

# Conclusiones

Josep Mallolas

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. IDIBAPS. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Tenofovir es un análogo de nucleótido que se administra por vía oral en forma de éster disoproxil, que se desesterifica para alcanzar una biodisponibilidad que supera el 20% y que aumenta ligeramente si el fármaco se ingiere con grasas. Presenta una distribución tisular amplia, facilitada por el pequeño tamaño de la molécula y su escasa fijación a proteínas, y se elimina en su práctica totalidad en forma activa por la orina, a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. Esta circunstancia obliga a realizar ajuste de la dosis cuando hay insuficiencia renal. De forma característica presenta una semivida intracelular que supera en más de 10 veces a la plasmática.

Su perfil farmacocinético lo configura como un fármaco con poco potencial de producir o de tener interacciones con otros fármacos<sup>1,2</sup>. Así, dentro de los antirretrovirales (ARV) se ha descrito un aumento de la biodisponibilidad de didanosina que conlleva la recomendación de utilizarla en dosis inferior a la habitual. Sin embargo, la combinación didanosina más tenofovir provoca esta interacción farmacocinética que incrementa la toxicidad propia de la didanosina y una interacción farmacodinámica perjudicial que provocaría fracasos virológicos con tendencia al desarrollo de mutaciones de resistencia en el gen de la transcriptasa inversa<sup>3</sup>. Por todo ello, esta combinación de didanosina más tenofovir no sería recomendable, especialmente en los pacientes que debieran comenzarla, mientras que en los que ya la reciben desde hace meses o años sin toxicidad ni fracaso virológico debe de valorarse el caso de forma individualizada<sup>4</sup>. Tenofovir puede utilizarse sin ajustes con otros inhibidores análogos y no análogos. Con referencia a los inhibidores de la proteasa (IP) provoca disminución de los valores de atazanavir por lo que el uso concomitante de ambos fármacos sólo debería hacerse con la dosificación de atazanavir más el *booster* de ritonavir, mientras que para el resto de fármacos de esta familia no se requiere ningún ajuste de dosis por ser interacciones clínicamente no relevantes. Los IP pueden producir un aumento ligero de la biodisponibilidad de tenofovir que parece tener escasa trascendencia clínica. Se ha señalado la ausencia de interacciones con otros fármacos no ARV.

La aparición del tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad (TARGA) ha supuesto una drástica mejoría en el pronóstico de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La gran eficacia de los TAR ha desplazado el interés hacia nuevos aspectos

de la terapéutica, como la dosificación de los ARV una vez al día, el uso y diseño de nuevas combinaciones de dosis fijas de fármaco y el perfil de seguridad de los fármacos. El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) se administra una vez al día y en combinación es uno de los fármacos recomendados en pautas de inicio por la mayoría de las guías de práctica clínica. En la actualidad, se dispone de una experiencia de más de 5 años que nos confirma que TDF en combinación con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos es un fármaco cómodo, seguro, altamente eficaz y con escaso número de pastillas. Por ello, TDF es uno de los fármacos de elección en las combinaciones de TAR de primera línea<sup>5-7</sup>. La mayor parte de la información acerca de su eficacia y seguridad en este escenario se originó inicialmente en ensayos clínicos en los que se combinaba con no análogos de nucleósidos<sup>8</sup>. Este hecho, así como la posible interacción de TDF con algunos IP y la sospecha de que esta combinación pudiera incrementar el riesgo de nefotoxicidad hicieron imprescindible analizar la experiencia clínica disponible de la combinación de TDF (asociado a emtricitabina u otro análogo de nucleósido) con un IP. Tomado en su conjunto, hay múltiples estudios que aportan suficiente información para poder afirmar que la combinación de TDF con IP así como con no análogos de nucleósido es eficaz y segura, lo que justifica su elección en el tratamiento de primera línea o en el rescate tras el fracaso virológico.

La utilización de los análogos de los nucleósidos, especialmente de los análogos de la timidina, producen una depleción del ADN mitocondrial que es la causa de muchos de los efectos adversos de esta familia de fármacos ARV, entre ellos de la lipodistrofia<sup>9,10</sup>. La ausencia de un tratamiento específico de la lipoatrofia y su relación directa con la exposición a estavudina y zidovudina, ha conducido a diferentes autores a explorar la evolución de la lipoatrofia y de otros efectos secundarios del TAR tras sustituir el análogo de la timidina por TDF. Estudios prospectivos observacionales y ensayos clínicos aleatorizados que incluyen más de 2.000 pacientes, han demostrado que la sustitución de los análogos de la timidina por TDF aumenta la grasa corporal total, sobre todo en cara y extremidades, mejora el perfil lipídico y metabólico de los pacientes y, en el caso de la zidovudina, eleva los valores de hemoglobina cuando se suspende ésta<sup>11</sup>. Todo ello manteniendo o incluso aumentando la eficacia antiviral e inmunológica del TAR. La abundancia de datos científicos que avalan que el cambio de zidovudina o estavudina a TDF mejora la lipoatrofia, convierten a esta estrategia terapéutica en una recomendación firme del TAR.

Al igual que ocurre con otros análogos de los nucleósidos, TDF se puede ver afectado por varias mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa. La mayoría de las mutaciones asociadas con análogos de nucleósidos no son in-

Correspondencia: Dr. J. Mallolas.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Clínic. IDIBAPS.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mallolas@clinic.ub.es

ducidas específicamente por TDF, aunque sí que pueden afectar su actividad<sup>12</sup>. El impacto que las mutaciones asociadas con los análogos de la timidina (TAM) tienen sobre TDF es variable y depende, en gran medida, al igual que con los restantes inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, del tipo y el número de ellas presentes. De esta forma, cuanto mayor es el número y cuanto más mutaciones del tipo 1 haya, más afectada se ve la actividad de TDF. La mayor afectación se produce en presencia de 41L y 210W. La mutación 65R presentaba una escasa incidencia antes de la introducción clínica del TDF y se seleccionaba por tratamientos con zalcitabina en monoterapia. Sin embargo, tras la comercialización de TDF la mutación 65R comenzó a describirse con mayor frecuencia y, actualmente, es la mutación insignia de este fármaco<sup>13</sup>. TDF ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro en pacientes con fracaso virológico previo y con mutaciones de resistencia en el gen de la transcriptasa inversa. En estos casos, la presencia de las mutaciones 41L y 210W se asocia a una peor respuesta al tratamiento de rescate que incluya TDF. Por el contrario, la existencia de TAM tipo 2 (67N, 70R y 219Q/E/N) presenta un escaso impacto en la actividad de TDF en estos pacientes. Merece la pena destacar que en el tratamiento con TDF la presencia de la mutación 184V se asocia con una respuesta virológica más favorable, frente a su ausencia, con cualquiera de las distintas combinaciones de mutaciones presentes.

La hepatitis crónica C es frecuente en personas infectadas por el VIH, particularmente si se han infectado por vía parenteral (p. ej., consumo de drogas intravenosas o transfusión de hemoderivados). Tiene peor pronóstico en el paciente coinfectado por VIH y VHC que en el mono-infectado por VHC, fundamentalmente por la inmunodepresión que provoca el VIH y, probablemente, por una acción directa del VIH en el hígado. Además, aunque los ARV pueden provocar daño hepático, quedan pocas dudas acerca del beneficio neto que se obtiene con la terapia triple en el coinfectado, pues la supresión de la replicación del VIH y la recuperación inmune contribuyen a frenar el daño hepático<sup>14</sup>. Sin embargo, no todos los ARV son iguales, y en el paciente coinfectado deben priorizarse los fármacos con menor hepatotoxicidad y mejor perfil metabólico, puesto que la esteatosis hepática acelera la progresión de la fibrosis hepática y la resistencia a la insulina dificulta el éxito del tratamiento con interferón y ribavirina. De los análogos de nucleós(t)idos, el TDF es actualmente uno de los más seguros, por tener escasa hepatotoxicidad y no interferir negativamente con el tratamiento de la hepatitis C<sup>15,16</sup>.

La impresionante mejora en el arsenal terapéutico ha hecho real la posibilidad de convivir crónicamente con el VIH. 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 infección 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. Así, en este escenario, los análogos timidínicos han sido relegados a un uso alternativo. Las combinaciones a dosis fijas de TDF y emtricitabina

(TDF/FTC) o abacavir y lamivudina (ABC/3TC) son el esqueleto 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<sup>17,18</sup>. Aunque, tras excluir a los pacientes con riesgo de hipersensibilidad a ABC, ambos "combos" son muy bien tolerados y el TDF/FTC se asocia a un mejor perfil lipídico. Los recientes datos del estudio DAD que muestran una inesperada asociación del ABC con el incremento del riesgo cardiovascular pone este importante tema sobre la mesa, aunque se precisan estudios prospectivos aleatorizados y a largo plazo que permitan definir y delimitar claramente este problema<sup>17</sup>.

La enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH se está poniendo de manifiesto como una comorbilidad que se debe tener en cuenta, por lo que su estudio, actualmente, es un campo abierto. Las manifestaciones que pueden aparecer son muy variadas por lo que se debe tener un alto índice de sospecha y ya desde la primera visita del paciente realizar los estudios adecuados para descartarla y evitar un empeoramiento con las medidas diagnósticas o terapéuticas que posteriormente se deban aplicar. Dado que TDF se elimina a nivel tubular renal, es una de las moléculas ARV en que la posibilidad de toxicidad renal será más acusada. Sin embargo, la experiencia clínica con este fármaco es muy extensa y su toxicidad renal es poco habitual, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. Lo importante es conocer bien qué es lo que puede ocurrir, los factores colaboradores y controlar de manera adecuada a los pacientes<sup>19-23</sup>.

En resumen, el 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 incluye TDF + FTC y un no-nucleósido o un IP potenciado. ABC/3TC también se considera 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 DAD (incremento del riesgo de infarto de miocardio en los pacientes que reciben ABC)<sup>17,24</sup> y los datos preliminares del estudio ACTG 5.202 (menor eficacia virológica de ABC/3TC frente a TDF/FTC en pacientes naïve que inician TAR con más de 50.000 copias/ml de VIH)<sup>18</sup>. TDF puede ser también una buena elección para sustituir a otro análogo de nucleósidos a 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 juega un papel especialmente importante en los pacientes coinfectados por virus hepatotropos.

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 asociado a FTC y efavirenz (Atripla®).

## Declaración de conflicto de intereses

Josep Mallolas ha recibido ayudas de Gilead en la coordinación y redacción de este suplemento.

## Bibliografía

1. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:595-612.
2. Kearney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty JF. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:1115-24.
3. Pruvost A, Negredo E, Benech H, Theodoro F, Puig J, Grau E, et al. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1907-14.
4. Torti C, Quirós-Roldán E, Regazzi M, Antinoni A, Patroni A, Villani P, et al. Collaboration Group of the MASTER Cohort. Early virological failure alter tenofovir + didanosine + efavirenz combination in HIV-positive patients upon starting antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2005;10:505-13.
5. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
6. Pozniak AL, Gallant JE, Staszewski S, Suleiman JM, DeJesus E, Lu B, et al. Similar 96-week efficacy profile regardless of baseline characteristic variable for tenofovir disoproxil fumarate (tdf) versus stavudine (d4t) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve patients. *Antivir Ther*. 2003;8 Suppl 1: abstract 559.
7. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients. Virologic, immunologic, and morphologic changes: a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:535-40.
8. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus 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.
9. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet*. 2001;357:592-8.
10. 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.
11. Martínez E, Arranz JA, Podzamczer D, Ribera E, Roca V, et al. Efficacy and safety of NRTI's switch to tenofovir plus emtricitabine (Truvada) vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: The BICOMBO study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007 [abstract WESS102].
12. Whitcomb JM, Parkin N, Chappay C, Hellman NS, Petropoulos CJ. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J Infect Dis*. 2003;188:992-1000.
13. Svarovskia E, Margot N, Bae A, Waters J, Goodman D, Zhong L, et al. Low-level K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase of treatment-experienced patients exposed to abacavir or didanosine. *J AIDS*. 2007;46:174-80.
14. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson M, Higgins Y, Brinkley S, de Oca R, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS*. 2007;21:2209-16.
15. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000;283:74-80.
16. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub 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.
17. Sabin SW, Weber R, El-Sadr W, Reiss P, Thiebaut P, DeWit S, et al; and the DAD Study Group. Do thymidine analogues, abacavir, didanosine and lamivudine contribute to the risk of myocardial infarction? The DAD Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, US, 2008 February 3-6.
18. Diseases NIoAaI. NIAID Modifies HIV Antiretroviral Treatment Study Combination Therapy that Includes ABC/3TC Found Less Effective in Subgroup of Antiretroviral-Naïve Individuals. Health NIo, editor. USA; 2008.
19. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 2007;21:1273-81.
20. 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.
21. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient care STDS*. 2008;22:99-103.
22. 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.
23. Roling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1488-95.
24. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV (accedido, 12 Abr 2008). Disponible en: [www.eacs.eu/guide/index.htm](http://www.eacs.eu/guide/index.htm)