

## Nuevos datos sobre biterapia en pacientes no pretratados con infección por VIH-1

Fernando Roque Rojas, Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda

PALABRAS CLAVE: VIH, biterapia, dolutegravir, lamivudina, no pretratados

KEYWORDS: HIV, double therapy, dolutegravir, lamivudine, naïve

Especialidades: Infecciosas

### ABSTRACT

La tendencia de los últimos años al ahorro de fármacos en la infección por VIH, tanto por calidad de vida como por razones económicas, y la gran potencia de los agentes más novedosos, han motivado el planteamiento de terapias con sólo dos fármacos en el paciente que no ha recibido tratamiento previamente. Los resultados de los ensayos GEMINI-1 y GEMINI-2 con dolutegravir y lamivudina han mostrado la no inferioridad con respecto a un régimen estándar de triple terapia recomendado en las guías clínicas.

The tendency seen in the last years towards the use of less drugs in HIV infection, both to increase life quality and for economical reasons, as well as the great potency of the most novel agents, have brought forth the approach with double therapy in the previously untreated patient. The results of the GEMINI-1 and GEMINI-2 trials with dolutegravir and lamivudine have shown non-inferiority compared to a standard three-drug regimen as recommended in clinical guidelines.

### ARTÍCULO

Los resultados de los ensayos clínicos GEMINI-1 y GEMINI-2 en los que se comparaba el uso de una biterapia constituida por dolutegravir DTG (inhibidor de la integrasa) y lamivudina 3TC (inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido) en pacientes no previamente tratados (*naïve*) con una de las triples terapias ampliamente aceptadas como pautas preferentes para el inicio de tratamiento: dolutegravir junto a tenofovir disoproxilo fumarato y emtricitabina (DTG+TDF/FTC) han sido publicados recientemente en *The Lancet*<sup>1</sup>, junto con un editorial que analiza el impacto de los datos publicados.

Estos dos ensayos idénticos, multicéntricos, se hicieron en pacientes mayores de 18 años infectados por VIH-1 con cargas virales iguales o menores a 500000 copias/mL, que fueron aleatorizados (1:1) a recibir uno de estos dos regímenes con doble ciego gracias al reencapsulado de los comprimidos. El resultado principal era la proporción de pacientes infectados por VIH-1 que alcanzaban una carga viral menor a 50 copias/mL en la 48ª semana de tratamiento.

Ambos estudios mostraron una eficacia virológica no-inferior de la pauta de dos fármacos con respecto a la pauta tradicional. Se observó además que la rápida supresión de la viremia que caracteriza a las triples terapias con dolutegravir era visible también en los grupos que recibían biterapia (el 72% de los pacientes en biterapia y el 70% de los que recibían el régimen tradicional alcanzaron la supresión virológica en la 4ª semana de tratamiento, y la mediana de tiempo hasta la supresión virológica fue en ambos casos de 29 días). Ninguno de los regímenes se asoció a la aparición de mutaciones que confirieran resistencia a los inhibidores de integrasa o inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

No hubo diferencias significativas en efectos adversos excepto en los dos efectos colaterales esperables sobre la función renal (empeoramiento) y el perfil lipídico (mejoría) al comparar un régimen con tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) con uno que no lo tiene.

Previas experiencias con biterapias en pacientes no pretratados han sido los ensayos GARDEL<sup>2</sup> y ANDES<sup>3</sup>. El primero comparó la eficacia de lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) cuando se unía a lamivudina o a 2 análogos de nucleósido. Ambos regímenes comparados mostraron similar respuesta virológica, sin aparición de mutaciones de resistencia a los inhibidores de la proteasa en los casos de fallo virológico, y con menor incidencia en el grupo asignado a biterapia de efectos adversos en general y de efectos adversos que motivaran la suspensión del tratamiento. El segundo compara el darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r) asociado a lamivudina con el mismo inhibidor de la proteasa asociado a TDF/FTC, y mostró de nuevo la no inferioridad de la biterapia en eficacia virológica. Sólo hubo un caso de fracaso virológico en el grupo de triple terapia, sin aparición de mutaciones de resistencia. Hubo además mayores eventos adversos gastrointestinales en el grupo de triple terapia, y un peor perfil lipídico en el grupo de biterapia (de nuevo, asociado al efecto hipolipemiente de TDF).

## COMENTARIO

Los resultados de los estudios recientes con biterapias en el paciente *naïve* apoyan el uso de éstas, al menos siempre y cuando estén basadas en un fármaco de comprobada potencia y alta barrera genética como es el caso de los inhibidores de la integrasa, como dolutegravir (DTG). Los datos previos sobre monoterapia con este tipo de fármacos de alta potencia (DRV potenciado, LPV potenciado o DTG), que arrojan una eficacia virológica inferior y la aparición de mutaciones de resistencia, tanto en experiencias realizadas en pacientes *naïve* como en pacientes pretratados, apoyan la necesidad de un 2º fármaco. La tendencia al uso de lamivudina (3TC) como análogo de nucleósido acompañante se basa fundamentalmente en su ausencia de toxicidad.

Los ensayos GEMINI-1 y GEMINI-2 avanzan la hipótesis propuesta en el estudio diseñado como prueba de concepto por el mismo grupo de investigación, bautizado PADDLE<sup>4</sup>, y añaden una tercera opción de biterapia, esta vez con un inhibidor de la integrasa ampliamente usado y aceptado por su buen perfil de seguridad como es el dolutegravir, y sin las interacciones ni los efectos adversos digestivos asociados al uso de ritonavir como potenciador.

Estas biterapias suponen un avance<sup>5</sup> en la gama de tratamientos disponibles para el tratamiento del VIH y aportan además las ventajas del ahorro de efectos adversos de fármacos como el TDF

o el potencial aumento del riesgo cardiovascular con abacavir y del ahorro económico. Si bien el mejor perfil de toxicidad probablemente contribuya a una mejor adherencia terapéutica, actualmente ninguno de las pautas de dos fármacos que han demostrado efectividad en pacientes *naïve* está disponible en regímenes de un solo comprimido diario (STR, *single-tablet regimen*).

Persisten las limitaciones acerca de los pacientes con cargas virales muy altas, excluidos del estudio, como ocurre también con los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B (en los que la monoterapia con lamivudina no aporta suficiente eficacia como para apoyar estas terapias). Otra limitación a su generalización es el hecho de que en todos los estudios se ha realizado test de resistencias basales, lo cual no está disponible de forma generalizada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus Tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393: 143–55.  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32462-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32462-0/fulltext)
2. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 572–80.  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32783-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32783-1/fulltext)
3. Figueroa MJ, Sued OG, Gun AM, et al. DRV/R/3TC FDC for HIV-1 treatment naïve patients: week 48 results of the ANDES STUDY. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, MA, USA; March 4–7, 2018. 489.
4. Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, et al. Dolutegravir–lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J Int AIDS Soc* 2017; 20(1):21678.
5. Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benitez-Gutierrez L, et al. Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(8):923-32.