

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico para comparar ZDV+3TC+ABC coformulado (TZV), frente a LOPINAVIR/RITONAVIR en monoterapia (LPV/rMT), en prevención de aparición de lipoatrofia, en pacientes en tratamiento previo con ZDV+3TC+ABC (TZV). Ensayo clínico piloto KALIPO. Estudio GESIDA 6108

- M.J. Bustinduy(1) M.A. Goenaga(1), M.L.Montes(2), M. Riera(3), F. Pulido(4), A. Antela(5), J. De la Fuente(6), J. Muñoz(7), A.I. Mariño(8), J. Del Campo (9), H. Esteban (10), J.A. Iribarren(1).
- (1)Hospital Universitario Donostia,(2)Hospital Universitario La Paz,(3)Hospital Son Espases, (4)Hospital Doce de Octubre, (5)Hospital Clínico Santiago de Compostela, (6)Hospital Povisa, (7)Hospital Basurto, (8)Hospital Arquitecto Marcide, (9)EFFICE-Research (10)Fundación GESIDA-SEIMC.

Introducción

Hace unos años, fue relativamente común, al menos en algunos centros, la utilización de una pauta de simplificación a ZDV + LMV + ABC coformulado (TrizivirR). Casi simultáneamente, se fue conociendo que los análogos timidínicos, sobre todo d4T y ZDV se asociaban a lipoatrofia. Ante la ausencia de datos a largo plazo, este estudio piloto se diseñó para conocer si, en pacientes SIN lipoatrofia basal, un cambio a LPV/r en monoterapia podía revertir el desarrollo de la misma.

Objetivos

- Evaluar la potencial utilidad del cambio a LPV/rMT en pacientes en tratamiento estable con TZV, sin lipoatrofia, en prevención de aparición de la misma.
- Comparar eficacia y seguridad de ambas pautas de tratamiento.

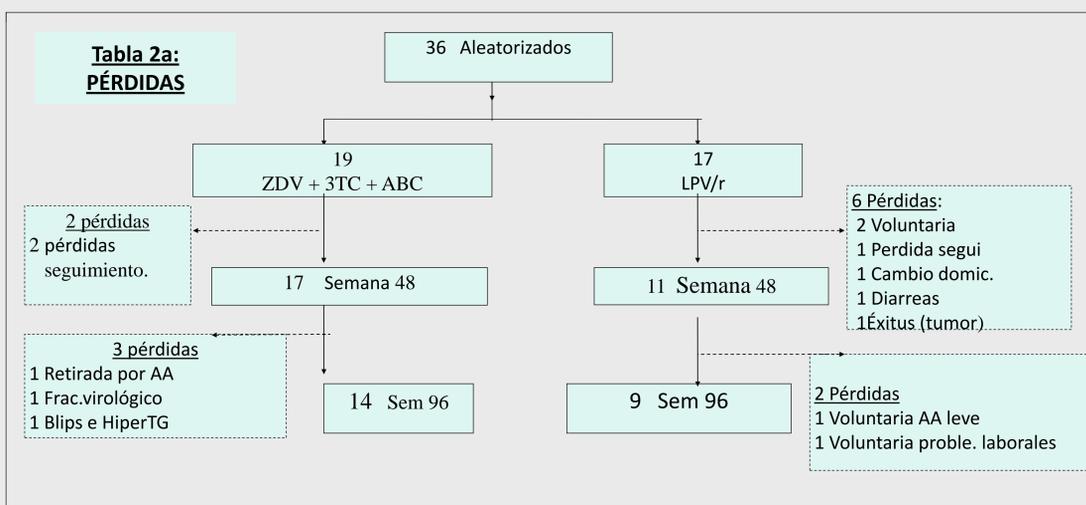
Material y métodos

- Se incluyen pacientes en tratamiento con TZV (al menos durante los 6 meses previos a la inclusión en el estudio), con CD4 \geq 200 cel/microL y CV <50 copias/ml durante los 6 meses previos a la inclusión en el estudio) y SIN LIPOATROFIA, valorada visualmente mediante cuestionario de percepción visual de lipoatrofia (medida en cara, nalgas y extremidades)
- La valoración se realiza de forma subjetiva por los pacientes y de forma objetiva por un único investigador en cada centro, admitiéndose únicamente un grado leve de lipoatrofia en una localización para la inclusión.
- Se aleatorizan en dos grupos: Un grupo "control" que sigue con TZV, y un grupo "estudio", que cambia a LPV/rMT.
- Se evalúa cambio medio en grasa corporal, a través de percepción visual y medición de grasa corporal mediante DEXA (aparatos HOLOGIC, LUNAR-DPX, NORLAND), en semanas 0, 48 y 96.
- Además se evalúa eficacia y seguridad mediante parámetros habituales.
- Para comparar el cambio medio entre terapias se ha empleado el test T-Student (ANCOVA para ajuste por factores basales); Chi-cuadrado para comparar proporciones entre terapias y test de Wilcoxon para comparar datos basales cuantitativos entre terapias. En análisis por protocolo se ha excluido a todo paciente que ha abandonado el estudio, que al menos no haya tenido un DEXA post-basal.
- El EC (código EUDRACT 2008-003438-12) fue aprobado por los comités éticos.

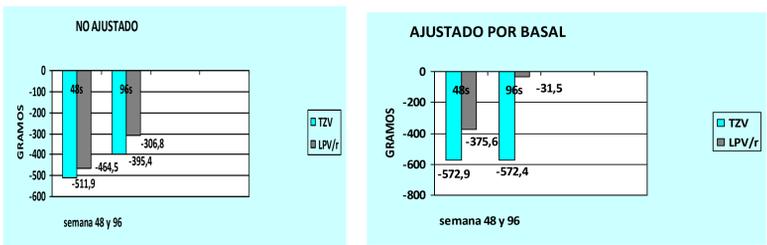
Resultados

- Fue difícil reclutar pacientes que no presentaran ya lipoatrofia en el momento de la inclusión, aunque ésta se hubiera producido estando en tratamiento con antirretrovirales previos: Se incluyen en total 36 pacientes, sin diferencias significativas en el análisis de datos basales (Tabla 1)
- A semana 96: Número de pacientes incluidos y pérdidas : Pacientes incluidos: N final= 23. Pérdidas N= 13 (tablas 2a y 2b)

	Grupo TZV	Grupo LPV/rMT	p(75-25)
Número de pacientes (N)	19	17	
Sexo (% V/M)	52,6%	52,9%	
Edad (Mediana)	43,8	41,7	5,5/11,8
Peso (kg)	67,5	65	20,4/17
IMC	23,3	23,4	4,6/4,9
Antigüedad VIH (años)	11,5	13,5	11,4/9,2
Número de CD4 basales (cels/ μ l)	640	743	338/368
Tiempo (años) en carga viral indetectable	8,4	8,1	4,9/4,5
Nadir de CD4 (cels/ μ l)	151	236	240,5/237
Tiempo (años) en TTO con TZV	7,2	6,1	2/3,4
Coinfección VHC (%)	36,8	35,3	
HbsAg (%)	5,3	5,9	



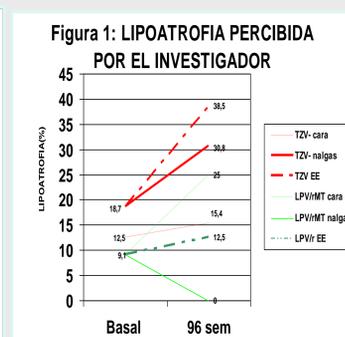
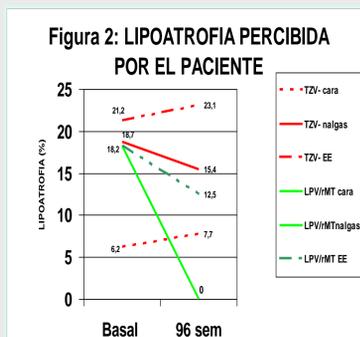
Cambio medio de la grasa de las extremidades



	Grupo TZV	Grupo LPV/rMT	p
No ajustado semana 48	-511,9	-464,5	0,9310
No ajustado semana 96	-395,4	-306,8	0,8902
Ajustado por basal 48S	-572,9	-375,6	0,6935
Ajustado por basal 96S	-572,4	-31,5	0,3213
Ajustado por basal y aparato en semana 48	-582,2	-280,5	0,5543
Ajustado por basal y aparato en semana 96	-590,9	+34,9	0,2666

	Grupo TZV	Grupo LPV/rMT
FMR Basal (media/mediana)	1,7/1,6	1,5/1
FMR basal mayor de 1,5	36,8%	29,4%
FMR 96 Semana (media/mediana)	1,7/1,6	1,3/1
Cambio medio FMR basal/sem 96	0,0/0,0 P(0,9610)	-0,2/-0,1 P(0,1381)
Cambio medio de FMR sem 96 ambos grupos	P (0,9713)	
-----Semana 48	P (0,1215)	
-----Semana 96		

DATOS DE SEGURIDAD EN SEGUIMIENTO DEL PACIENTE	Grupo TZV	Grupo LPV/rMT	p
Evolución de CD4 (clas/ μ l)	-32,1	+29,7	0,5482
CV<50copias/ml (%)	92,3	100	
Colesterol (mg/dl)	-3,2	+43,7	0,0018
Triglicéridos (mg/dl)	+12,4	+121,2	0,0512
Colesterol/HDL	0,2	0,7	0,1920
Efectos adversos graves (no relacionados)	1	5	0,0806
Efecto adverso relacionado (todos leves)	3	12	0,0019



- Ajustado por valor basal y por tipo de aparato de medida de DEXA, el cambio de grasa periférica ha sido más favorable en el grupo de monoterapia, comenzando en semana 48 y confirmandose tendencia en semana 96, aunque con estos datos la reducción no ha sido significativa estadísticamente
- El resultado al calcular FMR es similar al obtenido en medición de grasa periférica. En el momento de la inclusión un 36,8% y un 29,4% tenían una FMR >1,5 respectivamente (tabla 3) Hubo una tendencia a una menor lipoatrofia percibida por el paciente (cara-nalgas-extremidades) en la rama LPV/rMT vs TZV (Figuras 1 y 2))

Conclusiones:

- Muchos pacientes en tratamiento con AZT+3TC+ABC tienen lipoatrofia no diagnosticada previamente. Un 33% de los pacientes incluidos tienen en el momento de la inclusión un FMR > de 1,5.
- Entre aquellos que no la tienen, hay una pérdida de grasa periférica considerable en semana 96, mucho más limitada en pacientes que cambian a LPV/rMT (aunque no de forma significativa, probablemente por escasos tamaño muestral y/o tiempo de seguimiento)
- La lipoatrofia percibida por el paciente es más frecuente en pacientes que siguen en TZV.