmunodeficiencia humana. Nuestros pacientes, como nosotros, están envejeciendo y su esperanza de vida se aproxima a la de la población de referencia. Por ello se necesitan fármacos seguros, fáciles de tomar, con interacciones controlables y con el menor impacto posible sobre comorbilidades de gran prevalencia, como la aterosclerosis o la coinfección por virus hepatotropos.

Fármacos que se adapten al estilo de vida del paciente sin afectarle en su calidad y libres, sobre todo, de efectos estigmatizantes como la lipoatrofia, que supone hoy una gran preocupación para la mayoría de los pacientes de reciente diagnóstico.

La elección de la pareja análogos de nucleósidos-inhibidores de la transcriptasa inversa (ANITI) al inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) debe sustentarse en la evaluación cuidadosa de los ya muchos datos acumulados acerca de todos estos determinantes que ya están configurando una nueva era en el control de la infección.

Así, en este escenario, los análogos timidínicos han sido relegados a un uso alternativo. Las combinaciones a dosis fijas de tenofovir (TDF) y emtricitabina (FTC) o abacavir (ABC) y lamivudina (3TC) son el «*backbone*» electivo al iniciar el TAR.

Los datos comparativos directos aún son escasos, pero apuntan a una eficacia virológica similar, con algún dato de desventaja, muy preliminar del ABC/3TC. Aunque, tras excluir a los pacientes con riesgo de hipersensibilidad a ABC, ambos «combos» son muy bien tolerados, el TDF/FTC se asocia a un mejor perfil lipídico. Los recientes datos del DAD que muestran una inesperada asociación del ABC con el incremento del riesgo cardiovascular precisan estudios en profundidad.

**Palabras clave:** Tratamiento antirretroviral de inicio. Análogos de la timidina. Abacavir. Tenofovir. Eficacia. Toxicidad.

Are all analogue combinations equal?

The huge improvement in the therapeutic arsenal for HIV infection has led to HIV becoming a chronic disease. Like us, our patients are aging and their life expectancy is close to that of the general population. Consequently, we need safe, easily administered drugs with interactions that can be controlled and the least possible impact on highly prevalent comorbidities such as atherosclerosis or coinfection with hepatotropic viruses. Drugs should fit the patient's lifestyle without affecting quality of life and, above all, be free of effects leading to stigma, such as lipodystrophy, a major concern for most recently diagnosed patients. The choice of the two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors used at the start of antiretroviral therapy should be based on careful evaluation of the abundant data accumulated on all these determining factors which are heralding a new era in the control of HIV infection. Thus, in this scenario, thymidine analogues have been relegated to alternative use. Fixed-dose combinations of tenofovir and emtricitabine (TDF/FTC) or abacavir and lamivudine (ABC/3TC) are the backbone of choice when initiating antiretroviral therapy. Direct comparative data are still scarce but suggest similar virological efficacy, with highly preliminary data suggesting some disadvantages associated with the use of ABC/3TC. After excluding patients at risk of hypersensitivity to ABC, both combinations are well tolerated, but TDF/FTC is associated with a better lipid profile. Recent data from the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (DAD) study show an unexpected association of ABC with increased cardiovascular risk and thus more detailed studies are required.

**Key words:** Initial antiretroviral therapy. Thymidine analogues. Abacavir. Tenofovir. Efficacy. Toxicity.

## Introducción

Las directrices reflejan dinámicamente los cambios en el manejo de los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los últimos años<sup>1-3</sup>. Tal como se describe con detalle en capítulos anteriores, varias combinaciones de 3 fármacos eficaces (tratamiento antirretroviral de gran actividad [TARGA]) pueden conseguir el control virológico y la respuesta inmunológica. Sin embargo, las grandes cohortes muestran que un número importante de pacientes cambia su terapia de inicio antes de alcanzar el

Correspondencia: Dra. C. Miralles Álvarez.  
Consulta de VIH. Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
CHU Xeral-Cies. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.  
Pizarro, 22. 36204 Vigo. Pontevedra. España.  
Correo electrónico: med000946@saludalia.com

primer año de seguimiento; la razón más frecuente es la toxicidad (51%)<sup>4</sup>.

Los efectos adversos de los fármacos han supuesto la limitación mayor para la adhesión. Es necesario, por lo tanto, redefinir cuidadosamente todos los aspectos del TAR de inicio para construir un régimen eficaz, sencillo y tolerable que nos garantice un éxito duradero.

## Análogos de la timidina frente a no análogos de la timidina

Desde comienzos de este año, y de forma unánime, todas las directrices han excluido de sus recomendaciones el uso preferente en inicio de combinaciones que incluyan análogos timidínicos. La estavudina (d4T) ya había sido previamente postergada al rescate y la acumulación de datos provenientes de ensayos clínicos ha obligado a los comités de expertos a relegar a la histórica zidovudina (AZT) a la categoría de fármaco de uso alternativo.

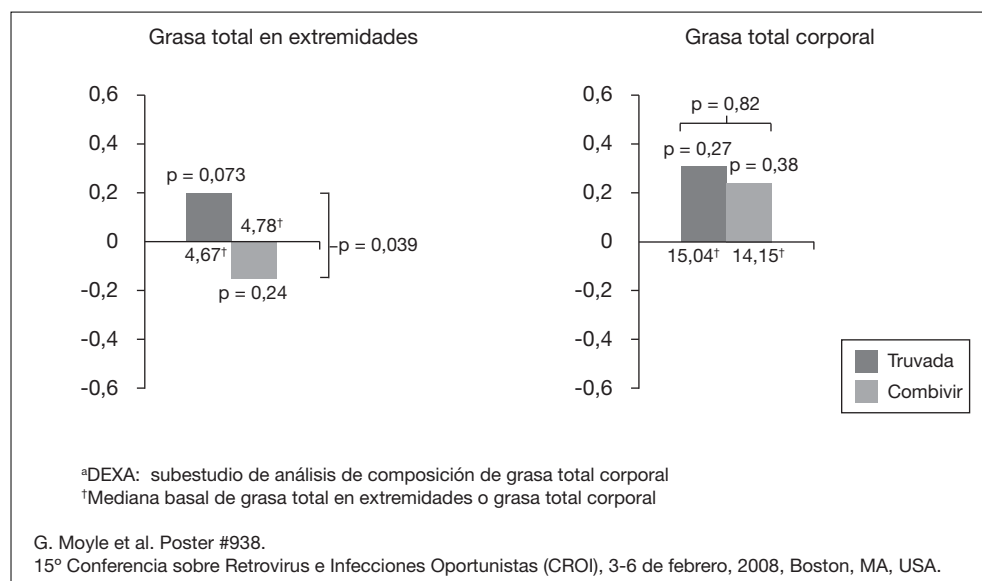
La toxicidad mitocondrial se considera la vía patogénica más común subyacente a los efectos adversos asociados a los nucleósidos-inhibidores de la transcriptasa inversa (ANITI). Estudios en líneas celulares ya habían indicado la variable capacidad de los diferentes fármacos del grupo para inhibir a la polimerasa gamma, enzima crítica en el proceso de producción energética por la mitocondria<sup>5,6</sup>. Estos datos experimentales reflejan nuestra experiencia diaria y han sido contrastados clínicamente en múltiples estudios, alguno de ellos comentado en profundidad en capítulos previos.

El tenofovir (TDF) es un análogo nucleótido con potente actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis B. Su larga vida intracelular permite su dosificación 1 vez al día y su combinación fija con emtricitabina (FTC) posibilita una sola administración diaria, y en los próximos meses en una única pastilla cuando la triple combinación con efavirenz (EFV) esté ya comercializada.

El TDF con FTC o 3TC en asociación tanto con EFV como con inhibidores de la proteasa (IP) ha mostrado gran eficacia y tolerancia. Dos importantes ensayos clínicos en pacientes *naïve* catapultaron al TDF a la lista de fármacos de uso preferente en el inicio del TAR. El principal ensayo clínico, estudio 903, comparativo de TDF frente a d4T más la combinación 3TC y EFV, mostró no sólo la alta eficacia del primero sino su mejor perfil metabólico, tanto respecto a la dislipemia como a la temida lipoatrofia, ambas significativamente mayores en la rama con d4T<sup>7</sup>. El seguimiento de la rama única de TDF a 6 años, estudio 903E<sup>8</sup>, confirma la durabilidad de estos buenos resultados inmunovirológicos y el magnífico perfil metabólico, demostrándose mediante DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) un incremento progresivo de grasa en las extremidades.

Respecto al AZT, los datos más concluyentes han sido, sin duda, los del estudio 934<sup>9,10</sup>, que demostraron en un seguimiento que alcanza ya los 3 años, además de una similar eficacia en el control virológico, una significativa mayor incidencia de lipoatrofia (también medida por DEXA y de anemia en la rama con AZT).

Otros estudios en simplificación, ya descritos en esta monografía, como el Recover, el Rave o el 903E, demostraron también que a igual control virológico el TDF suponía una mejora en los parámetros metabólicos, incluyendo una lenta pero significativa mejoría en la lipoatrofia. Destacar especialmente los resultados a 48 semanas del subestudio realizado para evaluar la lipodistrofia, mediante DEXA, en 100 pacientes pertenecientes al estudio SWEET, que Graham Moyle presento en el 15.º CROI<sup>11</sup>. Recordemos que en este estudio se comparaba la eficacia y seguridad de continuar con combivir o cambiar a Truvada®, ambos con EFV. Los investigadores observaron 2 hechos de gran relevancia clínica. El primero de ellos es que aunque en ambas ramas los pacientes aumentaban la cantidad de grasa total, ésta se acumulaba en el tronco en los que continuaban con AZT mientras continuaban perdiendo grasa en las extremidades, configurando así el fenotipo característico de los pacientes con redistribución grasa. Esto no sucedió en los



**Figura 1.** Media de la grasa en las extremidades (kg) y media de grasa corporal total (kg): semana 48; cambios desde la basal.  
 SWEET: cambio de CBV a TVD preserva la grasa en las extremidades.

pacientes con Truvada®, cuya grasa en las extremidades se incrementó de forma significativa tras el cambio en dirección a una recuperación armónica de la composición corporal ideal. En segundo lugar, se subraya la importancia del diagnóstico precoz de la lipoatrofia y las consecuencias negativas del cambio tardío del AZT. Los pacientes que habían estado en terapia con el análogo timidínico más de 3 años, apenas recuperaron grasa en las extremidades a pesar del cambio a TDF (fig. 1).

Estos resultados no son sorprendentes, y coinciden con la apreciación general y la propia experiencia de los clínicos de que, una vez instaurada, la lipoatrofia severa es muy difícil sino imposible de revertir. Por lo tanto, la estrategia de tratamiento debe estar encaminada a la prevención eligiendo en el TAR de inicio los fármacos más benignos y realizando con la mayor premura en los pacientes ya tratados los cambios proactivos a estos regímenes con cierta capacidad de revertir o al menos limitar el proceso.

En estos ensayos clínicos la incidencia de fracaso renal asociado al TDF fue mínima, similar a la rama comparadora, y la mayoría de los casos, coincidente con otros factores de afectación renal, como uso de agentes neurotóxicos, hipertensión o diabetes<sup>7,9</sup>.

Por su parte, la eficacia y seguridad del abacavir (ABC) acompañado de 3TC y EFV, también se compararon con las de los análogos timidínicos en 2 ensayos clínicos. En el primero de ellos, el CNA30024, el fármaco comparador fue el AZT. Aunque se demostró la no inferioridad y mejor tolerancia del ABC, no se realizaron estudios objetivos para evaluar la lipoatrofia<sup>12</sup>. Ésta sí se midió mediante DEXA en el segundo estudio, ABCD<sup>13</sup>, demostrando, en este caso frente al d4T, una asociación significativamente menor con la pérdida de grasa y también menos dislipemia. Aun teniendo en cuenta que el número de pacientes no fue elevado, parece comprobado el mejor perfil metabólico de esta combinación respecto a los análogos timidínicos.

Como conclusión de este apartado, como norma general y ya con el respaldo de «todas» las directrices (nacionales e internacionales), se puede recomendar que los análogos de la timidina no se deben incluir en la combinación de inicio como fármacos preferentes. Su uso queda, por lo tanto, relegado al rescate o a las situaciones alternativas en las que las combinaciones de elección Truvada® o Kivexa® estén contraindicadas por alguna razón fundada.

## Truvada® frente a Kivexa®, ¿qué «combo» elegir?

La comparación entre los 2 «combos» se basaba hasta el último CROI (febrero de 2008) en los resultados obtenidos en sus respectivos ensayos clínicos, tanto en *naïve* como en el objetivo de mejorar la toxicidad asociada a las combinaciones con análogos timidínicos. Por todo ello, estas comparaciones indirectas proporcionaban datos provenientes de diferentes poblaciones con variados diseños en sus estudios.

Ambos «combos» comparten la comodidad de una única toma diaria y han demostrado gran eficacia. La toxicidad de ABC se presenta a corto plazo como la reacción de hipersensibilidad, en ocasiones muy severa, y que conlleva la retirada inmediata del fármaco. Actualmente se puede

evitar mediante un test genotípico (HLA-B\*5701) que identifica a los sujetos en riesgo<sup>14,15</sup>.

El aspecto más controvertido respecto a la toxicidad asociada a TDF ha sido la posible afectación renal. El debate se fundamenta en publicaciones de casos aislados de fracaso renal con TDF o estudios de cohortes que reportan disminuciones en el aclaramiento de creatinina (realizada por fórmulas como el Cockcroft-Gault o el MDRD), la hipofosfatemia u otros trastornos aislados de la filtración glomerular o disfunción tubular, que en ocasiones se asocia al uso conjunto de TDF con IP<sup>16-20</sup>.

Es importante tener en cuenta que durante los últimos años se ha ido acumulando una enorme cantidad de datos acerca de la eficacia y seguridad del TDF. La mayoría de los ensayos clínicos, incluidas las nuevas familias aún sin indicación oficial para su inicio, han utilizado el TDF + FTC/3TC en su «backbone»<sup>7,10,21,22</sup>.

Asimismo, los datos de las cohortes más amplias demuestran que la incidencia real de daño renal es mínima, suponiendo un porcentaje de abandono inferior al 1%, y los casos graves suelen coincidir con conocidos factores de afectación renal en un paciente dado. Y esto corresponde también a la percepción de los médicos que llevamos muchos años tratando a un buen número de pacientes. Además, sabemos que la infección por el VIH es causa, por sí misma, de una nefropatía que se pondera sea incluida como un factor más que hay que tener en cuenta para iniciar la terapia más tempranamente.

Por su parte, el posible efecto negativo sobre la densidad ósea es aun objeto de mayor controversia. A finales de la década de los años noventa se postuló la teoría, nunca refrendada, de que los IP podrían acelerar la desmineralización ósea. La realidad es que la osteopenia y la osteoporosis son procesos multifactoriales en los que la posible acción negativa de un fármaco en particular está minimizada y muy difuminada por la alta prevalencia de otros factores, como el sedentarismo, el tabaquismo, el índice de masa corporal bajo, la menopausia o el uso de corticoides.

Tomando como ejemplo al estudio 903, la densidad ósea fue ligeramente inferior en la rama de TDF en columna lumbar, aunque no en cadera, se mantuvo estable y no progresó en el tiempo de seguimiento, y la repercusión clínica, como fracturas, ha sido nula, sin ninguna diferencia con la rama comparadora. Actualmente no hay recomendación alguna por parte de las directrices respecto a restricciones en el uso del fármaco.

En los últimos años se han puesto en marcha estudios para comparar de forma directa los 2 «combos». El primero de ellos, un estudio español, el BICOMBO, presentado por Esteban Martínez en el 4.º IAS<sup>23</sup>, se aleatorizaron 334 pacientes con carga viral indetectable a recibir Kivexa® o Truvada® (seguían recibiendo el IP o NNITI del régimen anterior). El objetivo a 48 semanas era comparar la eficacia y la seguridad de los fármacos. La redistribución grasa se evaluó mediante DEXA y no se realizó HLA-B\*5701.

Las diferencias en cuanto a control virológico no fueron significativas, pero sí lo fue el perfil lipídico, favorable a Truvada®, y también se observó una tendencia a un mayor incremento de grasa subcutánea, aunque no alcanzó significación estadística (tabla 1).

El primer estudio que puso «frente a frente» en *naïve* a los 2 «combos» fue el estudio HEAT, que aleatorizó a 688

TABLA 1. BICOMBO: TDF/FTC mayor mejoría de dislipemia

| Situación en la semana 48                    | ABC/3TC           | TDF/FTC     | P        |
|--|-------------------|-------------|----------|
| Fallo de tratamiento <sup>a</sup>            | 19% <sup>b</sup>  | 13%         |          |
| Fallo virológico (VIH-1 ARN > 200 copias/ml) | 2,4% <sup>c</sup> | 0%          |          |
| Cambio en colesterol, mg/dl (mmol/l)         | +12 (+0,31)       | -9 (-0,23)  | 0,001    |
| Cambio en cHDL, mg/dl (mmol/l)               | 0 (0)             | -4 (-0,10)  | < 0,0001 |
| Cambio en cLDL, mg/dl (mmol/l)               | +7 (+0,18)        | -4 (-0,10)  | < 0,0001 |
| Cambio en triglicéridos, mg/dl (mmol/l)      | 0 (0)             | -16 (-0,18) | 0,01     |

ABC: abacavir; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FTC: emtricitabina; TDF: tenofovir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; 3TC: lamivudina.

<sup>a</sup>Definido como rebrote viral > 200 copias/ml, interrupción de droga de estudio, pérdida de seguimiento o progresión a sida o muerte.

<sup>b</sup>No encontró criterios de no inferioridad.

<sup>c</sup>Encontró criterios de no inferioridad.

Sin diferencias en ALT/AST, GFR, BMD y grasa en EE (DEXA).

Datos tomados de Martínez et al<sup>23</sup>.

pacientes a recibir Kivexa® o Truvada®, además de Kaletra®, 2 veces al día. Diseñado como un estudio de no inferioridad, evalúa la eficacia y seguridad de cada uno de los «combos» a 96 semanas. En la última edición del CROI fueron presentados los resultados a las 48 semanas<sup>24</sup>.

Las 2 combinaciones fueron eficaces y bien toleradas. Dado que no se realizó el HLA-B\*5701 hubo un 4% de retiradas debidas a la hipersensibilidad. Es de destacar que, a pesar de la evaluación minuciosa de la función renal, no se observaron diferencias entre las ramas, y fue del 1% en la del TDF. Asimismo, el perfil lipídico fue de nuevo mejor en el grupo de pacientes con Truvada® (tablas 2-4).

En esta misma edición del CROI, los investigadores de la gran cohorte DAD presentaron unos sorprendentes resultados<sup>25</sup> que mostraban la fuerte asociación del uso reciente de ABC y, en menor medida, de didanosina con los infartos de miocardio. El riesgo era mayor en los sujetos con riesgo cardiovascular (RCV) subyacente y desaparecía al retirar el fármaco. Para estimar la magnitud del in-

TABLA 2. Estudio HEAT: efectos adversos asociados al tratamiento

|  | ABC/3TC<br>n = 343 | TDF/FTC<br>n = 345 |
|--|--------------------|--------------------|
| <b>Efectos adversos grado 2-4 relacionados con el tratamiento (&gt; 3%)</b>  |                    |                    |
| <b>Cualquier efecto (todos los sujetos)</b>                                  | <b>154 [45%]</b>   | <b>152 [44%]</b>   |
| Diarrea  | 61 (18%)           | 64 (19%)           |
| Náuseas  | 25 (7%)            | 20 (6%)            |
| Hipertrigliceridemia   | 20 (6%)            | 17 (5%)            |
| Hipercolesterolemia  | 22 (6%)            | 12 (3%)            |
| Disminución de la tasa de filtración glomerular                              | 17 (5%)            | 16 (5%)            |
| Vómitos  | 11 (3%)            | 11 (3%)            |
| Sospecha de hipersensibilidad a ABC  | 14 (4%)            | 3 (1%)             |
| <b>Efectos adversos serios relacionados con el tratamiento (≥ 2 efectos)</b> |                    |                    |
| <b>Cualquier efecto (todos los sujetos)</b>                                  | <b>18 [5%]</b>     | <b>10 [3%]</b>     |
| Sospecha de hipersensibilidad a ABC  | 14 (4%)            | 3 (1%)             |
| Síndrome de reconstitución inmune  | 2 (< 1%)           | 0                  |
| Anemia   | 1 (< 1%)           | 1 (< 1%)           |
| Fallo renal  | 0                  | 2 (< 1%)           |

Eficacia y seguridad de abacavir/lamivudina comparada con tenofovir/emtricitabina en combinación con lopinavir/ritonavir una vez al día, después de 48 semanas, en el Estudio HEAT.

15ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI), 3-6 de febrero 2008; Boston, MA, USA.

cremento del RCV asociado al uso del ABC podemos compararlo con el asociado al hecho de fumar (1,9 y 2-3 veces, respectivamente) (fig. 2).

Es importante reseñar que aunque las asociaciones descritas en este trabajo están basadas en un gran número de pacientes (33.347) seguidos durante 7 años, sin embargo no es un ensayo clínico aleatorizado; por ello, a pesar del rigor con el que los investigadores han analizado los posibles sesgos, éstos no se pueden excluir. No fue identificado ningún mecanismo biológico que explicase el hallazgo, al parecer independiente, de las alteraciones metabólicas comunes.

A pesar de que los autores recomiendan evaluar la posible retirada del fármaco, sobre todo en los pacientes

TABLA 3. Estudio HEAT: cambios en la mediana de lípidos a la semana 48

| Mediana (mg/dl)       | n<br>Basal/semana<br>48 | ABC/3TC<br>n = 343 |              |                       | n<br>Basal/semana<br>48 | TDF/FTC<br>n = 345 |              |                       |
|-----------------------|-------------------------|--------------------|--------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|--------------|-----------------------|
|                       |                         | Basal              | Semana<br>48 | Cambio desde<br>basal | Media (mg/dl)           | Basal              | Semana<br>48 | Cambio desde<br>basal |
| Colesterol total (CT) | 278,243                 | 159                | 202          | +32                   | 286,229                 | 159                | 184          | +23                   |
| Triglicéridos         | 278,243                 | 122                | 215          | +64                   | 286,229                 | 134                | 189          | +38                   |
| Colesterol LDL        | 260,213                 | 93                 | 105          | +8                    | 270,210                 | 92                 | 97           | -1                    |
| Colesterol HDL        | 277,243                 | 36                 | 48           | +13                   | 286,231                 | 35                 | 47           | +11                   |
| Ratio CT/HDL          | 277,243                 | 4,4                | 4,2          | -0,26                 | 286,229                 | 4,5                | 4            | -0,56                 |

Eficacia y seguridad de abacavir/lamivudina comparada con tenofovir/emtricitabina en combinación con lopinavir/ritonavir una vez al día, después de 48 semanas, en el Estudio HEAT.

15ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI), 3-6 de febrero 2008; Boston, MA, USA.

TABLA 4. Estudio HEAT: cambios en la función renal a la semana 48

|                                  | n<br>Basal/semana<br>48 | ABC/3TC<br>n = 343 |              |                       | n<br>Basal/semana<br>48 | TDF/FTC<br>n = 345 |           |                       |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|-----------|-----------------------|
| Mediana                          |                         | Basal              | Semana<br>48 | Cambio<br>desde basal |                         | Basal              | Semana 48 | Cambio<br>desde basal |
| MDRD (ml/min 1,73 <sup>2</sup> ) | 343,276                 | 88                 | 93           | +7                    | 345,268                 | 87                 | 90        | 0                     |
| Negro                            | 122,90                  | 92                 | 100          | +9                    | 124,87                  | 94                 | 95        | 0                     |
| No negro                         | 221,186                 | 86                 | 89           | +3                    | 221,181                 | 84                 | 88        | 0                     |
| CrCI (ml/min)                    | 342,275                 | 105                | 113          | +9                    | 343,268                 | 100                | 106       | +6                    |
| Ratio proteína/creatinina        | 326,243                 | 0,9                | 0,07         | -0,01                 | 328,228                 | 0,09               | 0,09      | 0                     |
| Fosfato sérico (mg/dl)           | 342,275                 | 3,60               | 3,20         | -0,3                  | 343,268                 | 3,70               | 3,20      | -0,4                  |
| Glucosa en orina (mg/dl) Mediana | 293,270                 | 7,0                | 7,0          | 0                     | 291,260                 | 7,0                | 7,0       | 0                     |
| Media                            | 293,270                 | 34,7               | 34,8         | -2,4                  | 291,260                 | 26,2               | 58,4      | +26                   |

Eficacia y seguridad de abacavir/lamivudina comparada con tenofovir/emtricitabina en combinación con lopinavir/ritonavir una vez al día, después de 48 semanas, en el Estudio HEAT.

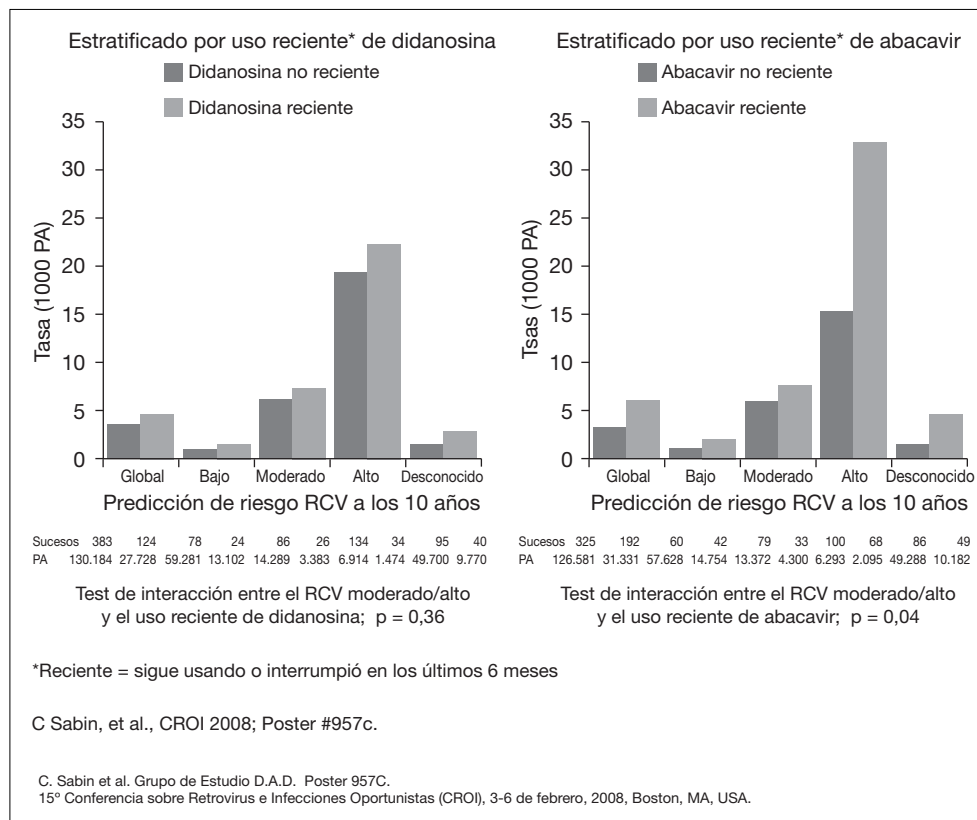
15ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI), 3-6 de febrero 2008; Boston, MA, USA.

con RCV elevado, los datos son muy prematuros para indicar cualquier modificación terapéutica y este inesperado hallazgo se debe evaluar y contrastar en otros estudios.

Finalmente, el día 28 del pasado mes de febrero el Instituto Americano de Alergias y Enfermedades Infecciosas publicó un boletín modificando un subgrupo del ACTG 5202<sup>26</sup>. La combinación de TDF/FTC en pacientes con VIH+ *naïve* es más efectiva que el tratamiento con ABC/3TC, en el estrato de pacientes con carga viral > 100.000 copias/ml.

La Junta de Vigilancia y Seguridad de Estados Unidos (DSMB) se reunió para revisar los datos obtenidos en este estudio, que compara aleatoriamente EFV con atazanavir potenciado con ritonavir (ATV/r) y la combinación de TDF/FTC con ABC/3TC.

El ACTG 5202 se ha realizado en 1.858 personas infectadas con el VIH en Estados Unidos. Los participantes se dividieron en 2 grupos según los valores de carga viral en el momento de la detección: pacientes con carga viral alta (> 100.000 copias/ml) y pacientes con carga vi-



**Figura 2.** Tasas de infarto de miocardio con relación al uso reciente de ddI o ABC (estimación del riesgo coronario a 10 años). ABC: abacavir; ddI: didanosina.

ral baja (< 100.000 copias/ml), y a cada uno de ellos se les asignó al azar 1 de los 4 grupos de tratamiento: EFV, TDF/ FTC, y placebo de ABC/3TC; el segundo con EFV, placebo de TDF/FTC, y ABC/3TC; ATV/r, TDF/FTC, y placebo de ABC/3TC para el tercer grupo, y ATV/r, placebo de TDF/FTC, y ABC/3TC para el cuarto.

Todos los tratamientos redujeron la carga viral de la mayoría de los participantes. Sin embargo, la DSMB detectó que en los pacientes con alta carga viral en el momento de la detección que estaban en tratamiento con ABC/3TC los resultados no eran tan eficaces como los obtenidos en los que tomaban TDF/FTC.

Además, los pacientes con alta carga viral que recibieron ABC/3TC experimentaron en menor tiempo efectos secundarios, como dolores en el cuerpo, y elevados valores de colesterol y triglicéridos. No se asociaron problemas de seguridad con EFV/ATV/r. La DSMB recomendó a los pacientes con carga viral baja en el momento de la detección, que estaban con el tratamiento ABC/3TC, que continuaran con su régimen asignado.

Teniendo en cuenta estos resultados, el DSMB ha recomendado que se informe a todos los participantes del subgrupo con carga viral alta en el momento del inicio del estudio y que dejen de tomar sus placebos. Además, ha recomendado a los pacientes en tratamiento con ABC/3TC que se asesoren acerca de las recomendaciones presentadas por el DSMB para saber si deben cambiar su terapia o pueden continuar con ella.

GSK (compañía que comercializa el ABC/3TC) señala que estos resultados son inusuales y no concordantes con los observados en otros estudios realizados con el mismo «combo», como los ya comentados del HEAT. Matizan que no se ha realizado el test para la hipersensibilidad al ABC y que éste puede ser parte de la explicación de esta inesperada tasa de fracasos. La compañía concluye que estos resultados preliminares de un único estudio, aún en seguimiento, no pueden modificar la práctica clínica general.

## Conclusiones

En la nueva era de la epidemia por el VIH la combinación de inicio es determinante de la adhesión y, por lo tanto, del futuro del paciente. Se planifica para un éxito durable y una convivencia sencilla con el virus y sus terapias. Las combinaciones 1 vez al día, con buena tolerancia y seguras a largo plazo son la receta más sabia para conseguir estos objetivos.

Aunque eficaz y segura, la elección de Kivexa® está limitada por la necesidad de un test de hipersensibilidad negativo previo, parece ofrecer peor perfil lipídico y, a día de hoy, los ensayos clínicos que incluyen Truvada® en su «backbone» son mayoría, proporcionando un mayor número de pacientes tratados con eficacia y seguridad y, sobre todo, cuentan con seguimientos a muy largo plazo que otorgan el plus de durabilidad que hoy se considera como vital.

Finalmente, y con la cautela que debe imperar en la práctica clínica basada en la evidencia, no se puede ignorar la recomendación de la DSMB respecto al ACTG 5205 en nuestros pacientes con cargas virales elevadas. Asimismo, aunque más endeble al tratarse de datos provenientes de un estudio de cohortes, se deben llevar a cabo estudios

rigurosos que documenten ese incremento del ya elevado RCV de nuestra población, que el DAD ha observado con ABC, lo que podría tener repercusiones directas en la elección del «combo» de inicio e incluso promocionar cambios proactivos en las personas con mayor RCV acumulado.

## Declaración de conflicto de intereses

La autora ha declarado no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Services PoAGfAaADoHaH. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2008. p. 1-128.
2. EACS. Society EAC. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe; 2007.
3. Sida PdedGyPNse. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualizada, Ene 2008). 2008.
4. Hart E, Curtis H, Wilkins E, Johnson M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive patients. *HIV Med.* 2007;8:186-91.
5. 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.
6. Cihlar T, Birkus G, Greenwalt DE, Hitchcock MJ. Tenofovir exhibits low cytotoxicity in various human cell types: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Res.* 2002;54:37-45.
7. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004;292:191-201.
8. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2007;8:164-72.
9. Gallant JE, DeJesus 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.
10. Arribas J, Gallant J, Pozniak A, DeJesus E, Campo R, Chen SS, et al. Three-year safety and efficacy of emtricitabine (FT)/tenofovir DF (TDF) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) in antiretroviral treatment-naive patients. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Sydney, Australia. 2007.
11. Graeme Moyle MF, and SWEET Study Group. Switching from Combivir to Truvada Preserves Limb Fat: Results of a DEXA Sub-Study of a 48-Week Randomized Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, MA. February 3-6, 2008.
12. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1038-46.
13. Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:139-47.
14. Mallal S, Carosi G, Phillips E, Molina JM, Workman C, Tomažič J, et al. PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B\*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia. July 22-25, 2007.
15. Saag M, Brachman P, et al. High sensitivity of HLA-B\*5701 in whites and blacks in immunologically-confirmed cases of abacavir hypersensitivity. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia. July 22-25, 2007.
16. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1194-8.
17. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1070-3.

18. Kearney BP, Mathias A, 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.
19. 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.
20. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:283-90.
21. Molina JM, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Mancini M, et al. Efficacy and safety of once-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 Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston MA. February, 3-6, 2008.
22. DeJesús E, Khanlou H, Ortiz R, Veronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al, editors. Efficacy and safety of duranavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in ARV treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48: ARTEMIS. Chicago, Illinois. September 17-20, 2007.
23. Martínez E, Podzamczar D, Arranz JA, 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. Program and abstracts of the 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia. July 22-25, 2007.
24. Smith K, Patel P, Bellos N, Sloan L, Lackey P, Sutherland-Phillips D, 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 CROI. Boston. 2008.
25. Sabin C, Weber R, El-Sadr W, Reiss P, Thiebaut R, DeWit S, et al, and the D:A:D Study Group. Do thymidine analogues, abacavir, didanosine and lamivudine contribute to the risk of myocardial infarction? The D:A:D Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston MA. February 3-6, 2008.
26. Diseases NIAD. NIAID Modifies HIV Antiretroviral Treatment Study Combination Therapy that Includes ABC/3TC Found Less Effective in Subgroup of Antiretroviral-Naïve Individuals. En: Health NI, editor. USA; 2008.