

Papel actual de tenofovir en la clínica

Esteban Ribera Pascuet y Adria Curran

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

El tratamiento antirretroviral (TAR) estándar consiste en la combinación de 3 fármacos activos y su elección varía considerablemente según el escenario clínico. El «estándar de oro» en los pacientes que inician TAR es tenofovir (TDF)/emtricitabina (FTC)/efavirenz. TDF/FTC también se consideran de elección cuando, por diversos motivos, se inicia TAR con un inhibidor de la proteasa potenciado. Abacavir y lamivudina (ABC/3TC) también se consideran de elección en la mayoría de guías terapéuticas. La determinación del *HLA-B*5701* permite minimizar la posibilidad de hipersensibilidad a ABC y es un dato positivo para la utilización de ABC/3TC, pero deberá valorarse el impacto negativo que tendrán los estudios D:A:D y ACTG5202. TDF puede ser también una buena elección para sustituir a otro análogo de nucleósidos con el fin de evitar o revertir ciertas toxicidades en pacientes con buen control virológico. Con la sustitución de análogos de timidina por TDF se produce una mejoría del perfil lipídico y una recuperación parcial de grasa subcutánea. El perfil de resistencias de TDF permite que siga siendo un fármaco activo en la mayoría de pacientes con uno o incluso varios fracasos terapéuticos. TDF desempeña un papel especialmente importante en los pacientes coinfectados por virus hepatotrópicos. En definitiva, TDF es un fármaco muy utilizado en la práctica clínica debido a una excelente suma de eficacia, durabilidad y tolerabilidad, además de la comodidad que supone su administración en un solo comprimido al día, tanto si se administra en su formulación individual (Viread®), como asociado a FTC (Truvada®), o a FTC y efavirenz (Atripla®).

Palabras clave: Tenofovir. Infección por VIH. Inicio de tratamiento antirretroviral. Simplificación de tratamiento antirretroviral. Tratamiento de rescate.

Current role of tenofovir DF in clinical practice

Standard antiretroviral therapy (ART) consists of a combination of three active drugs. The selection of these drugs varies considerably according to the clinical scenario. The «gold standard» in patients initiating ART is tenofovir (TDF)/emtricitabine (FTC)/efavirenz. TDF/FTC is also

considered a combination of choice when, for various reasons, ART is initiated with a boosted protease inhibitor. Abacavir and lamivudine (ABC/3TC) is also considered a combination of choice in most clinical practice guidelines. *HLA-B*5701* determination minimizes the possibility of hypersensitivity to ABC and is a positive datum for the use of ABC/3TC. However, negative findings from the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (DAD) and ACTG5202 studies on this combination should be borne in mind. TDF can also be a good choice for substituting another nucleoside analogue to avoid or reverse certain toxicities in patients with good virological control. Substituting thymidine analogues for TDF improves lipid profile and produces partial recuperation of subcutaneous fat. Because of the profile of resistance to TDF, this drug continues to be active in most patients with one, or even several, therapeutic failures. TDF plays an especially important role in patients coinfecting with hepatotropic viruses. In summary, TDF is a widely used drug in clinical practice due to its excellent combination of effectiveness, durability and tolerability, in addition to its ease of administration in a single daily dose, whether in its individual formulation (Viread®), or associated with FTC (Truvada®), or with FTC and efavirenz (Atripla®).

Key words: Tenofovir. HIV infection. Initiation of antiretroviral therapy. Simplification of antiretroviral therapy. Rescue therapy.

Introducción

Hace ya más de 25 años que se inició la epidemia de sida (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida) y más de 15 años que se utilizan fármacos antirretrovirales (ARV) para su tratamiento. Los objetivos frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han ido cambiando progresivamente, al mismo tiempo que se logran importantes avances en el conocimiento de la infección, del virus y del tratamiento ARV (TAR). Paralelamente a todos estos cambios y en los más de 15 años de utilización de TAR hemos sido testigos de épocas de esplendor de un buen número de ARV y de su posterior desaparición o de una reducción muy importante de su utilización, debido fundamentalmente a sus efectos adversos y a la disponibilidad de nuevos fármacos con claras ventajas frente a aquéllos (tolerabilidad, comodidad de administración, etc.), que han permitido que la eficacia del tratamiento haya ido aumentando paulatinamente.

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) se comercializó hace ya más de 5 años y su utilización en la práctica clínica habitual se disparó rápidamente, alcanzando importantes cuotas

Correspondencia: Dr. E. Ribera.
Servicio de Enfermedades Infecciosas (6.ª planta).
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: eribera@vhebron.net

de mercado y, desde hace ya varios años, es el fármaco más utilizado en los países occidentales, ya sea en su formulación individual (Viread®), combinado con emtricitabina (FTC) (Truvada®) o con FTC y efavirenz (EFV) (Atripla®).

El TAR estándar consiste en la asociación de 3 ARV (ritonavir a dosis de potenciación no se considera un ARV), aunque en ciertas ocasiones se administran más de 3 fármacos (4 o más) y excepcionalmente menos de 3 (1 o 2). De entre los 23 fármacos, pertenecientes a 6 familias, comercializados en nuestro país y alguno más disponible (acceso expandido, uso compasivo, ensayos clínicos), la elección del régimen terapéutico apropiado dependerá fundamentalmente de las características del paciente y del virus, que varían notablemente según el escenario clínico:

- En general, en el paciente que inicia por primera vez TAR (*naïve*), las posibilidades terapéuticas son amplias, pero el tratamiento está muy estandarizado y se basa en la abundante información científica disponible, que ha permitido elaborar unas recomendaciones bastante sólidas.

- Un escenario clínico en general bastante agradecido es el de los pacientes en los que el cambio de un tratamiento con el que han conseguido la supresión virológica se indica para simplificación de éste o para prevenir o revertir algunos efectos adversos. Se dispone de bastante bibliografía al respecto que permite hacer ciertos cambios con seguridad y eficacia.

- En los llamados tratamientos de rescate, que se administran en pacientes en situación de fracaso virológico, el TAR debe individualizarse cuidadosamente en función de la resistencia del virus y de una serie de factores que pueden haber condicionado el fracaso terapéutico y comprometer el nuevo tratamiento (efectos adversos, complejidad del tratamiento, etc.). En este escenario suele ser mucho más difícil elaborar un tratamiento eficaz en los pacientes que han presentado múltiples fracasos previos, aunque la reciente disponibilidad de nuevos ARV ha mejorado enormemente sus posibilidades terapéuticas.

- Finalmente, hay algunas situaciones particulares (p. ej., comorbilidades) que obligan a hacer algunas consideraciones a la hora de elegir el TAR en cualquiera de los escenarios clínicos comentados.

En el presente capítulo se revisa el papel actual de TDF en la práctica clínica habitual en cada uno de los diferentes escenarios.

Papel de tenofovir en pacientes que inician tratamiento (*naïve*)

La elección del tratamiento en un paciente que nunca ha recibido TAR es una de las intervenciones más importantes para el tratamiento de la infección por el VIH, ya que se trata del momento de mayor eficacia del tratamiento, y esta decisión puede comprometer tratamientos sucesivos.

La investigación en este escenario clínico es extraordinaria y continuamente se va disponiendo de nuevos datos que nos permiten optimizar el tratamiento.

Recomendaciones de las «guías de tratamiento antirretroviral»

Diversas instituciones y sociedades científicas van elaborando regularmente sus propias guías o recomendacio-

nes acerca del empleo de los ARV. Las más utilizadas en nuestro medio son las españolas (GESIDA/PNS)¹, las europeas (EACS)² y las americanas (DHHS)³.

Todas las guías de tratamiento actuales de los países occidentales acerca de las pautas recomendadas en los pacientes *naïve* incluyen TDF/FTC como combinación de análogos de nucleósidos (AN), asociados a EFV o a un inhibidor de la proteasa potenciado. TDF se incluyó ya como pauta recomendada poco después de su comercialización y ha persistido así hasta la actualidad. Otra combinación que también se considera de elección en las principales guías actuales es abacavir/lamivudina (ABC/3TC), aunque se recomienda la realización del estudio genotípico de *HLA-B*5701* antes de iniciar el tratamiento para minimizar el riesgo de hipersensibilidad a ABC. Los análogos de timidina se consideraron entre las pautas de elección durante muchos años, persistiendo hasta el año 2007 la combinación zidovudina/lamivudina (AZT/3TC), pero ya no se recomiendan en ninguna de las guías de 2008. Las más recientes y todavía no definitivas guías de la Asociación Inglesa de VIH (BHIVA)⁴ son, hasta la fecha, las únicas que sólo incluyen una pauta como TAR de elección en pacientes *naïve*: TDF/FTC/EFV. En estas guías todas las pautas con otras combinaciones de AN o con inhibidores de la proteasa (IP) potenciados se consideran alternativas.

Metaanálisis con diferentes parejas de análogos de los nucleósidos

En un metaanálisis publicado recientemente, Bartlett et al⁵ analizan los 7 ensayos clínicos realizados en adultos *naïve*, presentados o publicados hasta finales de 2005, en los que se comparan 2 combinaciones de AN asociadas a EFV, y que analizan la eficacia terapéutica por el método TLOVR como mínimo hasta las 48 semanas de tratamiento. Se incluyen un total de 3.807 pacientes y la proporción de pacientes con carga viral (CV) < 50 copias/ml a las 48 semanas osciló entre el 61 y el 80% (fig. 1). Los estudios diferían en los criterios de inclusión y en la posibilidad de sustituir el tercer fármaco (EFV), lo cual dificultó las comparaciones y, por este motivo, no se realizaron pruebas de significación estadística entre estudios. Aun así, los autores concluyen que la combinación de TDF con FTC o 3TC fue la combinación que proporcionó mejores resultados y las combinaciones ZDV/3TC y ABC/3TC las peores. Las diferencias en cuanto a eficacia se deben fundamentalmente a cambios de tratamiento por efectos adversos, resultando similar la eficacia virológica propiamente dicha.

Ensayos clínicos aleatorizados que incluyen tenofovir

La tabla 1 muestra las principales características y los resultados a las 48 semanas de tratamiento de los estudios aleatorizados que incluyen TDF, combinado con 3TC o FTC como segundo AN y con EFV o un inhibidor de la proteasa potenciado como tercer ARV.

Los estudios 903⁶ y 934^{7,8} han sido fundamentales en el desarrollo clínico de TDF y Bernardino de la Serna et al⁹ los han analizado extensamente en el capítulo 2 de esta monografía. En ellos se demuestra que TDF tiene una eficacia similar a estavudina (d4T) y una mayor eficacia que AZT al año de tratamiento, con una mejor tolerabilidad en cuanto a perfil lipídico y aparición de lipoatrofia. A los 3 años de tratamiento el 68 y el 64% de pacientes tratados con TDF tu-

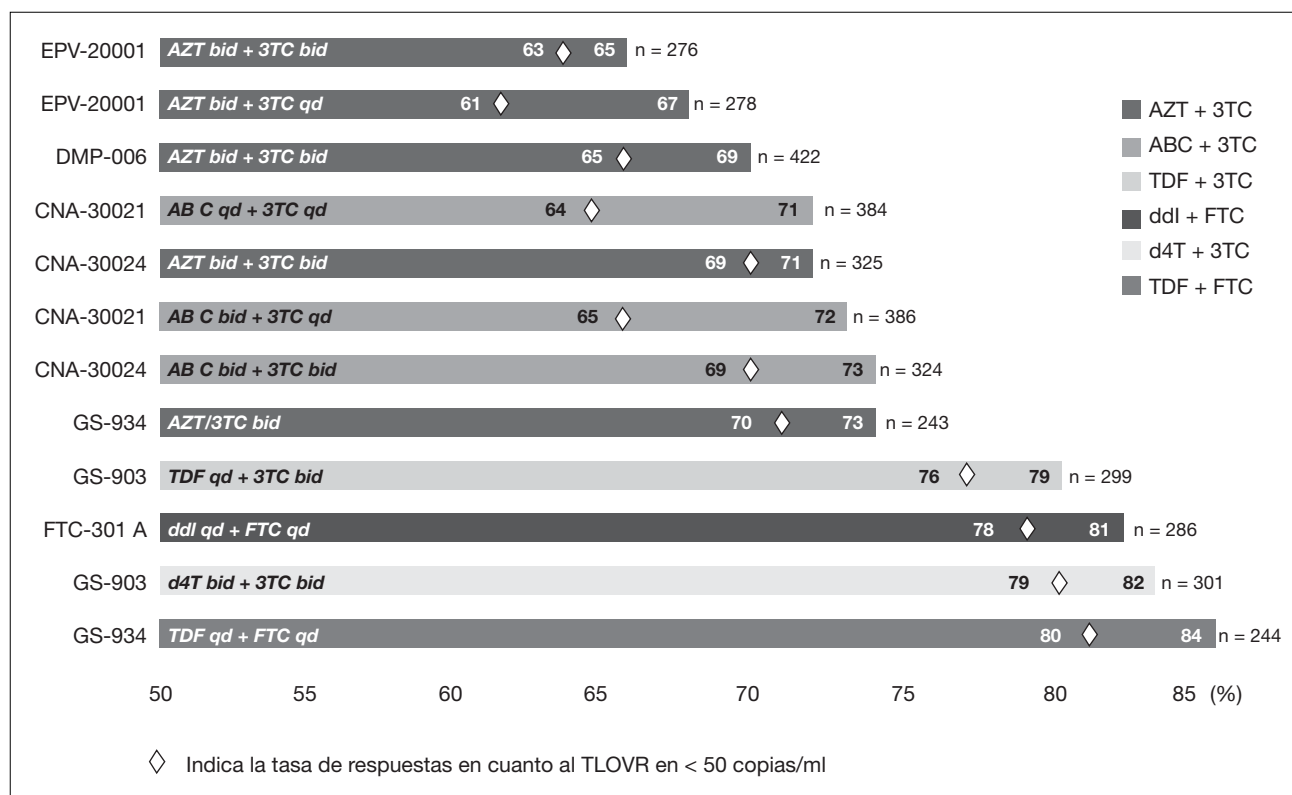


Figura 1. Metaanálisis de Bartlett et al⁵. Resultados del tiempo de pérdida de respuesta virológica (TLOVR) en la semana 48 (carga viral < 50 y < 400 copias/ml) según los grupos de estudio. La combinación de análogos de nucleósidos (AN) se identifica en las barras y se indica el número de pacientes en cada grupo. ABC: abacavir; AZT: zidovudina; ddl: didanosina; d4T: estavudina; FTC: emtricitabina; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudina.

vieron una CV < 50 copias/ml (TLOVR), comparado con el 62,5 y 56% de los tratados con d4T y AZT, respectivamente. En estos 2 estudios, a los 3 años de tratamiento, únicamente en 8 de cada 100 pacientes que iniciaron tratamiento con TDF/FTC/EFV se detectaron virus con alguna mutación de resistencia, las más frecuentes fueron alguna mutación de resistencia a EFV (7%) y/o la mutación *M184V/I*, que confiere resistencia a FTC y 3TC (4%). La mutación *K65R* apareció excepcionalmente (1%). Se dispone ya de una experiencia clínica superior a 6 años de pacientes en tratamiento con TDF/3TC/FTC, que mantiene una excelente eficacia y sin aparición de efectos adversos inesperables¹⁰.

Hasta la fecha no se dispone de los resultados de ningún estudio en que se compare TDF/FTC con ABC/3TC asociados a EFV.

La experiencia clínica con TDF asociado a nevirapina como tercer ARV es limitada y hay un gran estudio aleatorizado en marcha. Resultados preliminares de 2 estudios en pacientes *naïve*, con un pequeño número de pacientes incluidos, en los que se compara TDF/3TC y nevirapina QD con AZT/3TC y nevirapina BID en el primero, y TDF/FTC y nevirapina BID con TDF/FTC y atazanavir potenciado en el segundo, muestran una elevada proporción de pacientes con fracaso terapéutico y aparición de mutaciones de resistencia en los grupos de TDF/FTC/nevirapina¹¹⁻¹². Hasta disponer de más datos, no parece recomendable esta combinación en pacientes *naïve*.

Hasta hace relativamente poco tiempo, se disponía de muy pocos datos de estudios aleatorizados en pacientes

naïve en los que TDF se asociara a IP, y algún estudio en otros escenarios clínicos sugirió que podía producirse una interacción digestiva o renal entre diversos IP y TDF, con un aumento de las concentraciones de TDF y de su toxicidad¹³⁻¹⁵. Recientemente se han comunicado los resultados de una serie de estudios en los que se comparan diferentes IP utilizando TDF y 3TC o FTC como combinación de AN y también los resultados de un estudio en el que se compara directamente la eficacia de TDF/FTC frente a ABC/3TC asociados a lopinavir/ritonavir (LPV/r). En el capítulo 3 de esta monografía los Dres. Pulido y Fiorante¹⁶ analizan extensamente estos estudios, y en la tabla 1 se resumen sus principales características y los resultados a las 48 semanas.

En los 6 estudios (M02-418¹⁷, M05-730¹⁸, GEMINI¹⁹, ARTEMIS²⁰, ALERT²¹ y CASTLE²²) en los que se comparan diferentes IP potenciados o diferentes dosificaciones de éstos combinados con TDF/FTC, no se observan diferencias significativas entre los grupos que se comparan, con una eficacia global elevada (CV < 50 copias/ml a las 48 semanas por intención de tratamiento del 64 al 84%) y una importante elevación de la cifra de linfocitos CD4 (media de 141 a 204 células/mm³ a las 48 semanas). Se producen pocos fracasos virológicos propiamente dichos, habitualmente sin mutaciones de resistencia primarias a los IP y el perfil de seguridad es adecuado. La mayoría de cambios por toxicidad se deben al IP. Estos estudios demuestran la eficacia y seguridad de la combinación de TDF/FTC con prácticamente todos los IP potenciados.

TABLA 1. Características y resultados a las 48 semanas de tratamiento de los principales estudios aleatorizados en pacientes *naïve* en los que se incluye tenofovir

Estudio	903	934	M02-418	M05-730	GEMINI	ARTEMIS	ALERT	CASTLE	HEAT
Sustituciones permitidas	EFV por NVP	EFV por NVP	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	TDF por otro ABC por AZT LPV Qd por BID o FPV
Análisis ^a	TLOVR	TLOVR	TLOVR	ITT NC = F	ITT M = F	TLOVR	ITT MD = F No poder para no inferioridad	TLOVR	TLOVR
Pauta TAR 1	TDF/3TC + EFV	TDF/FTC + EFV	TDF/FTC + LPV/r cp QD	TDF/FTC* + LPV/r tab QD	TDF/FTC + SQV/r BID	TDF/FTC + DRV/r QD	TDF/FTC + FPV/r QD	TDF/FTC + ATV/r	TDF/FTC + LPV/r QD
N	299	244	118	333	167	343	53	440	345
CD4 basal, células/mm ³	276	233	214	216	160	228	176	205	193
CV basal, log c/ml	4,9	5,0	4,8	5,0	5,2	4,8	4,9	5,01	4,84
									61
CV < 50/ml, %	76,3	79,5	71	77	64,7	84	75	78	173
Incremento de CD4, células/mm ³	169	190	185	186	178	137	170	203	11
Fracaso virológico, %	6,0	0,8	9	7	3	3	2	6	6
Cambio por efectos adversos, %			12	4,8	3	3	2	2	6
Pauta TAR 2	d4T/3TC + EFV	AZT/3TC + EFV	TDF/FTC* + LPV/r cp BID	TDF/FTC* + LPV/r tab BID	TDF/FTC + LPV/r BID	TDF/FTC + LPV/r QDo BID	TDF/FTC + ATV/r	TDF/FTC + LPV/r BID	ABC/3TC + LPV/r QD
N	301	243	78	331	170	346	53	443	343
CD4 basal, células/mm ³	283	241	232	215	157	218	205	204	214
CV basal, log c/ml	4,9	5,0	4,6	4,9	5,2	4,8	4,9	4,96	4,90
									63
CV < 50/ml, %	79,7	70,4	75	76	63,5	78	83	76	201
Incremento de CD4, células/mm ³	167	158	196	197	204	141	183	219	12
Fracaso virológico, %	4,0	2,9	14	3	5	5	6	6	6
Cambio por efectos adversos, %			8	3,0	5	7	2	3	4

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; BID: dos veces al día; CV: carga viral; DRV: darunavir; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; FPV: fosamprenovir; FTC: emtricitabina; ITT: infecciones transmisibles por transfusión; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; QD: dos veces al día; r: ritonavir; SQV: saquinavir; TDF: tenofovir; TLOVR: tiempo de pérdida de respuesta virológica; 3TC: lamivudina.

*Se ha escogido el TLOVR cuando en el estudio se indican los resultados con varios tipos de análisis.

El estudio Heat²³ compara, por primera vez, las 2 combinaciones de AN recomendados en la mayoría de guías terapéuticas: TDF/FTC (Truvada®) y ABC/3TC (Kivexa®) asociados a LPV/r QD. Es un estudio que incluye un elevado número de pacientes (n = 688) y es un tanto peculiar en su diseño, pues permite el cambio por toxicidad de todos los fármacos, incluidos los fármacos en estudio. No se determina el *HLA-B*5701*, pero se permite el cambio de ABC por AZT en caso de hipersensibilidad y también se permite el cambio de TDF en caso de toxicidad renal. A pesar de ello, se realizan diferentes subanálisis, incluyendo el TLOVR, y la conclusión es que no hay diferencias significativas entre ambas combinaciones, demostrándose la no inferioridad de ABC/3TC. Este estudio contrasta claramente con otro gran ensayo clínico independiente (ACTG5202²⁴) del que sólo conocemos un breve comunicado del comité de seguridad (DSMB) tras analizar los resultados de un análisis intermedio de seguridad programado. Es un estudio aleatorizado, doble ciego, factorial, en el que se incluyen 1.858 pacientes, de los que la mitad reciben TDF/FTC y la otra mitad ABC/3TC como pareja de AN y la mitad reciben EFV y la otra mitad ATV/r como tercer fármaco. El escueto comunicado del DSMB indica que en los pacientes con CV basal elevada (> 100.000 copias/ml) la pauta con ABC/3TC es menos efectiva para

controlar al virus que TDF/3TC y también indica que los pacientes que reciben ABC/3TC presentan más efectos adversos inespecíficos y mas alteraciones de laboratorio, como aumento de colesterol y triglicéridos. Basándose en estos datos, el ACTG decidió interrumpir aquella rama del estudio (pacientes con CV elevada que reciben ABC/3TC), ofreciendo a los pacientes cambiar a TDF/FTC, a otras combinaciones o continuar con ABC/3TC. No se conocen otros datos que los aquí indicados y, por tanto, todavía no se pueden valorar los resultados adecuadamente.

Una observación poco científica, pero que puede orientar considerablemente a los clínicos, para conocer cuál es el «estándar de oro» real entre las 2 parejas de AN actualmente recomendadas para el inicio de tratamiento (TDF/FTC o ABC/3TC) es ver cuál eligen los investigadores independientes y los diferentes laboratorios farmacéuticos que los patrocinan, sobre todo si se trata de laboratorios ajenos a ambas combinaciones, en los ensayos clínicos en los que se comparan terceros fármacos. En todos los estudios aleatorizados en pacientes *naïve* de los últimos 2 años a los que se ha podido tener acceso (M02-418, M05-730, GEMINI, ARTEMIO, ALERT, CASTLE, IATEC-BASIC [ATV/r frente a SQV/r, n = 120, todavía sin resultados], ARTEN/NewArt [ATV/r frente a NVP, n = 500, todavía sin resultados], NCT00369941 [raltegravir

frente a EFV, $n = 550$, todavía sin resultados]), se eligió TDF/FTC, mientras que ABC/3TC sólo se utilizó en los estudios del laboratorio que comercializa estos fármacos.

Práctica clínica

No se dispone de unas estadísticas oficiales y del todo fiables acerca de la utilización de los diferentes fármacos y combinaciones en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH, y menos aún en los tratamientos de los distintos escenarios clínicos. Diferentes estudios de mercado con una fiabilidad dudosa, aunque suelen diferir poco de las estimaciones de diferentes compañías farmacéuticas, sitúan la proporción de ventas Truvada®/Kivexa® entre un 75/25 y un 80/20. Progresivamente, se va implantando en los diferentes centros la posibilidad de determinar el *HLA-B*5701* antes de iniciar el tratamiento, lo que permite minimizar el riesgo de hipersensibilidad a ABC. En un futuro próximo se podrá valorar qué influencia positiva tiene esta determinación en la elección de ABC/3TC como tratamiento de inicio, pero también se deberá tener en cuenta el papel negativo para esta combinación, que pueden desempeñar los datos recientes del estudio D:A:D²⁵, que sugieren un notable incremento de riesgo cardiovascular en los pacientes que reciben ABC, y también del estudio ACTG5202 antes comentado.

Conclusiones

Actualmente la combinación de AN de elección en la práctica clínica para el inicio del tratamiento es TDF/FTC. Ello se debe a una excelente suma de eficacia, durabilidad, tolerabilidad, comodidad de administración y rescatabilidad en caso de fracaso terapéutico. La combinación ABC/3TC se incluye también como pauta recomendada en la mayoría de guías terapéuticas, pero con la necesidad de determinar previamente el *HLA-B*5701*. Será preciso valorar cuidadosamente los estudios D:A:D y ACTG 5202 cuando se conozcan más detalladamente los resultados de este último, para determinar si puede seguir considerándose una pauta de elección.

Globalmente, el «estándar de oro» en el tratamiento de inicio en los pacientes sin ninguna limitación específica es la combinación de TDF, FTC y EFV, más aún con la disponibilidad de la nueva presentación galénica que incluye los 3 fármacos en un mismo comprimido. Sin duda, la posibilidad de tomar un solo comprimido al día supone un logro importante, con una simplicidad y comodidad óptimas, y un notable refuerzo desde el punto de vista psicológico. Cuando por algún motivo concreto se decide iniciar tratamiento con un IP potenciado en lugar de EFV, la pareja de AN también suele ser TDF/FTC, que puede combinarse satisfactoriamente con cualquiera de ellos.

Papel de tenofovir en la simplificación o en cambios de tratamiento por toxicidad en pacientes con carga viral indetectable

Actualmente la mayoría de pacientes con infección por el VIH controlados en los centros hospitalarios de los países occidentales presenta una CV indetectable. Con una cierta frecuencia se plantea la posibilidad de efectuar

cambios de tratamiento en estos pacientes. Hace tan sólo unos años, uno de los motivos principales para plantearse estos cambios era la simplificación del tratamiento, pues los pacientes tomaban un gran número de pastillas varias veces al día²⁶. Actualmente los tratamientos ya son bastante simples y el principal motivo de los cambios de tratamiento suele ser una serie de efectos adversos que no han impedido que el paciente tome la medicación, pero que pueden suponer una merma notable en la calidad de vida o incluso una seria amenaza para el futuro. Los principales efectos adversos son la lipodistrofia o el temor a ésta, la dislipemia y otras alteraciones metabólicas y los trastornos digestivos, especialmente la diarrea. El principal objetivo del cambio de tratamiento será prevenir, detener o revertir estos efectos adversos. Para poder aconsejar el cambio es necesario tener evidencia científica suficiente de que uno o varios de los fármacos del régimen están implicados en dichos efectos adversos y de que el nuevo régimen es seguro, tanto desde el punto de vista de eficacia como de tolerabilidad. La simplicidad y comodidad del nuevo tratamiento constituirán un valor añadido.

La diarrea y otros trastornos digestivos se asocian fundamentalmente al tratamiento con IP. En las alteraciones metabólicas y la lipodistrofia sí desempeñan un papel importante los AN, y la mayoría de cambios de AN que se realizan en pacientes con viremia controlada tiene como objetivo subsanar o prevenir estos efectos adversos.

Estudios de sustitución de tratamiento que incluyen tenofovir

La tabla 2 resume los principales estudios en los que se incluye TDF, realizados para evitar o detener los efectos adversos de los AN (el Dr. Portilla²⁷ los analiza extensamente en el capítulo 4 de esta monografía). En todos ellos se mantiene la eficacia virológica con una excelente tolerabilidad.

En los estudios en los que se sustituye un AN timidínico (RAVE²⁸, LIPOTEST²⁹, 3040³⁰, GS903E¹⁰, RECOVER (LIPOREC)³¹, COMET³², SWEET³³) o un AN cualquiera (BICOMBO³⁴) por TDF se observa una mejoría significativa en el perfil lipídico, fundamentalmente a expensas de un descenso del colesterol total y los triglicéridos, habitualmente con pocos cambios en el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. En algunos estudios en los que se sustituyó el AN timidínico por ABC no se observaron cambios significativos en el perfil lipídico³⁵⁻³⁸. En los estudios aleatorizados en los que se compara el cambio de los AN por TDF/FTC o por ABC/3TC^{28,34} se observa una mejoría significativa del perfil lipídico con TDF/FTC, sin cambios significativos para ABC/3TC.

En los estudios en los que se determina la grasa por métodos objetivos (DEXA, ecografía y/o bioimpedancia) se observa una recuperación significativa de la grasa subcutánea y total^{10,28-30}, pero muy lenta, de manera que en un estudio a las 96 semanas del cambio de tratamiento, únicamente el 36% de pacientes con lipoatrofia basal refirieron que la lipoatrofia mejoró moderadamente y el 2% que mejoró mucho²⁹. La recuperación de grasa subcutánea que se produce en los estudios en los que se sustituyen los AN timidínicos (d4T o AZT) por TDF^{10,28-30,34} es similar a la que se observa cuando se cambian dichos fármacos por ABC^{28,34-37}.

TABLA 2. Características y resultados de los principales estudios en los que se incluye tenofovir realizados en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y carga viral indetectable para simplificar el tratamiento o revertir toxicidades

Estudio	RAVE	LIPOTEST	4030	LIPOREC	GS903E	BICOMBO	SWEET
TAR previo requerido	d4T o ZDV	d4T	d4T	AN	d4T + 3TC + EFV	AN	ZDV/3TC
Análisis	Aleatorizado	Prospectivo, no comparativo	Aleatorizado	Prospectivo, no comparativo	Prospectivo, no comparativo	Aleatorizado	Aleatorizado
Tiempo seguimiento, semanas	48	96	24	48	144	48	24
Efecto adverso requerido	Lipoatrofia	Lipoatrofia	Ninguno	Cualquiera	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Sustitución grupo 1	d4T/ZDV a TDF	d4T por TDF	d4T por TDF	AN por TDF	d4T por TDF	AN por TRU	ZDV/3TC a TDF/FTC
N	52	62	17	352	85	166	117
CD4 basal, células/mm ³	486	435	529	529	650	508	415
CV < 50/ml, %	100	95*	88	ND	87	87	93
Incremento de CD4, células/mm ³	61	15	ND	45	155	-3	-8
Cambios lipoatrofia:							
Grasa facial, mm	ND	0,8	ND	ND	ND	ND	ND
Grasa extremidades, g	329	ND	402	ND	1300	+164 (n=24)	ND
Grasa total, g	952	3900	1190	ND	ND	+80 (n=24)	ND
Cambio subjetivo	ND	38% mejoran	ND	ND	ND	ND	ND
Cambio colesterol total, mg/dl	-17	-23	-69	-17,5	-22	-9	-15
Cambio triglicéridos, mg/dl	-29	-56	-32	-35	-78	-16	-21
Tratamiento grupo 2	d4T/ ZDV a ABC	-	Continuar previo	-	-	AN por KIV	Continuar previo
N	53		22			167	117
CD4 basal, células/mm ³	521		569			520	393
CV < 50/ml, %	98		86			81	88
Incremento de CD4, células/mm ³	55		ND			44	21
Cambios lipoatrofia:							
Grasa facial, mm	ND		NR			ND	ND
Grasa extremidades, g	+483		-182			+132 (n = 23)	ND
Grasa total, g	+1105		-429			+449 (n = 23)	ND
Cambio subjetivo			NR			ND	ND
Cambio colesterol total, mg/dl	+8		+11			+12	-2
Cambio triglicéridos, mg/dl	+6		-3			0	+4

ABC: abacavir; AN: análogos de nucleósidos; CV: carga viral; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; KIV: ABC/3TC (Kivexa®; ND: no disponible; TDF: tenofovir; TRU: TDF/FTC (Truvada®); ZDV: zidovudina; 3TC: lamivudina.

*Se excluye a 4 pacientes con combinación de 3 AN.

Conclusiones

En los pacientes con buen control virológico de la infección por el VIH, la sustitución del análogo de timidina (d4T o AZT) por TDF o de los AN por TDF/FTC es seguro, desde el punto de vista de tolerabilidad y eficacia virológica cuando el historial terapéutico del paciente lo permite, con una mejoría significativa del perfil lipídico y una recuperación parcial de la lipoatrofia. Para evitar la progresión de la lipoatrofia es importante cambiar cuanto antes el tratamiento. El cambio por ABC o ABC/3TC también permite mantener el control virológico, con una buena tolerabilidad en pacientes con *HLA-B*5701* negativo y con una reversión de la lipoatrofia similar a la observada con TDF o TDF/FTC, pero sin un cambio substancial en el perfil lipídico.

Papel de tenofovir en pautas de rescate

El tratamiento de rescate en pacientes que presentan un fracaso virológico debe individualizarse cuidadosamente en función de las causas que ocasionaron el fracaso y de las mutaciones de resistencia desarrolladas. Los estudios GS-902, GS-907 y otros, que revisa extensamente el

Dr. López Bernaldo de Quirós³⁹ en el capítulo 5 de esta monografía, muestran la eficacia de TDF en pautas de rescate; sin embargo, en este escenario clínico resulta mucho más difícil que en los 2 anteriores realizar ensayos clínicos generalizables, cuyos resultados sean aplicables al perfil concreto de un paciente determinado.

Por su excelente tolerabilidad y comodidad de administración, TDF o TDF/FTC son óptimos en tratamientos de rescate cuando el virus no ha desarrollado resistencia.

Desde hace ya bastantes años, prácticamente todos los tratamientos de inicio incluyen FTC o 3TC, y la mayoría de los pacientes que no lo tomaron al principio los han recibido posteriormente al simplificar o cambiar el tratamiento por toxicidad. Ambos fármacos tienen una barrera genética muy baja y el mismo perfil de resistencias, de manera que, en este escenario clínico, la mayoría de pacientes habrá desarrollado resistencia a FTC y 3TC. Aun así, ante la dificultad de disponer de fármacos plenamente activos, FTC o 3TC se han incluido en muchos tratamientos de rescate más o menos complicados con objeto de mantener la mutación *M184*, que disminuye la *fitness* viral o que puede conferir hipersusceptibilidad a algunos fármacos (TDF). Recientemente ha aumentado mucho el arsenal terapéutico frente al VIH y se dispone de muchos fármacos

que permiten elaborar regímenes óptimos sin necesidad de mantener fármacos a los que el virus es resistente y el uso de FTC o 3TC en el rescate se limitará a casos muy concretos⁴⁰.

TDF tiene una barrera genética mucho más elevada que FTC/3TC, siendo necesarias varias mutaciones para que disminuya su eficacia. Las principales mutaciones que disminuyen la eficacia de TDF son la asociación de 3 o más mutaciones asociadas a análogos de la timidina (TAM) (M41L, L210W, etc.), la K65R, la K70E y algunas otras³⁹. El tratamiento de la infección por el VIH ha mejorado notablemente, de manera que los regímenes iniciales ya no incluyen análogos de timidina y ya no se mantiene largo tiempo a los pacientes en situación de fracaso virológico, con replicación viral mantenida, que ocasionaba un acúmulo de mutaciones con resistencia prácticamente total a los AN. Actualmente, en la mayoría de pacientes con un primer fracaso virológico, y a menudo con varios fracasos, se mantiene la sensibilidad a TDF, que podrá administrarse en el tratamiento de rescate. Hasta ahora, en los primeros rescates se incluye a menudo TDF asociado a otro AN, frecuentemente un análogo de timidina por su perfil de resistencias, con o sin FTC, en función de las mutaciones existentes. La tendencia actual es a disminuir la utilización de análogos de timidina por su efecto sobre la distribución de grasa y se deberá ver qué papel asumen en este escenario de primeros rescates los nuevos ARV.

En los pacientes que han presentado múltiples fracasos virológicos, con resistencia importante a todos los AN, probablemente ya no está indicado mantener los AN por su presunta actividad residual, pues con la combinación de 3 fármacos plenamente activos de familias terapéuticas nuevas (raltegravir, maraviroc) y antiguas (darunavir, etravirina, tipranavir, enfuvirtida), se alcanzan elevadísimas cuotas de eficacia reservadas exclusivamente a los pacientes *naïve* hasta hace muy poco tiempo.

Papel de tenofovir en situaciones especiales

Coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C

La coinfección por el VIH y virus de la hepatitis C (VHC) es relativamente frecuente por compartir vías de transmisión, especialmente la transmisión parenteral (uso de drogas parenterales, hemofilia, etc.). Además, hay una interrelación negativa entre ambas infecciones; 2 aspectos particularmente importantes en la práctica clínica habitual son: a) la infección por el VIH acelera la progresión de la hepatopatía crónica por el VHC, y b) la infección por VHC aumenta el riesgo de hepatotoxicidad de todos los fármacos ARV. En el capítulo 6 de esta monografía Tuma et al revisan ampliamente diversos aspectos terapéuticos de la coinfección VIH-VHC¹⁴¹.

En los pacientes coinfectados, el TAR parece frenar la progresión de la hepatitis crónica C y de la fibrosis hepática, y este efecto beneficioso se ha relacionado con el incremento de linfocitos CD4, que disminuiría la replicación del VHC, y con el control virológico del propio VIH, que puede ejercer por sí mismo un efecto deletéreo en el hígado⁴¹⁻⁴³. Estos hallazgos sugieren la utilidad de adelantar el inicio del TAR en los pacientes coinfectados por el VHC. En este sentido, en las guías actuales de GESIDA¹ ya se recomienda que, pese a que en el momento actual no hay suficien-

tes evidencias, se debe considerar iniciar TAR en pacientes coinfectados por el VHC con cifras de linfocitos CD4 < 500/ml, mientras que en la población no coinfectada todavía se recomienda iniciar TAR con cifras < 350 células/ml.

Para todos los fármacos ARV la incidencia de hepatotoxicidad es mayor en los pacientes con hepatopatía crónica que en los que inician el TAR sin alteraciones hepáticas. En la situación clínica relativamente frecuente de pacientes con hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular o con disfunción leve, ninguno de los ARV está formalmente contraindicado y pueden utilizarse a las dosis habituales, extremando la farmacovigilancia por el mayor riesgo de hepatotoxicidad¹. Cuando se tratan simultáneamente ambas infecciones debe realizarse un seguimiento todavía más estrecho del paciente, evitando en la medida de lo posible el uso de didanosina (ddI) (pancreatitis, toxicidad mitocondrial), AZT (anemia, neutropenia, linfopenia) y d4T (toxicidad mitocondrial). Recientemente se han comunicado los resultados de varios estudios en los que se observó que la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina era inferior en los pacientes tratados con ABC que con otros AN^{44,45}, aunque otros estudios no han mostrado diferencias entre ABC y otros fármacos^{46,47}.

La tolerabilidad de TDF en pacientes con hepatitis crónica por VHC es muy buena⁴⁸ y en un estudio la probabilidad de alcanzar respuesta viral sostenida en el tratamiento de la hepatitis C resultó 2 veces mayor cuando el régimen contenía TDF que cuando se usaron otros AN⁴⁹. En los pacientes coinfectados por VIH-VHC hay una amplia experiencia con la combinación de TDF y 3TC o FTC, con o sin tratamiento simultáneo del VHC, sin que se hayan descrito por el momento problemas concretos de tolerabilidad o resultados inesperados.

En definitiva, TDF es actualmente uno de los fármacos que se considera más seguro y de los más utilizados en la práctica clínica en los pacientes coinfectados por VIH-VHC.

Coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis B

La coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) es frecuente, pero la tendencia a la cronicidad del VHB es muy inferior a la del VHC. En nuestro medio, la infección crónica por el VHB afecta a casi del 10% de pacientes con infección por el VIH. Todavía hay algunas dudas en el tratamiento de la coinfección VIH-VHB, pero en general se considera que debe iniciarse tratamiento del VHB en los pacientes que presentan un grado considerable de fibrosis (\geq F2), un aumento de las transaminasas sin otra causa aparente o una CV elevada (ADN VHB > 2.000 UI/ml)⁵⁰.

Tres fármacos ARV son muy activos frente al VHB: TDF, 3TC y FTC. Los 2 últimos se consideran prácticamente equivalentes tanto para el tratamiento del VIH como del VHB, pero cuando se combinan con TDF se elige FTC por la comodidad que supone su asociación en un mismo preparado farmacéutico.

En los pacientes que requieren iniciar tratamiento del VIH y del VHB se recomienda administrar un régimen que incluya TDF/FTC, con esta pauta se consigue, en la mayoría de los casos, la supresión de la replicación del VHB y normalizar las transaminasas⁵¹⁻⁵⁴. En el estudio STACCATO⁵⁵ se observó que al suspender el tratamiento

con TDF/FTC (interrupciones estructuradas de todo el TAR en función de la cifra de linfocitos CD4) en los pacientes con viremia VHB suprimida por el tratamiento, se producía un aumento importante de la viremia y de las transaminasas. Este fenómeno también se ha observado en pacientes en los que se interrumpió 3TC por diferentes motivos, habitualmente por resistencia del VIH, y no se añadió ningún otro fármaco activo frente a VHB, incluso en pacientes con VHB resistente a 3TC^{51,56}. TDF también es el tratamiento de elección para el VHB en los pacientes con resistencia del VHB a 3TC/FTC. Todavía hay dudas, en los pacientes en los que tanto el VIH como el VHB son resistentes a 3TC (o FTC), acerca de la necesidad de continuar 3TC/FTC para evitar que el VHB se haga resistente a TDF o suspenderlo. La eficacia clínica de TDF frente al VHB se ha demostrado incluso en pacientes con cirrosis hepática establecida^{57,58}.

En los pacientes con infección por VIH y por VHB está indicado iniciar el TAR antes de lo que se recomienda en la población general. En los pacientes que necesitan tratamiento para el VHB se iniciaría el tratamiento de ambas infecciones con cifras de linfocitos CD4 alrededor de 500 células/ml, o incluso antes. En los pacientes con infección por el VIH con cifras de CD4 elevadas y estables (p. ej., alrededor de 1.000 células/ml) que necesitan tratamiento del VHB podría realizarse un intento de tratamiento con fármacos que no sean capaces de inducir resistencias al VIH (interferón pegilado). Entecavir no debe usarse en pacientes infectados por VIH en los que la replicación viral no está controlada con otros fármacos por la posibilidad que se seleccionen mutaciones de resistencia del VIH, principalmente a 3TC/FTC¹. Si fracasa este tratamiento y sigue indicado el tratamiento de la hepatitis B, probablemente debe iniciarse TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4.

Dislipemias

Las pacientes con infección por el VIH presentan alteraciones del perfil lipídico (dislipemia aterógena) con mucha mayor frecuencia que la población general, tanto por el papel del propio VIH como por el de los fármacos ARV. Hasta hace tan sólo unos años se consideraba que las alteraciones lipídicas se relacionaban únicamente con los IP, pero recientemente se ha observado que los AN también pueden desempeñar un papel considerable.

En los estudios aleatorizados en los que se compara directamente un AN con otro, sin modificar el resto de fármacos, realizados en pacientes que inician tratamiento o en los que sustituyen un fármaco por diferentes motivos, se ha demostrado que: *a)* TDF tiene un mejor perfil lipídico que d4T^{6,10,29-31}, que AZT^{7,33} y que ABC^{23,28,34}; *b)* ABC tiene un perfil lipídico similar a AZT y a d4T^{35-38,59}, y *c)* ddI tiene un perfil lipídico similar a AZT⁶⁰.

El enfoque terapéutico de los pacientes con infección por el VIH y dislipemia o, en general, con riesgo cardiovascular elevado, debe tener en cuenta los diferentes factores de riesgo, incluyendo los factores clásicos (tabaco, dieta, ejercicio físico, etc.) y también el TAR. En los pacientes que van a iniciar TAR deberá valorarse el perfil lipídico de los diferentes ARV, teniendo en cuenta todos los fármacos, tanto de los AN como del tercer fármaco. En los pacientes que ya reciben TAR se valorarán las posibilidades de cambiar el tratamiento por otro con un mejor perfil lipídico⁶¹. A veces las posibilidades de cambio o de mejorar el perfil

lipídico serán escasas. En este caso, si con la dieta y el ejercicio no se ha conseguido los resultados deseados, se valorará la administración de fármacos hipolipemiantes en función de cuáles sean los parámetros lipídicos (estatinas, fibratos, etc.). Otras veces el TAR incluye uno o varios de los fármacos con un peor perfil lipídico (p. ej., d4T, LPV/r, TPV/r, etc.). En este caso deberá valorarse la posibilidad de cambiar los fármacos implicados en la dislipemia, y TDF puede tener un papel importante por ser el AN con un mejor perfil lipídico, especialmente si puede asociarse a un tercer fármaco que también tenga un buen perfil lipídico. Con estos cambios, en la mayoría de pacientes se conseguirá una mejoría del perfil lipídico, pero si a pesar de ello no se alcanzan los objetivos deseados se valorará la administración de fármacos hipolipemiantes⁶¹.

Comentarios finales y conclusiones

– TDF es actualmente el fármaco ARV más utilizado en la práctica clínica y con grandes posibilidades de continuar siéndolo los próximos años, tanto en su presentación individual (Viread®), como combinado con FTC (Truvada®) o con FTC y EFV (Atripla®).

– En los pacientes que inician TAR (*naïve*) el «estándar de oro» en la práctica clínica es la combinación de TDF, FTC y EFV, con el valor añadido que permite la administración de todo el TAR en un solo comprimido al día. En los pacientes en los que por diversos motivos se decide iniciar TAR con un IP potenciado, la combinación de TDF/FTC con cualquiera de ellos constituiría una pauta de elección. En la práctica clínica la combinación de ABC y 3TC (Kivexa®) se utiliza mucho menos que la combinación de TDF y FTC, aunque en pacientes *naïve* se considera también pauta de elección en la mayoría de guías terapéuticas. Sin duda, la posibilidad de determinar el *HLA-B*5701* en la mayoría de hospitales es un dato positivo para ABC/3TC, pero deberá considerarse el impacto negativo que puedan tener para esta combinación los resultados de los estudios ACTG5202 y D:A:D.

– TDF en sus diferentes formulaciones puede ser una buena elección en los pacientes con un buen control virológico de la infección por el VIH, pero en los que se plantea la necesidad de cambiar el TAR para evitar o revertir determinados efectos adversos, o en algunos casos para simplificar el tratamiento. La mayor experiencia clínica la tenemos en pacientes con pautas que incluyen análogos de timidina que se sustituyen por TDF, observándose en ellos una recuperación parcial de la grasa subcutánea y una mejoría significativa del perfil lipídico, manteniéndose la eficacia virológica.

– Por su excelente tolerabilidad y por su perfil de resistencias TDF es probablemente el AN más utilizado en la práctica clínica en el tratamiento de rescate en pacientes que han presentado uno o varios fracasos terapéuticos.

– En el TAR de pacientes con determinadas comorbilidades TDF desempeña un papel particularmente importante. En la coinfección VIH-VHB es un fármaco fundamental, pues es también de elección para el tratamiento de VHB. En la coinfección VIH-VHC TDF destaca por su tolerabilidad y porque no se han descrito problemas concretos con el tratamiento simultáneo de ambas infecciones, al contrario de lo que sucede con otros AN.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han realizado asesorías o han recibido ayudas para investigación o docencia en relación a la infección por el VIH de los siguientes laboratorios farmacéuticos:

Esteban Ribera de Abbott, Boehringer Ingelheim, BMS, Gilead, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche Farma y Schering Plough.

Adrian Curran de Abbott, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Pfizer y Roche Farma.

Bibliografía

- Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización Enero 2008 [accedido, 12 Mar 2008]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>
- European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe [accedido 10 Abr 2008]. Disponible en: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008;1-128 [accedido 12 Mar 2008]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. British HIV Association. April 2008;1-46 [accedido 10 Abr 2008]. Disponible en: <http://www.bhiva.org/cms1222194.asp>
- Bartlett JA, Chen SS, Quinn JB. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. HIV Clin Trials. 2007;8:221-6.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, 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.
- 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 VIH. 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 analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;47:74-8.
- Bernardino de la Serna JI, Mora Rillo M, Arriba López JA. Datos clínicos I. Experiencia clínica de tenofovir en combinaciones con inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa. Enf Infecc Microbiol Clin. 2008;26 Extra 9.
- 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.
- Rey D, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, Chavanet P, Allavena C, et al. Early virologic non-response to once daily combination of lamivudine, tenofovir and nevirapine in ART-naïve HIV-infected patients: preliminary results of the DAUFIN study. 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Los Angeles. February 25-28, 2007. Abstract P 503.
- Lapadula G, Torti I, Quirós-Roldán E, Costarelli S, Tirelli V, Carosi G. Risk of early virological failure to tenofovir/emtricitabine once daily plus nevirapine twice daily in HIV-infected patients naïve to antiretroviral therapy. 11th European AIDS Conference. Madrid. October 24-27, 2007. Abstract P 7.3/10.
- Tong LPT, Robinson KL, Babusis D, et al. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3498-504.
- Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, Anderson PL, Wolfe P, King TM, et al. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. Clin Pharmacol Ther. 2008;83:265-72.
- Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, Vela JE, Tong L, Fuller MD, et al. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. Antivir Ther. 2007;12:267-72.
- Pulido F, Fiorante S. Experiencia clínica de TDF en combinaciones con inhibidores de proteasa. Enf Infecc Microbiol Clin. 2008;26 Extra 9.
- Johnson MA, Podzamczar D, Molina JM, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43:153-60.
- Gathe J, Louffy M, Podzamczar D, et al. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablets once daily (QD) versus twice daily (BID), co-administered with tenofovir dt (TDF) + emtricitabine (FTC) in antiretroviral-naïve (ARN) HIV-1 infected subjects. 15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Boston. February 3-6, 2008. Abstract 775.
- Walmsley SRK, Slim J, Ward D, Larson P, Raffi F. Saquinavir/r BiD versus lopinavir/r BiD, plus emtricitabine/tenofovir QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI study. 11th European AIDS Conference. Madrid, 2007. Abstract PS1/4.
- DeJesús E, Ortiz R, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in ARV treatment-naïve HIV-1 infected patients at week 48: ARTEMIS (TMC114-C 211). 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, Illinois. September 17-20, 2007. Abstract H-718b.
- Smith K, Weinberg W, DeJesús E, et al. Once-daily ritonavir (100 mg) boosting of fosamprenavir or atazanavir with tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: 48-week safety/efficacy results from COL103952 (ALERT). 4th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia. July 22-25, 2007. Abstract WEPEB023.
- Molina JM, Echevarría J, Chetchotisakd P, et al. Efficacy and safety of boosted-daily atazanavir and twice-daily lopinavir regimens in treatment-naïve HIV-1 infected subjects (CASTLE study): 48-week results. 15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Boston. February 3-6, 2008. Abstract 10.
- Smith KFD, Patel P, Bellos N, et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT study. 15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Boston. February 3-6, 2008. Abstract 774.
- ACTG5202. NIAID modifies HIV antiretroviral treatment study combination therapy that includes ABC/3TC found less effective in subgroup of antiretroviral-naïve individuals. Disponible en: <http://www.3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2008/actg5202bulletin.htm>
- D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet. 2008;356:1723-35.
- Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20 Supl 2:48-57.
- Portilla J. Tenofovir como estrategia para evitar o detener efectos adversos. Enf Infecc Microbiol Clin 2008;26 Extra 9.
- 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 lipodystrophy. AIDS. 2006;20:2043-50.
- Ribera E, Paradineiro J, Curran A, et al. Improvements in subcutaneous fat, lipid profile and parameters of mitochondrial toxicity in patients with peripheral lipodystrophy when stavudine is switched to tenofovir (LIPOTEST Study). Antivir Ther (submitted).
- Milinkovic A, Martínez E, López S, et al. The impact of reducing stavudine dose versus switching to tenofovir on plasma lipids, body composition and mitochondrial function in HIV-infected patients. Antivir Ther. 2007;12:407-15.
- Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Pérez-Elías 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.
- DeJesús E, Ruane P, McDonald C, et al. Effects of switching from fixed dose zidovudine/lamivudine to fixed dose tenofovir DF/emtricitabine: maintenance of virologic suppression and other benefits. 15th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research. Quebec, Canada. May 25-28, 2006. Abstract 214.
- 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. July 22-25, 2007. Abstract WEPEB028.
- Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, 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. July 22-25, 2007. Abstract WESS102.
- Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. JAMA. 2002;288:207-15.
- Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS. 2004;18:1029-36.
- McComsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, et al. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human im-

- munodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis*. 2004;38:263-70.
38. García-Benayas T, Blanco F, De la Cruz JJ, Soriano V, González-Lahoz J. Replacing stavudine by abacavir reduces lactate levels and may improve lipotrophy. *AIDS*. 2003;17:921-4.
39. López Bernaldo de Quirós JC. Tenofovir DF en pautas de rescate. *Enf Infect Microbiol Clin*. 2008;26 Extra9:.
40. Ribera E. Factores a considerar en terapia de rescate. En: Manual de manejo de nucleósidos en terapias de rescate. Madrid: EDIMSA; 2007. p. 7-31.
41. Tuma P, Vispo E, Barreiro P, Soriano V. Papel de tenofovir en la coinfección por VIH y VHC. *Enf Infect Microbiol Clin*. 2008;26 Extra 9:.
42. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical Progression of Hepatitis C Virus-related chronic liver disease in HIV-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology*. 2007;46:611-4.
43. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatology*. 2006;44:47-55.
44. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:123-5.
45. Vispo ME, Barreiro P, Pineda JA, et al. Low response to pegylated plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther*. En prensa 2008.
46. Crespo M, Pou L, Esteban JI, Falcó V, Ribera E, Lopez R, et al. Early monitoring of ribavirin serum concentration is not useful to optimize hepatitis C virus treatment in HIV-coinfected patients. *Antivir Ther*. 2007;12: 1217-23.
47. Moreno A, Quereda C, Muriel A, et al. Does the choice of NRTIs have a significant influence on the outcome of peg-IFN plus ribavirin among HIV/HCV-co-infected Patients? 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Mass. February 3-6, 2008. Abstract 1075.
48. Sánchez-Conde M, Gil P, Sánchez-Somolinos M, González-Lahoz J, Soriano V. Hepatic and renal safety profile of tenofovir in HIV-infected patients with hepatitis C, including patients on interferon plus ribavirin. *HIV Clin Trials*. 2005;6:278-80.
49. Pineda J, Mira JA, Del Gil I, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1347-54.
50. Iser DM, Sasadeusz JJ. Current treatment of HIV/hepatitis B virus coinfection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:699-706.
51. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS*. 2005;19:221-40.
52. Thio CL, Sulkowski MS, Thomas DL. Treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected persons: thinking outside the black box. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1035-40.
53. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, et al. 903 Study Team; 907 Study Team. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfected with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis*. 2004;189:1185-92.
54. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfected with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin Infect Dis*. 2004;39: 1062-4.
55. Nüesch R, Ananworanich J, Srasuebku P, Chetchotisakd P, Prasithsirikul W, Klinbuayam W, et al. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients with HIV/hepatitis B virus co-infection. *AIDS*. 2008;22:152-4.
56. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1032-5.
57. Matthews GV, Cooper DA, Dore GJ. Improvements in parameters of end-stage liver disease in patients with HIV/HBV-related cirrhosis treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2007;12:119-22.
58. Mallet VO, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, et al. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antivir Ther*. 2007;12:279-83.
59. DeJesús E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1038-46.
60. Berenguer J, González J, Ribera E, et al. Didanosine, lamivudine and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine and efavirenz, for initial treatment of HIV infection. Final 48-week analysis of a prospective randomized non-inferiority clinical trial, GESIDA 3903. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, USA. September 17-20, 2007. Abstract 2300.
61. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV [accedido, 12 Abr 2008]. Disponible en: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>