

Estudio de utilización de Tenofovir DF en el tratamiento antirretroviral de gran actividad

L. C. FERNÁNDEZ LISÓN, B. VÁZQUEZ DOMÍNGUEZ, F. J. RODRÍGUEZ GÓMEZ¹, A. HEVIA ALONSO², E. PUJOL DE LA LLAVE¹

Farmacia Hospitalaria. Hospital Don Benito-Villanueva. Badajoz. ¹Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. ²Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla

USE STUDY OF TENOFOVIR DF IN HIGHLY ACTIVE ANTI-RETROVIRAL THERAPY

RESUMEN

Objetivo: Describir la eficacia y seguridad de tenofovir.

Métodos: Estudio descriptivo, observacional. Análisis por intención de tratar. La variable principal fue la proporción de pacientes con supresión de la carga viral plasmática del VIH hasta indetectable. Las variables secundarias fueron la respuesta inmunológica, proporción de pacientes con variación positiva del número de CD4⁺ y la seguridad (eventos adversos clínicos y valores bioquímicos y hematológicos). Se midió la causalidad por el algoritmo de Naranjo.

Resultados: Se seleccionaron 154 pacientes, 12 fueron excluidos de todos los análisis. Las variables de eficacia fueron: La proporción de pacientes que disminuyeron la carga viral a 50 copias/ml o menos fue 28,16%, la media de descenso fue $-1,29 \pm 0,97 \log_{10}$ copias/ml. La media de aumento de CD4 fue de $40,27 \pm 141,50$ cel/mm³.

La seguridad fue similar a la ficha técnica, destacando tres casos de Síndrome de Fanconi.

Conclusión: Tenofovir supone un antirretroviral de gran efectividad en el hospital con un perfil de seguridad óptimo.

PALABRAS CLAVE: Tenofovir. TARGA. Efectividad. Perfil de seguridad.

ABSTRACT

Objective: Describe the efficacy and safety of tenofovir.

Methods: Observational, descriptive study. Data were analyzed for the intention-to-treat sample. The primary efficacy end-point included the proportion of patients with HIV-1 RNA level of 50 copies/ml or less. Secondary efficacy end points was the increase of the CD4 cell count at week 48. The primary safety end-point was the number of patients with abnormalities (clinical adverse events and laboratory toxicities). The causality of the adverse effects was measured by the Naranjo algorithm.

Results: 154 subjects were enrolled; 12 were excluded from all analyses. Efficacy end points: Plasma HIV-1 RNA response: $-1.29 \pm 0.97 \log_{10}$ copies/ml; Patients with HIV-1 RNA levels of 50 copies/ml or less: 28.16%; CD4 cell count response: 40.27 ± 141.50 cel/mm³.

Safety profile was similar to showed at prescribing information, 3 Fanconi Syndrome were detected.

Conclusion: Tenofovir supposes an antiretroviral of high effectiveness in our hospital, with an optimum safety profile.

KEY WORDS: Tenofovir. HAART. Effectiveness. Safety profile.

Fernández Lisón LC, Vázquez Domínguez B, Rodríguez Gómez FJ, Hevia Alonso A, Pujol de la Llave E. Estudio de utilización de Tenofovir DF en el tratamiento antirretroviral de gran actividad. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 573-576.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha cobrado la vida de más de 25 millones de personas desde que fue identificado por primera vez en 1981. A pesar de las recientes mejoras en el terreno del acceso al tratamiento antirretroviral en muchas regiones del mundo, en 2005 la epidemia de SIDA acabó con la vida de 3,1 millones de personas (1).

Son ya numerosos los antirretrovirales comercializados en nuestro país para combatir el SIDA, uno de los últimos es el

tenofovir (VIREAD,) que constituye el único análogo nucleotídico comercializado hasta el momento en la terapia antirretroviral.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la respuesta clínica, virológica e inmunológica así como la seguridad de tenofovir en el TARGA en pacientes VIH durante un año de tratamiento con el fármaco y comparar los resultados con los estudios observacionales publicados sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes naive o con experiencia previa a inhibidores de la retrotranscriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).

Trabajo aceptado: 13 de julio de 2006

Correspondencia: Luis Carlos Fernández Lisón. Servicio de Farmacia. Hospital Don Benito-Villanueva. Ctra. Don Benito-Villanueva, km. 3,5. 06400 Don Benito (Badajoz). e-mail: luis.fernandezl@ses.juntaex.es

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo de todos los pacientes que iniciaron tratamiento con tenofovir a partir de la fecha de inclusión del fármaco en la guía farmacoterapéutica del hospital hasta 2 años después de la misma.

Se realizó un muestreo intencionado considerando como tamaño de la población de estudio todos los pacientes del hospital que incluían tenofovir en su TARGA a fecha de abril de 2004. Se evaluaron los resultados desde el comienzo del fármaco en el TARGA hasta 48 semanas después.

La información se obtuvo mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

Se consideró como variable principal la respuesta virológica: proporción de pacientes con supresión de la carga viral plasmática (CVP) del VIH hasta indetectable.

Las variables secundarias fueron:

a) *Respuesta inmunológica*: proporción de pacientes con variación positiva del número de CD4⁺

b) *Respuesta clínica*: si hubo o no desarrollo de enfermedades oportunistas.

c) *Seguridad*: eventos adversos en base a los valores bioquímicos y hematológicos más susceptibles de alteración por el fármaco, así como los síntomas más probables de asociarse a una reacción adversa del mismo según indican algunos estudios previos y la ficha técnica (2,3). Para definir el grado de toxicidad de los eventos adversos se utilizaron los Criterios Comunes de toxicidad oficiales de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) versión 2.0 de 1998. Se midió la causalidad de los efectos encontrados por el algoritmo de Naranjo y cols. (4).

Se llevó a cabo una estrategia de análisis por intención de tratar.

Los datos fueron tratados con el programa estadístico SPSS® versión 12.1.

RESULTADOS

Se seleccionaron 154 pacientes (42 mujeres - 27,27% y 112 hombres - 72,73%). Con una media de edad de 41,46 años IC (40,35, 42,57); mínimo = 28; máximo = 69.

La vía de transmisión del VIH para los sujetos del estudio fue: ADVP (72,73%), heterosexual (20,78%), homosexual (5,84%) y transfusión (0,65%).

El tiempo de tratamiento antirretroviral (TAR) de los pacientes fue de 6,51 años de media IC (6,09, 6,93); mínimo = 2; máximo = 12. El tiempo de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) de los pacientes fue de 5,45 años de media IC (5,17, 5,73); mínimo = 2; máximo = 10.

El número de esquemas (TARGAs) recibidos por cada paciente fue de 3,38, IC (3,12, 3,63); mínimo = 1; máximo = 8, siendo mayoritario el que incluía un inhibidor de la proteasa (IP) más dos análogos nucleosídicos (AN).

El estadio clínico de los pacientes seleccionados fue: C3 (49,35%), B3 (24,68%), A3 (12,34%), A2 (6,49%), B2 (3,90%), C1 (1,30%), C2 (1,30%) y A1 (0,65%).

Los motivos de inicio con tenofovir se muestran en la Tabla I, el principal fue la suspensión de un análogo del TARGA por toxicidad del mismo, estos fueron: estavudina (51% de los casos), abacavir (26%), zidovudina (15%) y otros (8%).

Los esquemas de inicio con tenofovir fueron principalmente 2AN + IP en un 42,3% seguido de 3 AN + IP con 23%. Otros fueron 2AN+ no nucleosídicos (NN), 3AN y 2AN + NN + IP.

TABLA I

MOTIVOS DE INICIO CON TENOFOVIR EN EL TARGA	
Motivos de inicio	Porcentaje (N)
Toxicidad	43,51% (67)
Fracaso virológico	29,87% (46)
Intensificación	26,62% (41)
Inicio de tratamiento	0% (0)
Total	100% (154)

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

De los 154 pacientes seleccionados, 12 fueron excluidos del estudio y de los análisis de las variables del estudio por falta de información en las historias clínicas.

La media basal de RNA VIH de los pacientes en log₁₀ copias/ml fue de 3,47 (desviación típica = 1,25; mínimo = 1,7; máximo = 5,93). Los niveles de CD4 de los pacientes del estudio fueron de 251 cel/mm³ (desviación típica 210,94; mínimo = 6; máximo = 1.373)

VARIABLE PRINCIPAL

De los 142 pacientes considerados 99 disminuyeron la carga viral (69,72%) y 43 aumentaron su carga viral (30,28%). De los que disminuyeron 40 pacientes (28,16%) IC (22,21, 37,80) negativizaron la carga viral a indetectable (< 50 copias/ml) al año de empezar con tenofovir. El descenso de la carga viral total fue de -1,29 log IC (-1,84, -0,73). Mínimo: -5,89, máximo: 5,05). En la figura 1 se muestra la distribución del descenso de carga viral.

El subgrupo de 40 pacientes que negativizan la carga viral a indetectable, disminuyeron la carga viral respecto a la basal una media de -2,62 log (mínimo = -1,39; máximo = -5,55). El

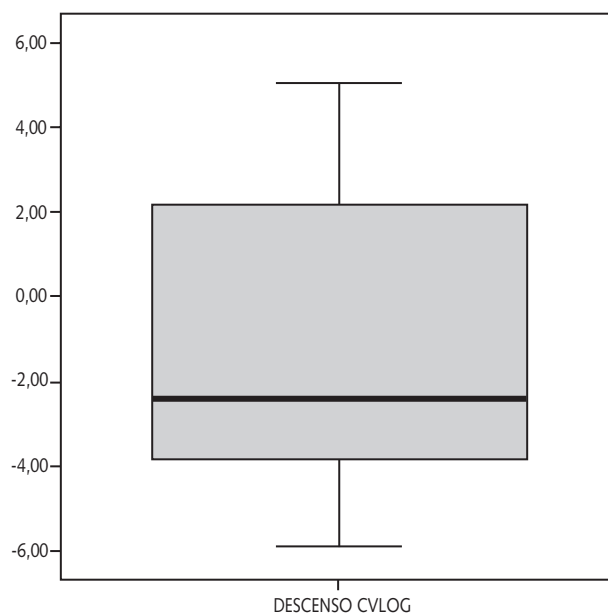


Fig. 1. Distribución del descenso de carga viral los pacientes que disminuyeron la carga viral.

grupo de los 43 pacientes que aumentaron la carga viral tuvo un incremento de 3,44 log (mínimo = 1,14; máximo = 5,04).

VARIABLES SECUNDARIAS

a) *Respuesta inmunológica:* De los 142 pacientes 98 (69,01%) IC (60,71, 76,49) aumentaron los niveles de CD4 en el año de tratamiento con tenofovir y 44 (30,99%) IC (23,50, 39,28) disminuyeron los niveles de CD4. De forma general se obtuvo un aumento de CD4 de 40,27 cel/mm³ de media IC (16,8, 63,7); mínimo = -435; máximo = 657. En la figura 2 se muestra la distribución del aumento de CD4.

b) *Respuesta clínica:* Todos los pacientes experimentaron beneficio clínico con estabilización o regresión de patologías oportunistas.

c) *Seguridad:* En la tabla II se muestran las reacciones adversas detectadas y su grado de causalidad.

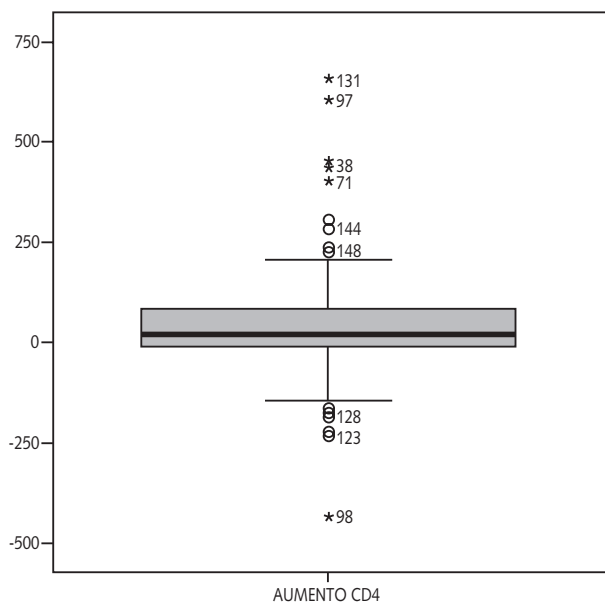


Fig. 2. Distribución del aumento de los CD4.

DISCUSIÓN

El diseño de estudios clínicos descriptivos en pacientes con fracaso virológico múltiple presenta varias dificultades ya que existen numerosas causas por las que un TARGA inicial puede fracasar: adherencia insuficiente, CVP-VIH-1 basal elevada, existencia de una población viral con mayor capacidad replicativa, desarrollo de toxicidad o interacciones a fármacos, metabolismo hepático acelerado de los fármacos, error de dosis, etc. (5). Otra dificultad para la realización de estudios en estos pacientes son las discrepancias que surgen cuando se definen cuáles deben ser los objetivos terapéuticos o *end points* del TARGA en el paciente con fracaso virológico múltiple (6,7).

Los estudios observacionales publicados sobre la eficacia del TARGA en pacientes *naïve* o con experiencia previa a ITIAN, indican que sólo el 37-78,7% de los pacientes alcan-

TABLA II			
REACCIONES ADVERSAS DETECTADAS (HEMATOLOGÍA, BIOQUÍMICA Y CLÍNICA) Y GRADO DE CAUSALIDAD			
Parámetro	Grado de toxicidad OMS	Número de pacientes	Causalidad según algoritmo de Naranjo
Hemoglobina	I	1	Probable (1)
Creatinina	I	14	Probada (8) Probable (6)
Triglicéridos	I II	7 3	Posible (10)
AST	I II	28 3	Posible (31)
ALT	I II III	24 6 1	Posible (31)
Bilirrubina	I II	4 5	Posible (9)
Amilasa	I II III	34 6 3	Probada (Grado I, 5) Probable (Grado I, 20) Posible (resto)
Hiperglucemia	I	5	Posible (5)
Nauseas	II	14	Probable (7) Posible (7)
Vómitos	II	14	Probable (6) Posible (8)
Diarrea	II III	20 4	Probable (24)
Astenia	II	9 (6,3%)	Posible (9)
Cefalea	II	2 (1,4%)	Posible (2)
Bronquitis	I	3 (2,1%)	Posible (2)
Otros:			
Problemas para miccionar e impotencia		1 (0,7%)	Posible (3)
Síndrome de Fanconi		2 (1,4%)	

zan una CVP del VIH-1 indetectable tras 12 meses de tratamiento (8-10). Los resultados empeoran cuando se trata de pacientes que inician un segundo TARGA empírico: 41% de pacientes con CVP-VIH-1 indetectables a los 6 meses o tan sólo del 10-30%, cuando se trata de pacientes que han recibido múltiples TARGA (11,12).

En este sentido una dificultad para la realización de estudios en estos pacientes son las discrepancias que surgen cuando se definen cuáles deben ser los objetivos terapéuticos o *end points* del TARGA en el paciente con fracaso virológico múltiple. En conferencias de consenso recientes se ha admitido que una disminución de 0,5 \log de la CVP-VIH-1 a las 16 semanas de tratamiento podría ser aceptable como *end point* primario en tratamientos de rescate (7). El descenso de la carga viral se acompaña, en la mayoría de los casos, de un marca-

do aumento de los CD4 que, en promedio, debe alcanzar no menos de 80 a 100 células en el primer año, siendo el aumento más brusco en las primeras 16 semanas. Esto se ha descrito con mayor intensidad en personas que inician TAR con CD4 muy bajos y CV/VIH muy altas, siempre que tengan buena respuesta (11,12).

Los resultados del estudio en cuanto a efectividad muestran unos resultados alentadores respecto a la bibliografía. Si tenemos en cuenta la respuesta virológica observamos que el 28,10% de los pacientes suprimieron la carga viral plasmática del VIH hasta indetectable. En el estudio de Schooley y cols. (13), que estudia en concreto el tenofovir, el 11% obtuvo carga viral indetectable, valor por debajo del encontrado en este estudio, además se debe tener en cuenta que este estudio muestra la efectividad solamente en pacientes naive.

La disminución global de la carga viral en el estudio es de 1,29 Log, que es bastante superior a lo establecido en conferencias de consenso. También esta reducción es superior a la del estudio de Schooley y cols. (13) que la cifra en 0,56 Log.

Otros estudios son el de Deeks y cols. (14) que encontró una disminución inferior a 1 log copias/ml y el de Squires y cols. (2) que encontró una disminución de 0,61 log copias/ml, inferiores a las encontradas para este estudio.

Otro factor a considerar es el recuento de linfocitos CD4 al comienzo del tratamiento, siendo este un factor predictivo en la respuesta virológica. En el estudio el descenso de la carga viral se acompañó, en la mayoría de los casos, de un aumento de los CD4 que, en promedio, fue de 40,27 células/mm³, sin embargo este resultado es algo inferior al descrito en la literatura

que señala un aumento de 80 a 100 células en el primer año, siendo el aumento más brusco en las primeras 16 semanas (7). Sin embargo el resultado del estudio fue superior al de Schooley y cols. (13), donde el cambio medio en el número de células CD4 en el grupo con tenofovir DF fue de +11 células/mm³. Y similar al estudio de Squires y cols. (2) al donde el número de células CD4 presentó un incremento de +40,5 células/mm³ a las 48 semanas de tratamiento.

Respecto a la seguridad, hay que considerar que la detección de reacciones adversas tiene el inconveniente de que la población incluida en el estudio es reducida, por lo que las reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo, son difíciles de detectar.

Las reacciones adversas encontradas fueron similares a la de la ficha técnica (3). Los resultados fueron similares también al del estudio 902 de tenofovir, donde destacaron como efectos adversos diarrea, náuseas, vómitos, astenia y dolor de cabeza (13). Estos fueron encontrados en más de un 20% en el ensayo clínico considerado, un porcentaje algo mayor al encontrado en este estudio. También se encontró elevación de la creatinina, transaminasas, triglicéridos y amilasa, pero de manera menos prevalente que en el estudio de Schooley y cols. (13). Cabe destacar también los dos casos detectados de síndrome de Fanconi, cuya relación con tenofovir ha sido causa de diversas publicaciones en los últimos años (15-18). En vista a los resultados tenofovir supone un antirretroviral de gran efectividad en el hospital con un perfil de seguridad óptimo, excepto el renal. Esto le sitúa como una buena opción en el TARGA que también ha demostrado una buena relación coste efectividad (19).

Bibliografía

1. ONUSIDA: Situación de la epidemia de SIDA, diciembre 2005. Disponible en www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_sp/epiupdate2005_sp.pdf
2. Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 139 (5 Pt 1): 313-20.
3. Ficha técnica de tenofovir. Catálogo de especialidades farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Febrero de 2006.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
5. Riera M, Ribasa MA, Pérez MJ, Mallolas J, Portilla J, Viciano P. Aproximación al tratamiento del paciente en situación de multifrascos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 58-67.
6. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002; 16: 201-7.
7. Mascolini M. FDA antiviral Panel on January 11 endorses 16-Week viral endpoints for HIV salvage studies and FDA sends additional messages 1-12. 2001. Disponible en: <http://www.natap.org/9/1.htm>.
8. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999; 13: F35-F43.
9. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reaction. *Ann Intern Med* 1999; 131: 81-7.
10. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical Progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 863-8.
11. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, Gatell J, Van Lunzen J, Parkin JM, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001; 15: 201-9.
12. Montaner JG, Harrigan PR, Jahnke N, Raboud J, Castillo E, Hogg RS, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001; 15: 61-9.
13. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16: 1257-63.
14. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS. The safety and efficacy of PMPA prodrug monotherapy. preliminary results of a phase I/II dose escalation study. Chicago, 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1998.
15. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(6): 1331-3.
16. 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.
17. Gaspar G, Monereo A, García-Reyne A, de Guzmán M. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004; 18: 351-2.
18. Quimby D, Brito MO. Fanconi syndrome associated with use of tenofovir in HIV-infected patients: a case report and review of the literature. *AIDS Read* 2005; 15: 357-64.
19. Fernández Lisón LC, Pujol de la Llave E, Hevia Alonso A, Garrido Martínez MT, Bocanegra Martín C. Análisis coste-eficacia de tenofovir versus zidovudina en terapia combinada con efavirenz y lamivudina para el tratamiento de VIH en pacientes no pretratados. *Farm Hosp* 2005; 29: 11-7.