



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Uso de abacavir/lamivudina/efavirenz en adultos
infectados por el VIH tratados previamente con
tenofovir/emtricitabina/efavirenz
frente a su mantenimiento**

Alumno: Juan Francisco Sánchez Martínez

Tutor: María Susana Jiménez Moreno

Curso: 2018-2019

Índice

I. Resumen.....	2
II. Proyecto de Investigación Clínica.....	3
II. 1. Introducción.....	3
II. 2. Hipótesis.....	5
II. 3. Objetivos.....	5
II. 4. Metodología.....	6
II.4.1. Diseño.....	6
II.4.2. Lugar y tiempo de ejecución.....	6
II.4.3. Sujetos.....	7
II.4.4. Variables a estudio.....	8
II.4.5. Recogida de variables.....	10
II.4.6. Análisis de datos.....	11
II.4.7. Limitaciones y dificultades.....	12
II. 5. Plan de trabajo.....	13
II. 6. Aspectos éticos.....	13
II. 7. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles.....	14
II. 8. Presupuesto.....	14
III. Bibliografía.....	14

I. Resumen.

-Objetivos: comparar la efectividad del uso de abacavir/lamivudina/efavirenz en pacientes VIH tratados previamente con tenofovir/emtricitabina/efavirenz frente a su mantenimiento. Además, evaluar si existe una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con abacavir frente a tenofovir.

-Diseño: estudio retrospectivo observacional comparativo desde 2013 hasta 2016.

-Ámbito: consultas externas del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Morales Meseguer.

-Sujetos: adultos infectados por el VIH en tratamiento con abacavir/lamivudina/efavirenz tras haber estado en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz y carga viral suprimida; y pacientes en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz.

-Mediciones principales: proporción de fracasos virológicos, porcentaje de incumplimiento terapéutico, variación de los niveles de linfocitos CD4 plasmáticos, porcentaje de infartos agudo de miocardio e ictus isquémico en el seguimiento.

-Objectives: compare the effectiveness between abacavir / lamivudine / efavirenz in HIV patients previously treated with tenofovir / emtricitabine / efavirenz versus and its maintenance. In addition, investigate if there is more incidence of cardiovascular events in patients treated with abacavir versus tenofovir.

-Design: a comparative observational retrospective study from 2013 to 2016.

-Setting: external consultations of the Infectious Diseases service of the General University Hospital Morales Meseguer.

-Subjects: HIV-infected adults on treatment with abacavir / lamivudine / efavirenz after being treated with tenofovir / emtricitabine / efavirenz and suppressed viral load; and patients under treatment with tenofovir / emtricitabine / efavirenz.

-Main measurements: percentage of virological failures, percentage of therapeutic non-compliance, variation of plasma CD4 lymphocyte levels, percentage of acute myocardial infarctions and ischemic stroke during follow-up.

Palabras clave/Keywords

“VIH”, “abacavir”, “lamivudina”, “efavirenz”, “tenofovir”, “emtricitabina”.
“HIV”, “abacavir”, “lamivudine”, “efavirenz”, “tenofovir”, “emtricitabine”.



II. Proyecto de investigación clínica.

II. 1. Introducción.

La aparición de la infección por VIH ha sido uno de los mayores retos a los que se ha enfrentado la humanidad desde su aparición en el siglo XX, habiendo provocado millones de muertes. Durante todos estos años se han desarrollado nuevos medicamentos antirretrovirales para el control del VIH, de precio elevado, consiguiendo actualmente en los países desarrollados un buen control de la carga viral y con ello minimizar las complicaciones inicialmente devastadores de esta infección. Se han realizado múltiples estudios en los que se actualiza progresivamente la efectividad de los tratamientos y sus posibles efectos adversos para poder ofrecer el mejor tratamiento a nuestros pacientes, cambiando por ello los tratamientos de elección en los últimos años. Específicamente, en los pacientes que consiguen la supresión virológica, se puede modificar el tratamiento por diversos motivos entre los que se incluyen la simplificación a una pauta más cómoda, por efectos secundarios adversos (presentes o esperables), por la presencia de comorbilidades, con el fin de prevenir interacciones farmacológicas, por riesgo teratogénico durante la gestación o por motivación de ahorro económico.

Unas de las pautas de elección hasta la aparición de dolutegravir ha sido el tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz, por lo que muchos pacientes bien controlados siguen recibiendo este tratamiento, al igual que ocurre con otras combinaciones de tratamiento. En 2013 se incorporó al mercado occidental el genérico de efavirenz, por lo que el servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Morales Meseguer propuso el cambio a abacavir/lamivudina/efavirenz (dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) formulado en dos comprimidos a aquellos pacientes en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz (dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) formulado en un comprimido y que presentaban carga viral suprimida, ante el menor coste farmacológico, estimando un ahorro de 180 euros mensuales por paciente según farmacia hospitalaria, además de una previsible similar efectividad observada en estudios previos.

La mayoría de estudios en los que se compara la efectividad de abacavir/lamivudina/efavirenz frente a tenofovir/emtricitabina/efavirenz se han realizado en pacientes “naive”, es decir, recién diagnosticados. En primer lugar, mencionar que no se recomienda el tratamiento con abacavir/lamivudina/efavirenz en

pacientes con niveles de ARN del VIH igual o mayor a 100,000 copias por mililitro, comparado con el uso de tenofovir/emtricitabina/ efavirenz, pues los tiempos hasta el fracaso virológico fueron significativamente más cortos en con el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz en varios estudios (1,2). En segundo lugar, destacar el estudio ASSERT (3), el cual examina la efectividad de ambos tratamientos en 96 semanas de seguimiento en pacientes “naive”, encontrando un buen control virológico en ambos grupos de pacientes. En estudio de TOKEN (4), con un seguimiento observacional durante 5 años, no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que lograron la supresión virológica, y otros estudios muestran una eficacia similar cuando se combina efavirenz con abacavir/lamivudina o tenofovir/emtricitabina (5). Sin embargo, también hay estudios donde se promulga que es más coste-efectivo el tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz frente al uso de abacavir/lamivudina/efavirenz en pacientes “naive” en el Reino Unido (6).

Por otro lado, existen menos estudios que analicen la efectividad de ambos tratamientos en pacientes con supresión virológica. Encontramos un estudio publicado que analiza si el cambio de abacavir/lamivudina/efavirenz por tenofovir/emtricitabina/efavirenz se asocia a una mejoría de los parámetros lipídicos y mantenimiento de un adecuado control viral, no encontrando diferencias en el control de la carga viral, pero hay que señalar que el seguimiento del estudio fue solamente de 12 semanas (7); además en el estudio de Winston A et al (8), tras analizar múltiples combinaciones con tenofovir/emtricitabina y abacavir/lamivudina, también concretan que un régimen que contenga tenofovir podría ser una alternativa en aquellos pacientes en tratamiento previo con formulaciones que incluyan abacavir/lamivudina y que presenten carga viral suprimida.

Ante esta situación queremos averiguar si los pacientes que han recibido tratamiento con abacavir/lamivudina/efavirenz tras su sustitución en pacientes que estaban en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz y buen control virológico, no presentan en el seguimiento un mayor número de fracasos en el control de la carga viral frente a aquellos pacientes que no quisieron cambiar de tratamiento o a los que no se les recomendaba el cambio, con la finalidad de demostrar que el cambio de tratamiento ha seguido siendo efectivo y se justifique así el motivo de cambio por ahorro farmacológico. El objetivo es por tanto analizar la efectividad en términos de fracaso virológico, ya que es la principal guía para la modificación del tratamiento

antirretroviral, aunque también analizaremos la respuesta inmunológica mediante la variación de los niveles de linfocitos CD4 en el seguimiento frente a la situación basal de ambos grupos de pacientes.

Por otra parte, está en discusión si el uso de abacavir se asocia a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, sobre todo el infarto agudo de miocardio (9-11) por lo que secundariamente evaluaremos en nuestros pacientes también esta asociación.

II. 2. Hipótesis.

Mi hipótesis de estudio es que el tratamiento con abacavir/lamivudina/efavirenz en pacientes adultos infectados por el VIH tratados previamente con tenofovir/emtricitabina/efavirenz y carga viral suprimida no se asocia a una mayor proporción de fracasos virológicos en el seguimiento frente a mantener el tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz.

II. 3. Objetivos.

El objetivo principal de mi proyecto es analizar si se produce un mayor porcentaje de fracasos virológicos en adultos infectados por el VIH con el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz en pacientes que han estado previamente tratados con tenofovir/emtricitabina/efavirenz y presentaban carga viral suprimida, frente a aquellos pacientes que mantienen tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz, definiendo el fracaso virológico como la presencia de ≥ 50 copias/ml en dos determinaciones consecutivas en pacientes con carga viral suprimida previa, generalmente realizada con una separación entre 2-4 semanas, ya que es la principal guía para la modificación del tratamiento antirretroviral (12).

Objetivos específicos principales:

- Analizar la efectividad del tratamiento con abacavir/lamivudina/efavirenz midiendo la proporción de fracasos virológicos a las 24 semanas (6 meses), 48 semanas (1 año), 72 semanas (1 año y 6 meses) y 96 semanas (2 años) frente a la proporción de fracasos virológicos con el uso de tenofovir/emtricitabina/efavirenz en el mismo periodo de seguimiento.

Objetivos específicos secundarios:

- Analizar si el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz se asocia a un mayor porcentaje de incumplimiento terapéutico a las 24 semanas (6 meses), 48 semanas (1 año), 72 semanas (1 año y 6 meses) y 96 semanas (2 años) frente al

tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz en el mismo periodo de tiempo.

- Analizar si se produce una mayor respuesta inmunológica tras el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz frente a mantener el tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz, estimando la diferencia de los niveles de linfocitos CD4 plasmáticos medido en número de células/ μ L a las 48 semanas (1 año) y a las 96 semanas (2 años) respecto a los niveles basales en ambos grupos de tratamiento.
- Estimar si existe una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio con el uso abacavir/lamivudina/efavirenz a las 24 semanas (6 meses), 48 semanas (1 año), 72 semanas (1 año y 6 meses) y 96 semanas (2 años) frente tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz en el mismo periodo de tiempo.
- Estimar si existe una mayor incidencia de ictus isquémico con el uso abacavir/lamivudina/efavirenz a las 24 semanas (6 meses), 48 semanas (1 año), 72 semanas (1 año y 6 meses) y 96 semanas (2 años) frente tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz en el mismo periodo de tiempo.

II. 4. Metodología.

II. 4.1. Diseño.

Se trata de un estudio retrospectivo observacional comparativo en el que partiendo de adultos infectados por el VIH y carga viral suprimida se seguirá en el tiempo a un grupo de pacientes en el que se sustituyó el tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz por abacavir/lamivudina/efavirenz, comparándolos frente a aquellos pacientes en los que se mantuvo el tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz, tras rechazar cambiar de tratamiento a abacavir/lamivudina/efavirenz o ésta última combinación no estuviera recomendada.

II. 4.2. Lugar y tiempo ejecución.

El proyecto que quiero llevar a cabo se realizará en el Hospital General Universitario Morales Meseguer, lugar donde trabajo. Los pacientes infectados por el VIH provendrán del seguimiento de la consulta externa de Enfermedades Infecciosas, dentro del área del servicio de Medicina Interna, durante el periodo que comprende desde el 2013 hasta 2016, específicamente cada paciente asignado al estudio se seguirá durante 96 semanas de seguimiento (2 años).

El tiempo que tenemos previsto para ejecutar el proyecto sería entre 4 meses para la recogida de los datos (desde el 1/09/2019 hasta el 1/01/2020), 2 meses para el análisis de los datos (1/01/2020 hasta el 1/03/2020) y 3 meses para la redacción del texto (1/03/2020 hasta el 1/06/2020).

II. 4.3. Sujetos.

La población a estudio del proyecto de investigación son un grupo de pacientes adultos infectados por el VIH en seguimiento en la consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Morales Meseguer en tratamiento con abacavir/lamivudina/efavirenz tras haber estado en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz hasta 2013-2014 y presentar previamente carga viral suprimida. El otro grupo de pacientes a comparar son aquellos pacientes también en seguimiento en las consultas de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Morales Meseguer pero que mantienen tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz y carga viral controlada tras rechazar el cambio de tratamiento por cualquier causa o en los que no estuviera recomendado el cambio de tenofovir/emtricitabina/efavirenz a abacavir/lamivudina/efavirenz por presentar un HLA B5701 positivo (se asocia a alergia a abacavir) o presentar mutaciones de resistencia al tratamiento con abacavir.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 18 años diagnosticados de infección por el VIH en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz y carga viral < 50 copias/mL.

Criterios de exclusión:

- Coinfección por el virus de la hepatitis B.
- Cirrosis con clase B o C de la escala CHILD.
- Embarazo.
- Patología psiquiátrica no controlada.

Tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño muestral para el objetivo principal, es decir, si existe una mayor proporción de presentar fracaso virológico con el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz frente al tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz, tendremos que tener en cuenta para comparar dos proporciones, además del nivel de confianza y de la potencia de la prueba, necesitamos

conocer la proporción en el grupo 1 y en el grupo 2, la razón entre el número de sujetos del grupo 2 respecto al grupo 1 y la proporción prevista de pérdidas de seguimiento usando la calculadora de tamaño muestral GRANMO versión 7.12.

- Para el nivel de confianza escogeremos un valor del 95%.
- Para la potencia de la prueba escogeremos un valor del 80%.
- Proporción en el grupo 1 y en el grupo 2. Para conocer la proporción en el grupo expuesto a abacavir/lamivudina/efavirenz frente a tenofovir/emtricitabina/efavirenz voy a utilizar los datos obtenidos a partir del estudio de Winston A et al (8), en el cual se muestra que los pacientes que recibieron abacavir más lamivudina presentaron en un 93% de los casos supresión virológica en la semana 48 del seguimiento, frente al 90% de los pacientes que recibieron tenofovir más emtricitabina, o lo que es lo mismo, el 7% de los pacientes tratados con abacavir y lamivudina presentaron fracaso virológico, frente al 10% de los pacientes tratados con tenofovir más emtricitabina.
- Razón entre el número de sujetos del grupo 2 respecto al grupo 1. Para calcularla tomaremos los datos del estudio de Winston A et al (8), siendo de 285 pacientes del grupo 2 respecto a 282 en el grupo 1, lo que resultaría en una razón de 1,01.
- Proporción prevista de pérdidas de seguimiento. Del estudio de Winston A et al (8) se obtiene una pérdida en el seguimiento de 49 pacientes respecto a un total de 501 pacientes, resultando en una pérdida del seguimiento del 9,7%.

Por tanto, el tamaño muestral calculado para mi proyecto con el programa GRANMO aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2, se precisan 1484 sujetos en el primer grupo y 1498 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, por lo que en total suman 2982 pacientes.

II. 4.4. Variables a estudio.

En primer lugar, vamos a definir una serie de variables demográficas, entre las cuales encontramos:

- La edad, cuantificada por años, por lo que se trataría de una variable cuantitativa.
- El sexo, pudiendo ser masculino o femenino, por lo que se trataría de una variable cualitativa nominal dicotómica.

En cuanto a las variables necesarias para analizar el objetivo principal, es decir, si el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz se asocia a una mayor proporción de fracasos virológicos frente a la proporción de fracasos virológicos con el uso de tenofovir/emtricitabina/efavirenz, tendremos que analizar las siguientes variables categóricas:

- La variable tratamiento: grupo de pacientes con abacavir/lamivudina/efavirenz y grupo de pacientes con tenofovir/emtricitabina/efavirenz.
- La variable de fracaso virológico. Para evaluar esta variable es necesario medir la carga viral del VIH estimada por los niveles de ARN del virus en suero sanguíneo, definiendo el fracaso virológico como la presencia de ≥ 50 copias/ml en dos determinaciones consecutivas en pacientes con carga viral suprimida previa, generalmente realizada con una separación entre 2-4 semanas. Estimaremos la presencia de fracaso virológico a las 4 semanas, 24 semanas, 48 semanas, 72 semanas y 96 semanas del inicio del tratamiento con abacavir/lamivudina/efavirenz y la presencia de fracaso virológico a las 24 semanas, 48 semanas, 72 semanas y 96 semanas del mantenimiento del tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz. Debido a que debe medirse la carga viral del VIH en suero a las 4 semanas de aquellos pacientes a los que se les realiza un cambio de tratamiento, incluiremos en los fracasos virológicos a las 24 semanas del inicio de abacavir/lamivudina/efavirenz los fracasos virológicos que se produjeran a las 4 semanas, con la finalidad de poder comparar ambos grupos.

A continuación, describiremos las variables necesarias para analizar los objetivos secundarios.

-Para analizar si el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz se asocia a un mayor porcentaje de incumplimiento terapéutico a las 24 semanas, 48 semanas, 72 semanas y 96 semanas frente al tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz necesitaremos las siguientes variables categóricas:

- La variable tratamiento: grupo de pacientes con abacavir/lamivudina/efavirenz y grupo de pacientes con tenofovir/emtricitabina/efavirenz.
- La variable incumplimiento terapéutico, si presentan o no según el grupo de tratamiento a las 24 semanas, 48 semanas, 72 semanas y 96 semanas del inicio de cada tratamiento.

-Para analizar si se produce una mayor respuesta inmunológica tras el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz frente a mantener el tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz, necesitaremos:

- La variable categórica de tratamiento: grupo de pacientes con abacavir/lamivudina/efavirenz y grupo de pacientes con tenofovir/emtricitabina/efavirenz.
- La variable cuantitativa diferencia de los niveles de linfocitos CD4 plasmáticos medido en número de células/ μ L a las 48 semanas y a las 96 semanas respecto a los niveles basales en ambos grupos de tratamiento.

-Para estimar si existe una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio con el uso abacavir/lamivudina/efavirenz frente a tenofovir/emtricitabina/efavirenz necesitaremos:

- La variable tratamiento: grupo de pacientes con abacavir/lamivudina/efavirenz y grupo de pacientes con tenofovir/emtricitabina/efavirenz.
- La variable infarto agudo de miocardio, si se presenta o no durante el seguimiento a las 24 semanas, 48 semanas, 72 semanas y 96 semanas en ambos grupos de tratamiento.

-Para estimar si existe una mayor incidencia de ictus isquémico con el uso abacavir/lamivudina/efavirenz a las 24 semanas, 48 semanas, 72 semanas y 96 semanas frente tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz en el mismo periodo de tiempo.

- La variable tratamiento: grupo de pacientes con abacavir/lamivudina/efavirenz y grupo de pacientes con tenofovir/emtricitabina/efavirenz.
- La variable ictus isquémico, si se presenta o no durante el seguimiento a las 24 semanas, 48 semanas, 72 semanas y 96 semanas en ambos grupos de tratamiento.

II. 4.5. Recogida de variables.

Al tratarse de un estudio retrospectivo todo son datos secundarios, es decir, datos que ya han sido recogidos, procesados y publicados. En nuestro proyecto las variables necesarias para el estudio serán recogidas a partir de las historias clínicas a través del soporte informático del hospital (SELENE) del Hospital Morales Meseguer o en su defecto a partir de la historia clínica en papel. Todos los datos serán plasmados en una planilla del programa Excel para su posterior análisis por dos investigadores para asegurar que no falten datos y corroborar que dichos datos sean precisos y exactos.

- Para la variable tratamiento necesitaremos primero recoger aquellos pacientes en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz procedentes de la consulta de Enfermedades Infecciosas y carga viral suprimida a partir de los datos de microbiología en el 2013, para así después recoger aquellos pacientes a los que se les cambia el tratamiento por abacavir/lamivudina/efavirenz o no.
- Para las variables demográficas se extraerá la información a partir de las historias clínicas.
- Para la variable fracaso virológico tendrá que recogerse la información a partir de la carga viral proveniente de las pruebas de microbiología
- Para la variable incumplimiento terapéutico tendrá que obtenerse la información a partir de los informes de consulta externa de Enfermedades Infecciosas.
- Para la variable diferencia de los niveles de CD4 se tendrán que obtener los datos a partir de las analíticas de laboratorio.
- Para las variables infarto agudo de miocardio o ictus isquémico se tendrá que recoger la información a partir de los informes de alta hospitalaria durante el periodo de observación.

II. 4.6. Análisis de datos.

Para el análisis estadístico los datos se informatizarán anónimamente y serán analizados con el paquete estadístico SPSS versión 22.00. En primer lugar, realizaremos una descripción de cada grupo. Para las variables cuantitativas describiremos la media y desviación estándar, la mediana y el rango intercuartílico. Para las variables cualitativas o categóricas describiremos la frecuencia absoluta y su porcentaje.

A continuación, describiré el análisis necesario para cada objetivo.

- Para valorar si existe una mayor proporción de fracasos virológicos con el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz frente a tenofovir/emtricitabina/efavirenz, al tratarse de dos variables categóricas será necesario utilizar la prueba de la chi cuadrado, estimando el RR y su intervalo de confianza al 95%.
- Para analizar si el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz se asocia a un mayor porcentaje de incumplimiento terapéutico frente al tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz, al tratarse de dos variables categóricas será necesario utilizar la prueba de la chi cuadrado, estimando el RR y su intervalo de confianza al 95%.

- Para analizar si se produce una mayor diferencia de los niveles de linfocitos CD4 plasmáticos medido en número de células/ μ L a las 48 semanas y a las 96 semanas respecto a los niveles basales con el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz frente a tenofovir/emtricitabina/efavirenz, al tratarse de una variable categórica y una variable cuantitativa será necesario utilizar el test de la T de Student, y en el caso de no normalidad tras aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov habría que utilizar el test de Kruskal-Wallis.
- Para estimar si existe una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio con el uso abacavir/lamivudina/efavirenz frente tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz al tratarse de dos variables categóricas será necesario utilizar la prueba de la chi cuadrado, estimando el RR y su intervalo de confianza al 95%.
- Para estimar si existe una mayor incidencia de ictus isquémico con el uso abacavir/lamivudina/efavirenz frente tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz al tratarse de dos variables categóricas será necesario utilizar la prueba de la chi cuadrado, estimando el RR y su intervalo de confianza al 95%.

II.4.7. Dificultades y Limitaciones

Presentamos un estudio observacional tomando una muestra de pacientes del Hospital Morales Meseguer. Al no tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, presenta los sesgos característicos de este tipo de estudio.

En primer lugar, es preciso considerar un posible sesgo de selección: los pacientes se asignarán a cada grupo en base a una serie de criterios (presentar un HLA B5701 positivo o mutaciones de resistencia a abacavir obliga a mantener el tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz, mientras que voluntariamente los pacientes aceptan o rechazan el cambio de tratamiento a abacavir/lamivudina/efavirenz). Estas condiciones podrían generar diferencias entre ambos grupos.

En segundo lugar, para evaluar un posible aumento en la incidencia de infarto agudo de miocardio o ictus isquémico por el uso de abacavir, se va a comparar la incidencia en ambos grupos con la intención de obtener este dato en nuestra población, pero siendo conscientes que la ausencia de aleatorización de la muestra limita la validez de este resultado ya que pueden existir factores de confusión que no estén distribuidos de manera homogénea en ambos grupos de pacientes.

En tercer lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo podemos encontrar dificultades a la hora de obtener los datos necesarios para realizar la base de datos, a diferencia de un estudio prospectivo donde se controla los datos necesarios a obtener.

Otras dificultades a considerar podrían ser alcanzar el número de muestra estimada ya que este es elevado y puede no haber un volumen de pacientes suficientes en las consultas externas de nuestro hospital; y, por otro lado, puede que el seguimiento del estudio sea insuficiente para encontrar diferencias significativas en las variables de resultado.

II.5. Plan de Trabajo

En primer lugar, tendremos que recoger aquellos pacientes que cumplen el único criterio de inclusión: estar en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz y presentar carga viral suprimida en el 2013. Una vez escogidos tendremos que descartar aquellos pacientes que cumplen los criterios de exclusión comentados previamente.

Posteriormente tendremos que dividir dos grupos de pacientes, aquellos que cambian a abacavir/lamivudina/efavirenz frente a aquellos que mantienen el tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz y analizar las variables necesarias descritas para llevar a cabo el estudio. Esta parte del proyecto estimamos que podría durar entre 4 meses.

Posteriormente, tras incluir las variables en una tabla de Excel analizaremos los datos con el programa SPSS, lo que estimamos en un tiempo aproximado de 2 meses. Por último, para la redacción del trabajo final pensamos que necesitaremos un tiempo aproximado de 3 meses.

Todo el proyecto se va a realizar en el Hospital General Universitario Morales Meseguer, en el área de consultas externas de Enfermedades Infecciosas.

II.6. Aspectos éticos.

Este proyecto de investigación se compromete a seguir los principios promulgados por la Declaración de Helsinki. Al tratarse de un estudio retrospectivo los pacientes no van a ser sometidos a extracciones sanguíneas necesarias para el análisis de la carga viral y los niveles de CD4, por lo que evitamos las potenciales complicaciones de esta técnica. El estudio tendrá que ser aprobado por la Comisión de Evaluación de Estudios de Investigación del Hospital General Universitario Morales Meseguer.

II.7. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles.

En los pacientes infectados por el VIH que consiguen supresión virológica se puede modificar el tratamiento por diversos motivos entre los que se incluyen la motivación económica. Nuestro estudio pretende demostrar que el cambio en aquellos pacientes VIH que estuvieran en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz y carga viral suprimida por el uso de abacavir/lamivudina/efavirenz sigue siendo efectivo y no se asocia a una mayor proporción de fracasos virológicos, con la finalidad de demostrar que el cambio de tratamiento sigue manteniendo un adecuado control de nuestros pacientes, ya que aunque existen estudios previos que estiman que ambos tratamientos son similares en eficacia, la mayoría han sido realizados en pacientes “naive”, por tanto consideramos que nuestro estudio podría aportar nuevos datos en el campo del tratamiento antirretroviral, el cual está sufriendo grandes cambios en los últimos años, y de esta manera incentivar a realizar nuevos estudios de coste-efectividad.

Además, evaluaremos si existe un mayor número de eventos cardiovasculares en los pacientes en tratamiento con abacavir frente a tenofovir, con las implicaciones que ello conlleva.

II.8. Presupuesto.

Dado que se trata de un estudio de retrospectivo en el que los datos se van a extraer de las historias clínicas de los pacientes no va a suponer ningún gasto al Sistema Murciano de Salud.

III. Bibliografía

1. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L et al. N Engl J Med. 2009 Dec 3;361(23):2230-40.
2. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C et al. J Infect Dis. 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
3. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: ASSERT study. Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J, Orkin C, Arribas JR, Domingo P et al. Antivir Ther. 2013;18(7):905-13.

4. Safety and efficacy of tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in combination with efavirenz in treatment naïve HIV patients: a 5 year retrospective observational cohort study (the TOKEN Study). Pammi M, Arumainayagam J, Kumari B, Ahmed-Jushuf I, Carlin EM, Chandramani S et al. *Int J Clin Pract*. 2013 Sep;67(9):922-3.
5. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C et al. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 5;154(7):445-56.
6. Cost-effectiveness analysis of tenofovir/emtricitabine and abacavir/lamivudine in combination with efavirenz or atazanavir/ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection in the UK, based on the AIDS Clinical Trials Group 5202 clinical trial. Wilkins E, Fisher M, Brogan AJ, Talbird SE, La EM. *HIV Med*. 2016 Aug;17(7):505-15.
7. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, Dhar J, Anderson J, Wilkins E et al. *PLoS One*. 2015 Feb 6;10(2):e0116297.
8. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. Winston A, Post FA, DeJesus E, Podzamczar D, Di Perri G, Estrada V et al. *Lancet HIV*. 2018 Apr;5(4):e162-e171.
9. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. *AIDS*. 2011 Jun 19;25(10):1289-98.
10. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. Worm SW1 Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30.
11. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R et al. *AIDS*. 2011 Oct 23;25(16):1993-2004.

12. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2019). Disponible en: http://gesida-eimc.org/wpcontent/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf (Acceso el 2 abril de 2019).

