

Abacavir frente a zidovudina en combinación con lamivudina y efavirenz para el tratamiento de adultos infectados por el VIH sin terapia antirretroviral previa*

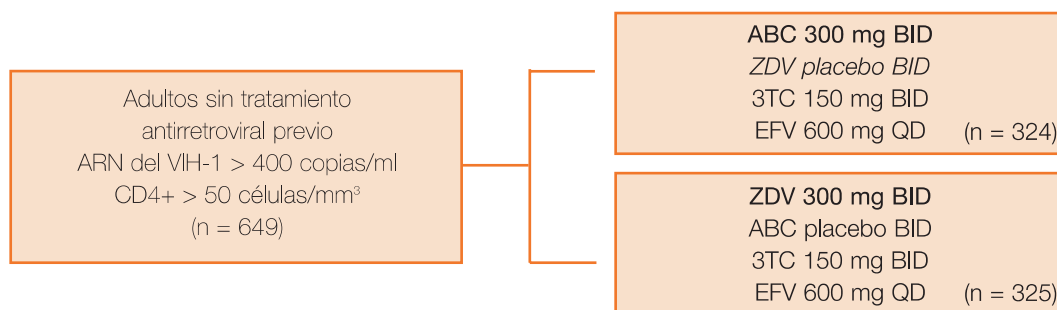
DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Beltran Buendia C, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier R y Scott TR
Equipo del estudio CNA30024

Objetivo

Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento basado en abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) con el régimen terapéutico estándar actual [tratamiento basado en zidovudina (ZDV) + 3TC] en combinación con efavirenz (EFV).

Diseño del estudio

Ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad, doble ciego y de 48 semanas de duración.



Criterios de valoración del estudio

Principal	Secundario
<ul style="list-style-type: none">% de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático < 50 copias/ml tras 48 semanas	<ul style="list-style-type: none">Comparación de mediciones inmunológicas y datos de seguridad

Criterios de inclusión

Adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo.

Niveles de ARN del VIH-1 plasmático > 400 copias/ml y recuentos de células CD4+ > 50 células/mm³.

**Clinical Infectious Diseases* 2004;39:1038-1046.

Crterios de exclusión principales

Diagnóstico activo de sida.

Consideraciones estadísticas

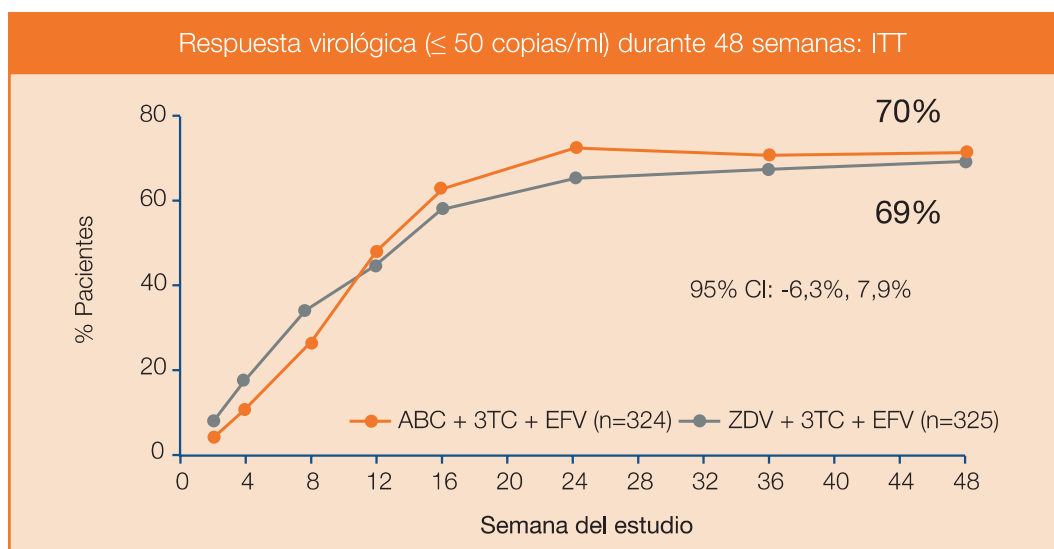
- No inferioridad: definido como un intervalo de confianza del 95% bilateral que excluyó diferencias de hasta un 12% en la dirección de no inferioridad del grupo ABC.
- Se utilizó el algoritmo de tiempo transcurrido hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR) para el análisis del criterio de valoración principal.
- El algoritmo TLOVR es un método utilizado por la FDA para garantizar la coherencia entre los estudios.
- Estratificado según el ARN del VIH-1 plasmático en la situación basal: ≤ 100.000 o > 100.000 copias/ml

Características basales

- Las características basales fueron parecidas en ambos grupos de tratamiento.
- El nivel medio de ARN del VIH-1 plasmático fue de $4,79 \log_{10}$ copias/ml: - 39% de los sujetos presentaron niveles > 100.000 copias/ml
- Recuento de células medio:
 - CD4+ 264 células/mm^3
- 503 (77%) de los 649 sujetos de la población finalizaron el estudio (proporciones equivalentes en los grupos ABC y ZDV).

Respuesta virológica con ABC BID + 3TC BID (criterio de valoración principal)

No inferior al régimen terapéutico estándar actual.



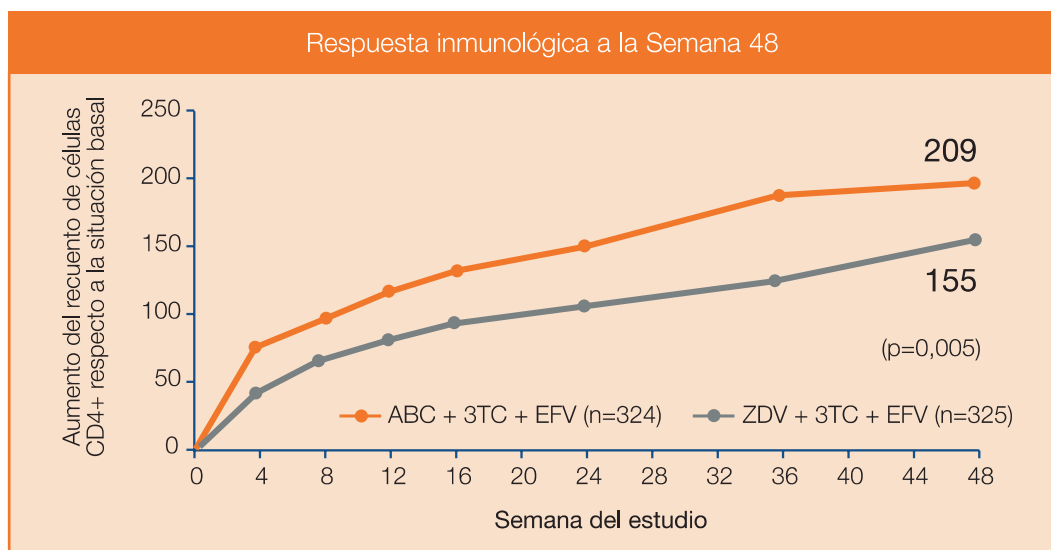
- La reducción de los niveles de ARN del VIH-1 a ≤ 50 copias/ml fue similar entre los grupos de tratamiento.
- El IC 95% estratificado (-6,3%, 7,9%) demostró la no inferioridad del régimen ABC + 3TC + EFV, en comparación con el régimen ZDV + 3TC + EFV.

Equivalente al régimen terapéutico estándar actual en ambas poblaciones estratificadas.

- La respuesta virológica fue similar entre los sujetos estratificados según carga de ARN del VIH-1 en la situación basal:
 - ABC + 3TC: ≤ 100.000 copias/ml 72%, y > 100.000 copias/ml 77%
 - ZDV + 3TC: ≤ 100.000 copias/ml 71%, y > 100.000 copias/ml 71%

Recuperación inmunológica con ABC BID + 3TC BID

Significativamente superior al régimen terapéutico estándar actual.



- Cambio de la mediana del recuento de CD4+ a las 48 semanas significativamente superior, aunque ambos grupos registraron recuentos similares de CD4+ en el momento basal:
 - ABC + 3TC + EFV 209 células/mm³ frente a ZDV + 3TC + EFV 155 células/mm³ (p=0,005)

ABC BID + 3TC BID generalmente se tolera bien

Acontecimientos adversos independientemente de la causalidad.

- Con pocas excepciones, la incidencia global de todos los acontecimientos adversos de grado 1-4 fue parecida entre los grupos de tratamiento ABC + 3TC + EFV y ZDV + 3TC + EFV.
- La incidencia de náuseas, vómitos y fatiga de grado 1-4 con ABC + 3TC + EFV fue significativamente inferior que con ZDV + 3TC + EFV ($p \leq 0,004$).
- Incidencia superior de episodios de tos con ABC + 3TC + EFV en comparación con ZDV + 3TC + EFV:
 - 13% frente a 8% ($p = 0,04$)
- El número de sujetos que abandonaron prematuramente el estudio debido a acontecimientos adversos fue mayor con ZDV + 3TC + EFV que con ABC + 3TC + EFV:
 - 18% frente a 14%

Alteraciones de laboratorio.

No se registraron cambios significativos en los parámetros de laboratorio de seguridad en ninguno de los dos grupos de tratamiento (ABC + 3TC + EFV o ZDV + 3TC + EFV).

Alteraciones de laboratorio de grado 3-4 derivadas del tratamiento						
Parámetro de laboratorio elevado	No. (%) de sujetos con alteraciones en los parámetros de laboratorio, por grupo y grado					
	Grupo ABC (n = 324)			Grupo ZDV (n = 325)		
	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Clínico						
ALT	18 (6)	13 (4)	6 (2)	24 (7)	14 (4)	5 (2)
AST	16 (5)	12 (4)	7 (2)	21 (7)	11 (3)	4 (1)
Amilasa	18 (6)	12 (4)	1 (<1)	14 (4)	15 (5)	0
Nivel de colesterol (no en ayunas)	3 (<1)	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Nivel de glucosa (no en ayunas)	21 (7)	3 (<1)	9 (3)	15 (5)	1 (<1)	3 (<1)
Nivel de triglicéridos	51 (16)	17 (5)	7 (2)	43 (13)	11 (3)	6 (2)
Hematológico						
Hemoglobina	2 (<1)	0	9 (3)	5 (2)	2 (<1)	11 (3)
Neutrófilos	11 (3)	4 (1)	2 (<1)	26 (8)	9 (3)	3 (<1)
Plaquetas	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
Leucocitos	3 (<1)	1 (<1)	0	6 (2)	4 (1)	1 (<1)

Las alteraciones en los parámetros de laboratorios se clasificaron de acuerdo a los criterios del National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS.

Reacciones de hipersensibilidad dentro del intervalo previsto.

- Dado que éste fue un estudio con doble ciego, se notificaron sospechas de reacciones de hipersensibilidad a ABC en ambos grupos:
 - ABC + 3TC + EFV 9% y ZDV + 3TC + EFV 3%
- La incidencia de diagnóstico incorrecto fue parecida en ambos grupos (3%).

Análisis genotípico y fenotípico.

- El fracaso virológico fue raro:
 - 6% en el grupo ABC + 3TC + EFV y 4% en el grupo ZDV + 3TC + EFV
- Los fracasos virológicos con virus de tipo salvaje en el momento del fracaso fueron frecuentes.
- Todos los pacientes que presentaron cepas con mutaciones mientras recibían tratamiento experimentaron una mutación principal asociada con EFV.
- A excepción de M184V/I, no se detectó ninguna mutación asociada con ABC ni ZDV en el momento del fracaso virológico, lo que indica que estos regímenes no seleccionan rápidamente mutantes con amplia resistencia cruzada a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos.
- No se observó resistencia cruzada a TDF ni d4T en análisis fenotípicos.

Resumen del estudio

- Respuesta virológica (50 copias/ml) con ABC + 3TC no inferior al régimen terapéutico estándar actual (ZDV + 3TC) (IC: de -6,3% a 7,9%)
- Respuesta virológica (50 copias/ml) al cabo de 48 semanas (población con intención de tratar):
 - ABC BID + 3TC BID + EFV QD 70% frente a ZDV BID + 3TC BID + EFV QD 69%
- Respuesta inmunológica significativamente superior (cambio de la mediana de células CD4+) que el régimen terapéutico estándar actual durante 48 semanas:
 - ABC + 3TC + EFV 209 células/mm³ frente a ZDV + 3TC + EFV 155 células/mm³ (p = 0,005)
- La incidencia de acontecimientos adversos fue comparable entre el grupo ABC + 3TC + EFV y el grupo ZDV + 3TC + EFV, y demostró que ambos regímenes se toleran bien en general durante un período de 48 semanas. Los acontecimientos adversos observados fueron los esperados.