

## **PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO GESIDA 6710**

**“Ensayo clínico piloto, abierto, controlado y aleatorizado para evaluar la actividad de fosamprenavir frente al virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento antirretroviral que incluya fosamprenavir. Estudio FOSTER-C”**

**CÓDIGO DE PROTOCOLO: GESIDA 6710**

**Nº EudraCT: 2010-023503-10**

**PROMOTOR: Fundación SEIMC-GESIDA;  
C/ Agustín de Betancourt, 13 – 28003 Madrid  
e-mail: [secretaria@f-sg.org](mailto:secretaria@f-sg.org)  
Tel: 91 5568025**

### **Investigadores**

- Dr. Juan González García, H. La Paz (Madrid)
- Dr. Juan Berenguer, H. Gregorio Marañón (Madrid)
- Dr. Rafael Rubio, H. Doce de Octubre (Madrid)
- Dr. Federico Pulido, H. Doce de Octubre (Madrid)
- Dra. Esperanza Casas, H. Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares)
- Dra. María Jesús Téllez, H. Clínico San Carlos (Madrid)
- Dra. Carmen Quereda, H. Ramón y Cajal (Madrid)

### **Centros participantes**

Hospital La Paz (Madrid)  
Hospital Gregorio Marañón (Madrid)  
Hospital Doce de Octubre (Madrid)  
Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares)  
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)  
Hospital Ramón y Cajal (Madrid)

## INDICE

RESUMEN

JUSTIFICACION

BIBLIOGRAFIA

HIPOTESIS

OBJETIVOS

- Primarios
- Secundarios

DISEÑO

CRITERIOS DE INCLUSION

CRITERIOS DE EXCLUSION

JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y REGLA DE PARADA

VARIABLES DEL ESTUDIO

ASPECTOS ETICO Y LEGALES

RESULTADOS

1. PACIENTES INCLUIDOS. ASIGNACIÓN ALEATORIA
2. DISPOSICION A LA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO, DESVIACIONES DEL PROTOCOLO Y DECISIONES PARA EL ANALISIS DE RESULTADOS
3. VISITA DE SELECCIÓN. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EXPERIMENTAL
4. VISITA BASAL. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EXPERIMENTAL
5. VISITA SEMANA 24. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EXPERIMENTAL
6. VISITA SEMANA 48. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EXPERIMENTAL
7. EVOLUCION DE LAS VARIABLES VIROLOGICAS DE LA INFECCION POR VHC

- 7.1 Proporción de pacientes con viremia indetectable
- 7.2. Pacientes con mutaciones en el gen de la proteasa del VHC.
- 7.3. Evolución de la viremia VHC poblacional en ambos grupos.
- 7.4. Proporción de pacientes con descenso de la viremia de VHC de 2 o más log respecto a la viremia basal.
- 7.5. Evolución de la viremia por VHC en pacientes que presentaron modificación significativa (viremia indetectable o disminución de  $> 2$  log).
- 7.6. Respuesta inmunológica específica Th1 frente a VHC
- 7.7. Factores asociados a modificaciones en la viremia de VHC y en la respuesta inmunológica específica de Th1.

Ensayo Clínico GESIDA 6710  
Informe Final

8. EVOLUCION DE LA RIGIDEZ HEPATICA VALORADA POR FIBROESCAN
9. EVOLUCION DE LA FUNCION HEPATICA
10. EVOLUCION DE LA VIREMIA VIH Y LINFOCITOS CD4+
11. EVOLUCION DEL BMI Y TENSION ARTERIAL
12. EVOLUCION DE METABOLISMOLIPIDICO Y FUNCION RENAL
13. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

## RESUMEN

La hipótesis del estudio fue que fosamprenavir podría ser un fármaco con actividad antiviral directa o inmunomediada frente al VHC. Si era cierta, en los pacientes co-infectados por el VIH y el VHC que inician tratamiento con fosamprenavir se debería demostrar modificaciones en la carga viral o en las características biológicas (más específicamente en el dominio catalítico del gen de la proteasa) del VHC.

El objetivo del estudio fue evaluar la actividad de fosamprenavir frente al virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Las variables de desenlace principal fueron el porcentaje de pacientes con viremia indetectable del VHC en alguna determinación durante el seguimiento y la aparición de mutaciones en la zona catalítica del gen de la proteasa del VHC.

Se diseñó un ensayo clínico de prueba de concepto. En el diseño se estableció un análisis intermedio y regla para continuar el reclutamiento si *en el grupo experimental hubiera al menos 3 o 2 pacientes (+2 respecto al control) con viremia indetectable del VHC en alguna determinación o mutaciones en la zona catalítica del gen de la proteasa, mientras que en el grupo control el aclaramiento espontáneo de VHC o mutaciones en la zona catalítica del gen de la proteasa existiera en 1 o ningún paciente*"

Se reclutaron 43 pacientes, 42 de ellos aleatorizados y evaluables, 21 incluido en el grupo control (continuar con el tratamiento antirretroviral de base) y 21 en el grupo experimental (cambiar a un TAR con 2 análogos de nucleósidos y fosamprenavir potenciado con ritonavir)

Sólo un paciente del grupo experimental presentó viremia VHC indetectable antes de o en la semana 24 del estudio. No hubo pacientes con mutaciones significativas adquiridas en el gen de la proteasa. Con este resultado el equipo investigador decidió suspender el reclutamiento del estudio ante la imposibilidad de contrastar la hipótesis.

Desde el punto de vista de seguridad el cambio de tratamiento no se asoció con pérdida de control de la infección por VIH, modificación de linfocitos CD4+, mayor incidencia de efectos adversos o de alteraciones de laboratorio. Solamente se observó un incremento en el colesterol total y del LDL colesterol en la semana 48 respecto a las cifras basales en el grupo experimental.

En conclusión, no hemos demostrado que fosamprenavir tenga una actividad antiviral frente a VHC tan significativa como previamente se había descrito. Tampoco induce cambios en la proteasa del VHC que pudiera limitar el tratamiento de la infección por VHC con inhibidores de proteasa en

Ensayo Clínico GESIDA 6710  
Informe Final



pacientes coinfectados por el VIH.

## JUSTIFICACION

La resolución espontánea de la infección crónica por el VHC es un hecho poco frecuente con una incidencia de 0,5 a 0,74% persona-año (1,2). La incidencia espontánea de presencia de cargas virales negativas de VHC durante el seguimiento de un paciente con infección crónica por VHC es algo más elevada, 1,15% persona-año (1). Se han descrito casos de curación espontánea de la infección crónica por el VHC en pacientes inmunodeprimidos después de la mejora del estado inmunológico (3). En este sentido se han comunicado pacientes co-infectados por el VIH que se han curado de la hepatitis C crónica debido a una recuperación de la situación inmunológica secundaria a un tratamiento antirretroviral eficaz (4). Este fenómeno puede ser debido a diversos factores, entre los que no se puede descartar el efecto directo del tratamiento antirretroviral sobre el aclaramiento de la infección del VHC en algunos casos. Uno de los componentes del tratamiento antirretroviral son los inhibidores de la proteasa del VIH. Aunque la proteasa del VHC y del VIH son bastante diferentes no es descartable que algunas moléculas con actividad antirretroviral tengan actividad dual contra VIH y VHC, de forma similar a lo que ocurre con VHB y VIH ( ej tenofovir, lamivudina, entecavir).

Uno de los avances más relevantes en el tratamiento de la infección crónica por VHC son los inhibidores de la proteasa frente al genotipo 1 del VHC (5) Hasta la fecha hay pocas evidencias de que los inhibidores de la proteasa del VIH tengan actividad frente a la proteasa del VHC. En este sentido, Fialaire et al describieron en 1999 el aclaramiento de la infección crónica del VHC en pacientes coinfectados por el VIH tratados con inhibidores de proteasa (4). Más recientemente se ha comunicado que el uso de atazanavir o de lopinavir en pacientes co-infectados por VIH y VHC no da lugar a cambios significativos en el dominio catalítico de la proteasa del VHC (6). Por el contrario, Perrella y col. mostraron que hasta un 40% de una serie de 10 pacientes coinfectados por el VIH/VHC tratados con un régimen de TAR que incluía fosamprenavir/r presentaban cargas virales indetectables de VHC en el mes 6 de TAR (7). Los autores explican el control de la infección por el VHC por una activación de la respuesta Th1 (IFN- $\gamma$ ) secundaria al tratamiento con fosamprenavir. Estos datos no fueron comparados con otros regimenes de TAR. Manfredi et al comunicaron en el *16th International Symposium on HIV and Emerging Infectious Diseases* el caso de un paciente coinfectado durante más de 20 años que aclaró “espontáneamente” la infección por VHC tras cambiar, por intolerancia digestiva, el tratamiento antirretroviral basado en lopinavir/ritonavir por una pauta basada en fosamprenavir/ritonavir (8).

El hecho de que no se haya descrito la actividad antiviral de un fármaco durante su desarrollo no excluye tal posibilidad. La primera evidencia de actividad antiVIH de entecavir (y su capacidad de seleccionar mutaciones de resistencia del VIH frente a lamivudina) se obtuvo a partir de su utilización en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB (9) .

Por tanto, es posible que el tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de proteasa, y más específicamente en fosamprenavir, tenga actividad frente al VHC. La actividad frente a VHC podría ser un hecho beneficioso (favorecer el aclaramiento de la infección) o perjudicial (favorecer la selección de cepas resistentes a fármacos similares). Si cualquiera de estos fuera el caso, en la

estrategia de uso de un inhibidor de proteasa en pacientes coinfectados por VIH y VHC debería tenerse en cuenta. En este estudio pretendemos mostrar si fosamprenavir tiene o no actividad frente a VHC, especialmente frente a genotipo 1, lo que puede ser relevante para optimizar el tratamiento en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Scott JD, McMahon BJ, Bruden D, Sullivan D, Homan C, Christensen C, Gretch DR. *High rate of spontaneous negativity for hepatitis C virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska Natives*. Clin Infect Dis. 2006 Apr 1; 42(7):953-4.
2. Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, Takeda T, Sugahara K, Ito J, Saito K, Togashi H, Suzuki R, Hayashi M, Miyamura T, Matsuura Y, Kawata S. *Spontaneous Elimination of serum hepatitis virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study*. J Med Virol. 2003; 71:56-61.
3. Somsouk M, Lauer GM, Casson D, Terella A, Day CL, Walker BD, Chung RT. *Spontaneous resolution of chronic hepatitis C virus disease after withdrawal of immunosuppression*. Gastroenterology 2003; 124:1946-9.
4. Fialaire P, Payan C, Vitour D, Chennebault JM, Loison J, Pichard E, Lunel F. *Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection*. J Infect Dis 1999;180(2):574-5.
5. Chary A, Holodniy M. Recent Advances in Hepatitis C Virus Treatment: Review of HCV Protease Inhibitor Clinical Trials. Rev Recent Clin Trials. 2010 Sep;5(3):158-73.
6. Bottecchia M, Madejon A, Sanchez-Carrillo M, Labarga P, García-Samaniego J, Soriano V. *Genetic Variability of the Hepatitis C Virus NS3 Protease in HIV/HCV Co-infected Patients Treated with HIV Protease Inhibitors*. 17<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI). 2010. San Francisco. Abstract 661.
7. Perrella A, Sbreghia C, D'Antonio A, Atripaldi L, Perrella O. *Fosamprenavir treatment in a highly active antiretroviral therapy schedule induces a HCV-RNA decrease and a Th1 network boost in HIV/HCV-coinfected patients*. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 676–678.
8. Manfredi R, Dentale N, Claza L. *Spontaneous HCV clearance in a patient with HIV infection and a concurrent, never treated, evolutive HCV hepatitis, after over twenty years of chronic co-infection*. Retrovirology 2010, 7(Suppl 1): abstract 86
9. McMahon M, et al. *Entecavir may inhibit HIV-1 replication and select HIV-1 variants resistant to ARV drugs*. 14<sup>th</sup> CROI, Los Angeles 2007; #LB136

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis de partida del estudio fue que fosamprenavir podría ser un fármaco con actividad antiviral directa o inmunomediada frente al VHC. Si era cierta, en los pacientes co-infectados por el VIH y el VHC que inician tratamiento con fosamprenavir se debería demostrar modificaciones en la carga viral o en las características biológicas (más específicamente en el dominio catalítico del gen de la proteasa) del VHC.

## **OBJETIVOS**

### Objetivos primarios:

1. Determinar la proporción de pacientes co-infectados por VIH y VHC (genotipo 1) con viremia detectable para virus C que presentan cargas virales de VHC negativas en algún momento dentro de las 48 semanas posteriores al inicio de tratamiento con fosamprenavir. Comparar con grupo control.
2. Describir las modificaciones en el gen de la proteasa del VHC en pacientes co-infectados por VIH y VHC que inician tratamiento con fosamprenavir. Comparar con grupo control.

### Objetivos secundarios:

1. Comparar la modificación de la cinética de la carga viral del VHC en pacientes co-infectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.
2. Comparar la proporción de pacientes que en algún momento dentro de las 48 semanas posteriores al inicio del tratamiento del estudio presentan una reducción de la carga viral del VHC de más de 2 logaritmos en pacientes co-infectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.
3. Comparar la proporción de pacientes que mantienen cargas virales indetectables del VHC durante más de 6 meses a lo largo del estudio (posible resolución de la infección) en pacientes co-infectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.
4. Comparar la evolución de las cuasiespecies del VHC en pacientes co-infectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.
5. Comparar la respuesta inmunológica específica Th1 frente a VHC en pacientes co-infectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.



6. Comparar la evolución de la de la rigidez hepática estimada mediante fibroscan a las 24 y 48 semanas respecto al valor basal en pacientes coinfectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.

7. Comparar la evolución de los valores de transaminasas en pacientes coinfectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.

8. Determinar factores genéticos (polimorfismo IL-28B) asociados a modificaciones en la viremia de VHC y en la respuesta inmunológica específica de Th1.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

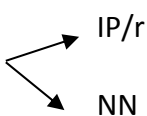
Ensayo clínico piloto, aleatorizado, prospectivo, multicéntrico nacional, abierto y comparativo de 2 grupos paralelos.

Se estableció para el estudio una muestra de 72 pacientes, co-infectados por el VIH y el VHC (genotipo 1) que ya estuvieran en tratamiento para el VIH. Los pacientes se aleatorizaron a seguir con su mismo tratamiento o a cambiar el inhibidor de la proteasa o el no análogo de nucleósido por fosamprenavir potenciado con ritonavir.

La aleatorización fué centralizada, 1:1 estratificada por tipo de régimen de TAR: IP/r y NN.

Las dos ramas de tratamiento fueron:

**Rama 1 (Experimental):** 2 AN+FPV/r

**Rama 2 (Control):** 2 AN+ 

El seguimiento de los pacientes finalizó a las 48 semanas de la aleatorización.

Los pacientes acudieron a las visitas programadas del estudio para control clínico y determinaciones analíticas en las semanas 0 (V. Basal), 12, 24, 36 y 48, y de FibroScan en las semanas 0 (V. basal), 24 y 48, según se detalló en el apartado 8.1 del protocolo (esquema del ensayo).

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes que otorgaron el consentimiento informado del estudio por escrito antes de realizar cualquier procedimiento de selección específico para el estudio.
2. Pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) con co-infección por el VIH y el VHC (genotipo 1) documentada, con viremias detectables de VHC en 2 determinaciones separadas al menos 6 meses, y habiéndose realizado la última en los 60 días previos a la visita basal.
3. Pacientes con RNA de VIH indetectable, definida como menor de 50 copias/mL, durante al menos los últimos 6 meses previos a la inclusión en el estudio, habiéndose realizado la última en los 60 días previos a la visita basal. Se permitió la inclusión de pacientes que hubieran experimentado un único “blip” durante los 6 meses previos a la inclusión en el estudio, definida como una viremia mayor o igual a 50 cop/ml, que se repitió en un plazo máximo de 6 semanas siendo esta última determinación negativa ( $< 50$  cop/ml).
4. Pacientes en tratamiento antirretroviral que incluya 2 AN + 1 IP/r ó 1 NN sin cambios en los últimos 6 meses.
5. Para mujeres en edad fértil, prueba de embarazo negativa en visita de selección. Todas las mujeres en edad fértil seguían un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento del estudio.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes en tratamiento previo de VHC en las últimas 48 semanas.
2. Tratamiento previsto del VHC durante el año siguiente a la inclusión.
3. Pacientes con infección aguda de VHC.
4. Pacientes con infección oportunista activa en el momento de la inclusión o en los 30 días previos a la visita basal.
5. Pacientes con presencia de mutaciones de resistencias del VIH frente a fosamprenavir.
6. Pacientes en tratamiento previo con amprenavir o fosamprenavir.
7. Pacientes con HBsAg positivo.

- 8.** Pacientes con consumo de alcohol mayor de 20 gr al día en el momento de la inclusión.
- 9.** Mujeres embarazadas o en período de lactancia, o mujeres en edad fértil que no deseaban utilizar un método anticonceptivo adecuado a criterio del investigador.
- 10.** Cualquier enfermedad o condición del paciente por la que, a juicio del investigador, no era adecuada la participación del paciente en el estudio.

## JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y REGLA DE PARADA

Se trataba de un estudio piloto de prueba de concepto. Con los datos de la literatura no era posible establecer un tamaño muestral en relación con el primer objetivo principal.

Por ello empleamos la siguiente estrategia: Teniendo en cuenta una incidencia de cargas virales negativas de VHC de forma espontánea de alrededor de un 1% persona-año y asumiendo que esta incidencia fuera de un 20% persona-año en los pacientes tratados con fosamprenavir (mitad de los resultados obtenidos por Perrella) un número de 36 pacientes por grupo, seguidos durante un mínimo de un año, hubiera servido para encontrar diferencias significativas con una potencia del 80% y un riesgo alfa de un 10%.

E implementamos un análisis intermedio predefinido para valorar la factibilidad del estudio y con una regla de parada definida en caso de considerarse no factible. Dicho análisis se realizó cuando 42 pacientes (21 en cada brazo) alcanzaron la semana 24 del estudio. En ese momento se paró el reclutamiento ya que no se cumplió la condición predefinida para continuar con el estudio (ver resultados): *"Que en el grupo experimental hubiera al menos 3 o 2 pacientes (+2 respecto al control) con viremia indetectable del VHC en alguna determinación o mutaciones en la zona catalítica del gen de la proteasa, mientras que en el grupo control el aclaramiento espontáneo de VHC o mutaciones en la zona catalítica del gen de la proteasa existiera en 1 o ningún paciente"* (probabilidad prevista por datos de literatura).

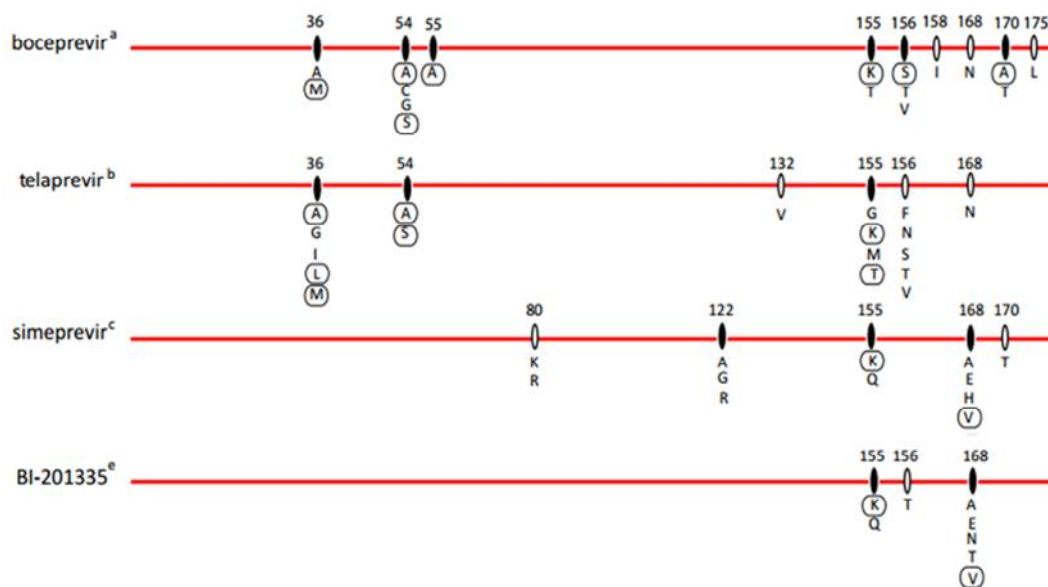
## VARIABLES DEL ESTUDIO

La primera de las variables principales del estudio fue la determinación de la CV de VHC. La determinación de esta variable fue en los laboratorios de los centros para el screening y en el laboratorio central de microbiología del HULP para las determinaciones basales y de las visitas de seguimiento. El nivel de indetectabilidad fue de < 30 UI/ml.

La segunda de las variables principales fue la determinación de cuasiespecie por secuenciación del gen de la proteasa del VHC basal y en visitas de seguimiento. Las determinaciones se hicieron en el laboratorio central de microbiología del HULP. Para definir la presencia de mutaciones con disminución de sensibilidad a IP del VHC se consideraron aquellas asociadas con resistencia en ensayos clínicos, en otros estudios in vivo y aquellas relacionadas con pérdida de sensibilidad in vivo. (Fig 1)

**Fig 1. Mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de la proteasa del VHC**

**NS3 Protease (180 aa)**



- Amino acid positions where substitutions were detected in *at least* 10% of treatment failure patients
- Amino acid positions where substitutions were detected in *less than* 10% of treatment failure patients
- ⌋ Amino acid positions where *in vitro* substitutions were detected; none observed in patients treated with sofosbuvir
- x Amino acid substitutions identified in *at least* 10% of treatment failure patients
- Un-encircled substitutions identified in *less than* 10% of treatment failure patients

*Ann Forum Collab HIV Res. Volume 14 (2): 2012; 1-10.*

**Tabla 1a. Inhibidores de la Proteasa Viral (NS3/4)**

	Macrocíclicos					Lineares	
Inhibidor	BILN-2061	ITMN-191	TMC435	MK-7009	BI-201335	Telaprevir	Boceprevir
Mutaciones <i>in vivo</i>	--	R155K/Q D168T/V	Q80K/R R155K D168E/N/V	R155K D168T/V	R155K/Q/S/T D168E/G/H/N/T/V/Y	V36A/M/C T54A R155K/T A156S/T/V	36A/L/M F43C/S T54A R155K/Q/T/M A156S V170A/T
Mutaciones <i>in vitro</i>	R155Q A156T/V D168A/V	Q41R F43S S138T A156S/V D168A S489L V23A (NS4A)	Q41R F43S Q80R A156G/T/V D168A/E/H/I/T/V/Y	--	--	A156S/T/V	T54A A156S/T V170A

## Ensayo Clínico GESIDA 6710 Informe Final

Otras variables secundarias analizadas , realizadas en los laboratorios de los centros participantes fueron:

- Hemograma completo (recuento y fórmula leucocitarios, hematíes, hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas.
- Perfil bioquímico en ayunas (fosfatasa alcalina, ALT (GPT), AST (GOT), GGT, bilirrubina total, creatinina, glucosa, perfil lipídico (colesterol total, HDLc, LDLc y triglicéridos).

También estaba planificado realizar estudio de respuesta inmunológica específica Th1 frente a antígenos de VHC, pero dada la no evidencia de efecto significativo de fosamprenavir sobre la viremia VHC se desestimó realizar estos análisis cuyo objetivo era explicar los resultados en caso de haberse demostrado la hipótesis del estudio.

Por último se registraron variables de seguridad como efectos adversos clínicos. Si algunos de estos efectos adversos hubieran cumplido el criterio de efectos adversos graves se hubiera seguido el protocolo de comunicación al promotor pre-establecido.

### **ASPECTOS ETICO y LEGALES**

El protocolo fue aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica Regional de la Comunidad de Madrid (CEIC-R) con fecha 12 de Enero de 2011.

Todos los pacientes firmaron el Consentimiento Informado.

## **RESULTADOS**

### **1. PACIENTES INCLUIDOS. ASIGNACIÓN ALEATORIA**

Se realizó visita de selección a 43 pacientes con el siguiente régimen de tratamiento ARV de entrada en el estudio (tabla 1):

**Tabla 1**

<b>2AN + IP/r</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
DARUNAVIR	2	9,5
KALETRA	11	52,4
REYATAZ	8	38,1
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

<b>2AN + NN</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
ATRIPLA	9	40,9
EFAVIRENZ	4	18,2
SUSTIVA	3	13,6
TRIZIVIR (¿¿??)	1	4,5
VIRAMUNE	5	22,7
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>

De los 43 pacientes iniciales, 42 fueron aleatorizados a dos ramas de tratamiento:

Rama A (control): 2AN+ IP/r o NN: N= 21 y Rama B (experimental): 2AN+ FPV/r: N= 21

El paciente 19 del Centro 01 (paciente 1901), del grupo de tratamiento previo tratado con 2AN+IP/r, abandonó el seguimiento entre visitas de selección y randomización.

Por otra parte, el paciente nº 3 del centro 02 (paciente 302) fue aleatorizado a continuar con el tratamiento previo (grupo control), pero por error, ha sido tratado con 2AN+FPV/r (grupo

experimental). La violación al protocolo ha sido correctamente notificada y documentada. El paciente ha finalizado correctamente el seguimiento del estudio de acuerdo a protocolo.

**Por tanto, la muestra se compone de N= 42 pacientes válidos, correctamente aleatorizados, 21 al grupo "continúa con TAR previo" y 21 al grupo "TAR basado en fosamprenavir/ritonavir". La distribución final por tratamiento recibido fue:**

**Rama A (control): 2AN+ IP/r o NN: N= 20 (47.6%)**

**Rama B (experimental): 2AN+ FPV/r: N= 22 (52.4%)**

De los veinte pacientes que recibían previamente al estudio un TAR basado en dos análogos de nucleósidos y un inhibidor de proteasa, diez pacientes fueron aleatorizados al grupo control y diez al grupo experimental. De los veintidós pacientes tratados previamente al estudio con una pauta basada en 2 análogos de nucleósidos y un no análogo de nucleósido, once fueron asignados al grupo control y continuaron con la pauta sin IP y once fueron asignados al grupo experimental iniciando una pauta basada en fosamprenavir/ritonavir.



## 2. DISPOSICION A LA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO, DESVIACIONES DEL PROTOCOLO Y DECISIONES PARA EL ANALISIS DE RESULTADOS

De los 42 pacientes que fueron aleatorizados y realizaron la visita basal, 41 completaron el protocolo de 48 semanas de seguimiento y fueron evaluables para la variable principal del estudio (CV VHC indetectable en algún momento entre visita basal y semana 48 del estudio). Un paciente (nº 603, de la rama 2AN+ FPV/r) finalizó prematuramente el estudio por fracaso virológico, cambió del TAR y no realizó las visitas de semana 36 y 48:

- **Id. 603 (2AN+ FPV/r):**
- Causa retirada del estudio: criterio del investigador, cambio de TAR por fracaso virológico.  
Tiempo de seguimiento: 26 semanas
- Visita Basal (14/06/11): tratado en VB con Truvada + FPV/r
- Visita Final (17/02/12): en esta fecha se le retira el TAR anterior por decisión médica (Fracaso virológico VIH con detección de resistencias al FPV y LPV) y abandona el estudio.
- Cargas virales VIH durante el seguimiento:
- VB, S4 y S12: < 50 cop/mL
- S24 (13/12/2011): 1820 cop/mL (13/12/11); Repetición CV (19/01/12): 1445 cop/mL
- Acción: Estudio de resistencias y cambio de TAR.
- S36: No determinada
- S48: No determinada

En conclusión, el paciente es evaluable para el análisis intermedio predefinido y para el análisis principal, por intención de tratar, se considera que no cumple criterio CV de VHC indetectable en visita de semana 48.

Otros 5 pacientes cumplieron el período de seguimiento pero presentaron diversas desviaciones del protocolo.

- **Id. 102 (2AN+ FPV/r):**
- Desviación del estudio: Mala adherencia al tratamiento y a las visitas de seguimiento.
- Visita Basal (04/08/11): tratado con Truvada + FPV/r
- Visita Final (13/04/12): no cambia de TAR durante el estudio.
- Cargas virales VIH durante el seguimiento:
  - VB: < 50 cop/mL (04/08/11)
  - S4: < 80 cop/mL (01/09/11)
  - S12: visita no realizada

Ensayo Clínico GESIDA 6710  
Informe Final

- S24: 4530 cop/mL (03/01/12); Repetición CV: 350 cop/mL (23/02/12).
- S36: visita no realizada
- S48: 112 cop/mL (04/10/12). Repetición CV: < 50 cop/mL.

El paciente es evaluable para el análisis intermedio y para el análisis de la variable principal CV VHC indetectable en semana 48 dentro del grupo experimental

• **Id. 201 (2AN+ IP/r o NN):**

- Causa desviación del estudio: El paciente retira su consentimiento en semana 44 del estudio porque quiere iniciar tratamiento anti-VHC. Se realiza procedimientos de semana 48 en este momento.

El paciente es evaluable para el análisis intermedio y final dentro del grupo asignado (control).

• **Id. 302 (2AN+ IP/r o NN):**

- Causa de desviación del estudio: El paciente fue randomizado a rama de continuar con tratamiento previo pero por error el investigador el adjudicó el tratamiento experimental y realizó el protocolo completo sin incidencias. El paciente presenta viremia VIH indetectable durante el estudio y las CV VHC son: 2.500.000 (basal), 1.060.000 (S12), 104.000 (S24) y 2.510.000 (S48) UI/ml.

El paciente es evaluable para el análisis intermedio y final. Se realizaron tres tipos de análisis para el objetivo principal: sin incluir al paciente, por intención de tratamiento incluyendo sus resultados en el grupo correspondiente de randomización (control) y por tratamiento recibido, incluyendo sus resultados en el grupo experimental.

• **Id. 120 (2AN+ FPV/r):**

- Causa desviación del estudio: en visita basal, 12/06/12, es tratado con Truvada + FPV/r) pero a los 10 días cambia el tratamiento por decisión médica (intolerancia) a Truvada + Prezista + Norvir (el 22/06/12). Permanece indetectable para VIH durante todo el estudio, y las CV VHC son: 231.000 (basal), 5.361.030 (S12), 911.807 (S24) y 4.560.000 (S48) UI/ml.

El paciente es evaluable para el análisis intermedio y final. Se realizaron tres tipos de análisis para el objetivo principal, excluyendo al paciente, incluyendo sus resultados en el grupo

correspondiente de randomización (experimental) y por tratamiento recibido, incluyendo sus resultados en el grupo control.

- **Id. 118 (2AN+ IP/r o NN):**

- Causa de desviación del estudio: En visita basal (18/01/2012) recibe tratamiento con tenofovir+FTC+efavirenz (Atripla). El 02/10/2012 (semana 36) viremia VIH 850 cop/ml. Se confirma fracaso virológico el 19/10/2012 y se rescata con Tenofovir+FTC+Darunavir/ritonavir, tratamiento que mantiene hasta semana 48 (20/12/2012, fin de estudio) con viremia VIH indetectable (16/11/2012 y 20/12/2012).

El paciente es evaluable para análisis intermedio y final dentro del grupo asignado de randomización (control).

### 3. VISITA DE SELECCIÓN. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EXPERIMENTAL

A efectos de este análisis se agruparon los pacientes por tipo de tratamiento recibido en visita basal (22 en grupo experimental y 20 en grupo control) . Se realizó también análisis excluyendo el paciente id. 302 (violación de protocolo) sin que ello modificara la comparación entre grupos (datos no incluidos en el informe)

1. No hubo diferencia entre los grupos en distribución por género o edad (tabla 2a y 2b)

**Tabla 2a**

Sexo	Total de la muestra		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		P
	N	%	N	%	N	%	
Hombre	30	71,4	16	80,0	14	63,6	0.315
Mujer	12	28,6	4	20,0	8	36,4	

Prueba de contraste: Chi-cuadrado

**Tabla 2b**

			TOTAL DE LA MUESTRA										
			N	Media	D. T.	Mínimo	Máximo	Mediana	P. 25	P. 75			
Edad			42	46,6	5,2	29,5	58,4	46,7	44,7	49,6			
	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
Edad	20	46,2	6,4	46,3	42,9	51,1	22	47,0	4,1	47,0	44,8	49,4	0.611

Prueba de contraste: t-Student

2. Los pacientes aleatorizados al grupo experimental (tratados con fosamprenavir/ritonavir) con mayor frecuencia presentaban historia de adicción a drogas por vía parenteral, y ésta se consideró la vía más probable de transmisión de la infección por el VIH, mientras que los aleatorizados al grupo control referían más frecuentemente haber contraído la infección por VIH

por relaciones heterosexuales (tabla 3). No hubo diferencia en el estadio de infección por VIH en la visita selección entre ambos grupos (tabla 3).

**Tabla 3. Mecanismo de transmisión y estadio CDC en visita de selección (screening)**

		Total de la muestra		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		P (Chi <sup>2</sup> )
		N	%	N	%	N	%	
Vía de transmisión de VIH (*)	Homosexual	2	4,8	1	5,0	1	4,5	1.000
	Heterosexual	7	16,7	6	30,0	1	4,5	<b>0.041</b>
	ADVP	35	83,3	13	65,0	22	100,0	<b>0.003</b>
(*) La suma de los n de las vías de transmisión es mayor del Nº total de pacientes porque en dos pacientes hay dos vías de transmisión a la vez: un caso de “homosexual + ADVP” y otro caso de “heterosexual + ADVP”.								
Clasificación CDC	A	14	33,3	9	45,0	5	22,7	0.247
	B	13	31,0	6	30,0	7	31,8	
	C	15	35,7	5	25,0	10	45,5	

Prueba de contraste: Chi-cuadrado

3. Los pacientes asignados al grupo tratado con fosamprenavir/ritonavir habían sido diagnosticado una media de 5 años antes de la infección por el VIH ( $20,0 \pm 4,8$  vs  $15,1 \pm 5,9$  años,  $p=0.019$ ). Por el contrario los grupos de estudio no difirieron en el tiempo desde el diagnóstico de la infección por VHC ni en la carga viral máxima del VIH ni en el nadir de linfocitos CD4+ (tabla 4).

**Tabla 4.**

	TOTAL DE LA MUESTRA												
	N	Media	D. T.	Mínimo	Máximo	Mediana	P. 25	P. 75					
Años desde diagnóstico VIH	32	17,1	5,9	5,7	27,1	17,1	13,3	22,1					
Años desde diagnóstico VHC	41	15,2	9,3	0,9	59,5	15,1	9,7	19,1					
CV VIH cénit (cop/mL)	37	232437,4	354284,3	49,0	1732500,0	80563,0	23000,0	398107,0					
CD4 Nadir (%)	35	13,2	8,8	1,0	33,0	12,0	7,0	20,0					
CD4 Nadir (Total)	41	142,0	111,4	4,0	370,0	130,0	34,0	229,0					
CV VHC cénit (UI/mL)	42	6730158,1	5954657,1	261735,0	28128068,0	6124500,0	1205599,0	10000001,0					
	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
Años desde diagnóstico VIH	19	15,1	5,9	15,2	10,5	18,8	13	20,0	4,8	20,9	18,8	22,8	0.019
Años desde	20	14,6	12,1	14,5	8,0	17,2	21	15,8	5,8	16,4	11,9	19,5	0.137

Ensayo Clínico GESIDA 6710  
Informe Final



diagnóstico VHC													
CV VIH cénit (cop/mL)	17	249235,2	441667,1	30260,0	18855,0	465287,0	20	218159,3	270344,1	101062,5	60547,5	283411,0	0.311
CD4 Nadir (%)	17	13,1	9,9	11,0	3,0	20,0	18	13,2	7,9	12,5	9,0	17,0	0.957
CD4 Nadir (Total)	19	148,7	125,4	130,0	25,0	268,0	22	136,1	100,5	128,5	35,0	209,0	0.979
CV VHC cénit (UI/mL)	20	6852896,4	6410995,5	5589500,0	2280000,0	8807062,0	22	6618577,8	5658049,4	7768375,0	1013346,0	10000001,0	0.980

Prueba de contraste: t-Student para variables continuas paramétricas y Mann-Whitney para variables continuas no paramétricas

4. Dos de cada tres pacientes incluidos en el estudio presentaron historia de alguna enfermedad asociada a la infección por el VIH. No hubo diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes con y sin historia de enfermedades asociadas a la infección por el VIH ni en el número de enfermedades asociadas (tabla 5a yb).

**Tabla 5a. Proporción de pacientes con enfermedades asociadas al VIH**

	Total de la muestra		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		p
	N	%	N	%	N	%	
Ninguna enfermedad asociada a VIH	13	31.0	7	35.0	6	27.3	
Alguna enfermedad asociada a VIH	29	69.0	13	65.0	16	72.7	0.741

Prueba de contraste: Chi-cuadrado

**Tabla 5b. Número de enfermedades asociadas al VIH entre los pacientes que referían alguna.**

Nº de enfermedades	Total de la muestra		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		p
	N	%	N	%	N	%	
1	14	48.3	7	53,8	7	43,8	
2	9	31.0	5	38,5	4	25,0	
3	6	20.7	1	7,7	5	31,3	0.287

Prueba de contraste: Chi-cuadrado

Las patologías descritas en los pacientes que han sufrido alguna enfermedad asociada a VIH se especifican en la tabla 6. La candidiasis oral y/o esofágica fue la más frecuentemente referida sin diferencia entre los grupos. No se observó ninguna agregación de patología específica en uno u otro grupo.



**Tabla 6. Enfermedades asociadas al VIH por grupo**

	2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r	
	N	%	N	%
Candidiasis oral y/o esofágica	9	45,0	8	26,7
Candidiasis vaginal	0		1	3,3
Carcinoma de cérvix CIN III-II	0		1	3,3
Criptosporidiasis	0		1	3,3
Dermatitis seborreica	0		1	3,3
Diarrea por cryptosporidium	0		1	3,3
Enfermedad por CMV	1	5,0	0	
Herpes simplex crónico	1	5,0	0	
Herpes zóster	3	15,0	0	
Herpes zóster monometamérico	0		2	6,7
Leucoplasia oral vellosa	0		1	3,3
LMP	0		1	3,3
Muguet	2	10,0	0	0,0
Mycobacterioum por M. Kansasii	0		1	3,3
Neumocistosis pulmón	1	5,0	0	
Neumonía	0		1	3,3
Neumonía por P. Jiroveci	3	15,0	2	6,7
Neumonía recurrente	0		2	6,7
Sil de alto grado	0		1	3,3
Tuberculosis diseminada	0		1	3,3
Tuberculosis extrapulmonar	0		2	6,7
Tuberculosis pulmonar	0		3	10,0
Total	20	100	30	100

5. Los pacientes del grupo experimental presentaron un menor peso medio (63,5 vs 72,2;  $\alpha=0.036$ ) y un menor índice de masa corporal (BMI 22,2 vs 24,7;  $p= 0.002$ ) que los pacientes del grupo control en la visita de selección(Tabla 7).

**Tabla 7. Peso, talla y constantes vitales**

	TOTAL DE LA MUESTRA							
	N	Media	D. T.	Mínimo	Máximo	Mediana	P. 25	P. 75
Peso (Kg)	41	67,0	11,8	42,0	90,0	67,0	60,0	75,5
Talla (cm)	41	168,4	8,9	140,0	182,0	170,0	165,0	173,0
BMI	41	23,5	3,0	17,2	29,4	23,3	21,4	25,9
Tª (°C)	38	36,4	0,3	35,8	37,0	36,4	36,2	36,6
PAS (mmHg)	40	117,6	15,8	90,0	160,0	114,5	106,5	127,5
PAD (mmHg)	40	70,8	10,1	50,0	96,0	70,0	61,5	78,5
FC (Pulso/min)	40	74,0	9,5	55,0	100,0	74,5	70,0	80,0

	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
Peso (Kg)	19	71,1	12,7	72,2	61,8	80,0	22	63,5	9,8	64,8	57,0	68,0	<b>0.036</b>
Talla (cm)	19	167,8	9,9	170,0	167,0	172,0	22	168,9	8,2	169,0	164,0	179,0	0.708
BMI (Kg/m2)	19	25,1	2,8	24,7	22,9	27,1	22	22,2	2,6	22,4	20,3	23,7	<b>0.002</b>
Tª (°C)	17	36,4	0,3	36,4	36,0	36,5	21	36,4	0,3	36,4	36,3	36,6	0.450
PAS (mmHg)	19	119,9	15,4	120,0	108,0	138,0	21	115,5	16,2	111,0	101,0	120,0	0.390
PAD (mmHg)	19	73,9	10,6	70,0	69,0	84,0	21	68,0	9,0	70,0	60,0	77,0	0.124
FC (Pulso/min)	19	73,7	9,3	75,0	70,0	80,0	21	74,2	9,8	73,0	70,0	80,0	0.882

Prueba de contraste: t-Student para variables continuas paramétricas y Mann-Whitney para variables continuas no paramétricas

6. Ambos grupos presentaban una larga historia de diagnóstico de infección VIH y de exposición a TAR. La historia de tratamiento antirretroviral en ambos grupos fue similar (Tabla 8 a y b).

**Tabla 8a. Exposición a diferentes TAR clasificados por productos comercializados**

	2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		P
	N	%	N	%	
Combivir® (AZT+3TC)	3	15,0	4	18,2	1.000
Emtriva® (FTC)	1	5,0	1	4,5	1.000
Epivir® / Lamiduvina Normon® (3TC)	17	85,0	15	68,2	0.284
Retrovir®/ Zidovudina Combino® (AZT)	10	50,0	10	45,5	1.000
Trizivir® (ABC+AZT+3TC)	0	0,0	4	18,2	0.109
Truvada® (TDF+FTC)	11	55,0	14	63,6	0.754
Videx® (ddI)	10	50,0	12	54,5	1.000
Viread® (TDF)	8	40,0	7	31,8	0.749
Zerit® (d4T)	13	65,0	14	63,6	1.000
Ziagen® (ABC)	3	15,0	7	31,8	0.284
Kivexa® (ABC+3TC)	3	15,0	9	40,9	0.091
HIVID (DDC)	3	15,0	2	9,1	0.656
Atripla® (TDF+FTC+EFV)	8	40,0	5	22,7	0.320
Intelence® (ETV)	0	0,0	1	4,5	1.000
Sustiva® (EFV)	12	60,0	12	54,5	0.764
Viramune® (NVP)	4	20,0	9	40,9	0.190
Agenerase® (APV)	0	0,0	1	4,5	1.000
Crixivan® (IDV)	7	35,0	5	22,7	0.499
Invirase® (SQV)	3	15,0	6	27,3	0.460

Prezista® (DRV)	0	0,0	1	4,5	1.000
Kaletra® (LPV/r)	8	40,0	10	45,5	0.764
Viracept® (NFV)	4	20,0	6	27,3	0.723
Reyataz® (Atazanavir)	4	20,0	6	27,3	0.723
Telzir® (FPV)	0	0,0	0	0,0	----
Norvir® (RV) (como potenciador)	6	30,0	7	31,8	1.000

**Tabla 8b. Exposición a diferentes TAR agrupados por familias**

TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		P
PREVIOS (cont)		N	%	N	%	
ITIAN	No	0	0,0	0	0,0	-----
	Sí	20	100,0	22	100,0	
ITINN	No	4	20,0	6	27,3	0.723
	Sí	16	80,0	16	72,7	
IP	No	5	25,0	6	27,3	1.000
	Sí	15	75,0	16	72,7	

Prueba de contraste: Chi-cuadrado

Tampoco hubo diferencia entre los grupos en cuanto al tipo de TAR con qué estaban siendo tratados los pacientes antes de la aleatorización (Tabla 9a y b)

**Tabla 9a. TAR antes de la aleatorización clasificado por productos comercializados**

	2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r	
	N	%	N	%
ATRIPLA	8	21,6	4	8,5
EMTRIVA	1	2,7	0	0
EPIVIR	1	2,7	3	6,4
KALETRA	6	16,2	5	10,6
KIVEXA	3	8,1	3	6,4
NORVIR	3	8,1	5	10,6
PREZISTA	0	0	2	4,3
REYATAZ	3	8,1	4	8,5
SUSTIVA	2	5,4	2	4,3
TRIZIVIR	0	0	1	2,1
TRUVADA	7	18,9	11	23,4
VIRAMUNE	1	2,7	4	8,5
VIREAD	2	5,4	1	2,1
ZIAGEN	0	0	2	4,3

**Tabla 9b. TAR antes de la aleatorización clasificado por familias**

TAR ACTUAL (PREVIO A LA ALEATORIZACIÓN) (cont)		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		p
		N	%	N	%	
ITIAN	No	0	0,0	0	0,0	-----
	Sí	20	100,0	22	100,0	
ITINN	No	9	45,0	12	54,5	0.758
	Sí	11	55,0	10	45,5	
IP	No	11	55,0	11	50,0	0.767
	Sí	9	45,0	11	50,0	

Prueba de contraste: Chi-cuadrado

7. Veintiseis de los 42 pacientes aleatorizados habían sido previamente tratados con interferón (regular o pegilado) +/- ribavirina. El porcentaje de pacientes pretratados fue similar en ambos grupos (Tabla 10).

**Tabla 10. Tratamiento previo de la infección por VHC**

	Total de la muestra		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		p
	N	%	N	%	N	%	
Ninguno	26	61,9	11	55,0	15	68,2	0.527
Sí	16	38,1	9	45,0	7	31,8	

Prueba de contraste: Chi-cuadrado

8. La CV del VIH en la visita de selección era inferior a 50 cop/ml en todos los pacientes (criterio de inclusión). La mediana de CV de VHC fue ligeramente superior a 6 log sin diferencia entre grupos (tabla 11). La mediana del porcentaje de linfocitos CD4+ entre 28 y 32% y del valor absoluto de linfocitos CD4+ 657 y 598, sin diferencia entre los grupos (tabla 11).

**Tabla 11. CVVHC, CD4+ (%) y CD4+ totales en visita de selección.**

		N	Media	D. T.	Mínimo	Máximo	Mediana	P. 25	P. 75	p
<b>CV VHC</b>	Total muestra	42	4.096.224	4.846.164	6.115	20.195.113	1.762.860	546.462	7.820.000	0.413
	2AN+ IP/r o NN	20	4.264.281	4.479.152	19.600	14.675.271	2.548.443	1.080.000	7.952.244	
	2AN+ FPV/r	22	3.943.446	5.258.217	6.115	20.195.113	1.340.000	231.000	7.820.000	
<b>CD4%</b>	Total muestra	42	30,3	8,6	14,0	50,0	30,0	24,0	35,0	0.110
	2AN+ IP/r o NN	20	28,1	8,1	14,0	43,9	28,0	21,0	32,5	
	2AN+ FPV/r	22	32,4	8,8	19,0	50,0	32,5	26,0	36,0	
<b>CD4 totales</b>	Total muestra	42	638,5	248,9	226,0	1343,0	634,5	432,0	800,0	0.731
	2AN+ IP/r o NN	20	624,5	195,3	290,0	931,0	657,0	403,0	781,0	
	2AN+ FPV/r	22	651,4	293,4	226,0	1343,0	598,0	445,0	800,0	

Prueba de contraste: t-Student para variables continuas paramétricas y Mann-Whitney para variables continuas no paramétricas

**En resumen, del análisis de variables estudiadas en la visita de selección sólo se observaron diferencias entre los grupos en una menor referencia a antecedente de ADVP, un menor tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH y un mayor**

**peso y BMI en los pacientes del grupo control. Estas diferencias no parece haber influido en los resultados del estudio.**



#### **4. VISITA BASAL. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EXPERIMENTAL**

1. Los datos demográficos, las constantes vitales y la analítica general fue similar en los pacientes de ambos grupos, excepto el peso, el índice de masa corporal y el recuento de hematíes en sangre periférica, con valores significativamente superiores en los pacientes del grupo control (tabla 12).

2. La CV del VIH, el porcentaje de linfocitos CD4+, el valor absoluto de linfocitos CD4+ en sangre periférica, la viremia por VHC y la rigidez hepática medida por el fibroscan no fueron diferentes entre ambos grupos (tablas 13). La mediana del fibroscan se situó entre 8,15 y 9,30 KPa (correspondiente a grado F3 de fibrosis).

**En resumen, tampoco en visita basal se observaron sesgos significativos entre los grupos que pudieran incidir en los resultados del estudio.**

**Tabla 12. Datos demográficos, constantes y analítica general en visita basal**

VISITA BASAL	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
Edad	20	46,2	6,4	46,3	42,9	51,1	22	47,0	4,1	47,0	44,8	49,4	0,880
Peso (Kg)	19	71,50	13,28	71,80	61,80	80,00	22	63,51	8,86	64,75	57,00	68,00	<b>0,013</b>
Talla (cm)	19	167,95	10,03	170,00	167,00	172,00	22	168,91	8,23	169,00	164,00	179,00	0,628
BMI (kg/m2)	19	25,16	3,09	24,81	23,33	27,34	22	22,23	2,36	23,05	20,44	23,84	<b>0,004</b>
Tª (°C)	18	36,35	,24	36,35	36,20	36,50	21	36,38	,30	36,40	36,10	36,50	0,819
PAS (mmHg)	19	119,68	16,46	120,00	106,00	133,00	22	116,14	16,69	112,50	100,00	126,00	0,447
PAD (mmHg)	19	73,47	10,13	72,00	69,00	81,00	22	70,05	8,82	70,00	60,00	79,00	0,264
FC (Puls/min)	19	76,05	9,26	76,00	70,00	84,00	22	76,73	10,30	75,00	70,00	80,00	0,783
Hematíes (10 <sup>6</sup> /μL)	20	4,66	,36	4,80	4,50	4,87	22	4,34	,47	4,35	4,02	4,55	<b>0,002</b>
Hemoglobina (g/dL)	20	15,24	1,33	15,35	14,75	16,05	22	14,90	1,50	14,80	13,80	16,00	0,190
Hematocrito (%)	20	44,77	3,73	45,40	42,20	47,70	22	43,55	4,13	43,20	40,60	46,00	0,170
Leucocitos (10 <sup>6</sup> /μL)	20	6,29	1,43	6,45	5,30	7,25	22	5,57	1,78	5,65	4,89	6,46	0,144
Plaquetas (10 <sup>6</sup> /μL)	20	167,06	68,99	172,50	130,00	212,50	22	156,64	71,60	155,00	121,00	194,00	0,496
Fosfata Alcalina (UI/L)	20	98,85	28,17	92,50	82,00	112,00	22	99,00	40,34	90,00	71,00	115,00	0,650

ALT/GPT (UI/L)	20	75,85	48,74	62,50	44,00	74,50	22	55,50	23,52	51,50	33,00	79,00	0,332
AST/GOT (UI/L)	20	57,40	27,60	53,00	32,00	79,00	22	54,45	30,21	51,50	36,00	58,00	0,724
GGT (UI/L)	19	149,05	116,24	96,00	76,00	250,00	20	101,55	81,20	76,50	55,00	125,50	0,084
Bilirrubina total (mg/dL)	20	1,05	,86	,74	,52	1,29	22	1,05	1,01	,69	,53	,89	0,588
Neutrofilos (10 <sup>6</sup> /μL)	20	3,35	1,12	3,56	2,58	4,02	22	3,08	1,17	2,95	2,40	3,79	0,236
Linfocitos (10 <sup>6</sup> /μL)	20	2,27	,73	2,30	1,64	2,90	22	1,96	,70	2,04	1,50	2,40	0,199
Monocitos (10 <sup>6</sup> /μL)	20	,47	,15	,48	,39	,60	22	,41	,16	,39	,30	,50	0,149
Eosinofilos (10 <sup>6</sup> /μL)	20	,15	,10	,11	,09	,21	22	,12	,07	,10	,08	,20	0,427
Creatinina (mg/dL)	19	,91	,18	,94	,77	1,02	22	,91	,20	,82	,76	1,05	0,844
Glucosa (mg/dL)	20	90,25	13,03	90,00	87,00	97,00	22	101,36	22,62	94,50	88,00	105,00	0,127
Colesterol Total (mg/dL)	20	182,75	29,31	182,00	161,50	203,50	22	179,59	35,47	184,50	155,00	209,00	0,772
LDLc (mg/dL)	17	106,20	26,22	106,00	92,00	127,00	14	99,86	29,26	101,50	70,00	128,00	0,538
Triglicéridos (mg/dL)	20	138,90	65,70	121,00	94,00	165,00	21	135,43	75,82	126,00	85,00	162,00	0,705

Prueba de contraste: t-Student para variables continuas paramétricas y Mann-Whitney para variables continuas no paramétricas

**Tabla 13. CV VIH, CD4+ (%), CD4+ totales, CVVHC y fibroescan en visita basal.**

VISITA BASAL	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
Carga Viral VIH (cop/mL)	20	30,55	15,59	24,50	20,00	50,00	22	32,23	16,35	25,50	20,00	50,00	0,755
CD4 %	20	29,46	9,21	27,00	22,00	35,00	22	32,99	8,20	34,50	30,00	38,00	0,151
CD4 totales	20	643,60	202,47	683,00	446,00	792,00	22	626,95	298,81	551,00	432,00	762,00	0,473
Carga Viral VHC (UI/ml)	20	40144 14,95	64631 02,40	20129 88,00	10224 13,50	36563 50,50	22 2	31154 04,77	61772 64,89	12500 42,00	32941 5,00	24990 23,00	0,314
Fibroscan (Kpa)	18	10,58	6,80	8,15	6,50	11,50	21	13,00	14,75	9,30	5,50	14,20	0,888

Prueba de contraste: t-Student para variables continuas paramétricas y Mann-Whitney para variables continuas no paramétricas

## **5. VISITA SEMANA 24. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EXPERIMENTAL**

1. Al igual que en visita basal los datos demográficos, las constantes vitales y la analítica general fue similar en los pacientes de ambos grupos, exceptuando el índice de masa corporal y el recuento de hematíes en sangre periférica, con valores significativamente superiores en los pacientes del grupo control (tabla 14).
2. La CV del VIH, el porcentaje de linfocitos CD4+, el valor absoluto de linfocitos CD4+ en sangre periférica, la viremia por VHC y la rigidez hepática medida por el fibroscan no fueron diferentes entre ambos grupos (tablas 15).
3. La adherencia al tratamiento antirretroviral fue superior al 95% en las primeras 24 semanas del estudio, sin diferencia entre los grupos (Tabla 16)

**Tabla 14. Datos demográficos, constantes y analítica general en visita semana 24**

SEMANA 24	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
Peso	20	70,87	13,81	70,50	61,00	79,00	22	64,53	9,18	64,40	58,20	69,70	0,078
Talla	19	167,74	10,01	170,00	167,00	173,00	22	168,91	8,23	169,00	164,00	179,00	0,723
BMI	19	24,85	3,52	24,57	22,45	26,18	22	22,59	2,51	22,87	20,22	24,39	<b>0,039</b>
Tª	18	36,39	0,28	36,40	36,20	36,50	22	36,30	0,31	36,30	36,20	36,50	0,322
PAS	20	119,70	13,34	116,50	112,50	125,00	22	113,86	9,01	110,50	110,00	117,00	0,111
PAD	20	71,30	9,79	70,00	63,00	79,50	22	68,91	10,10	67,50	60,00	80,00	0,578
FC	19	76,11	12,36	75,00	70,00	83,00	22	72,00	10,63	70,50	64,00	76,00	0,199
Hematíes	20	4,68	0,51	4,69	4,46	5,05	22	4,34	0,45	4,35	4,03	4,46	<b>0,008</b>
Hemoglobina	20	15,13	1,79	15,50	14,35	16,55	22	14,71	1,54	14,40	13,80	15,40	0,236
Hematocrito	20	44,67	4,88	45,40	42,90	47,80	22	43,49	4,23	42,95	40,80	46,20	0,182
Leucocitos	20	6,11	1,86	5,90	4,59	6,96	22	5,76	1,89	5,85	4,20	6,80	0,537
Plaquetas	20	190,15	65,16	182,50	136,00	223,00	22	155,00	70,58	154,50	115,00	193,00	0,121
Fosfata Alcalina	20	103,05	32,76	105,00	77,50	128,50	22	100,18	43,32	87,00	70,00	112,00	0,473
ALT/GPT	20	76,20	53,00	62,50	40,50	96,00	22	61,59	38,98	57,50	35,00	70,00	0,308

AST/GOT	20	54,80	26,10	51,50	39,50	62,50	22	56,32	30,97	51,50	38,00	60,00	0,801
GGT	20	143,05	127,34	102,50	66,50	186,00	22	114,82	92,68	79,50	42,00	207,00	0,378
Bilirrubina total	20	0,93	0,60	0,91	0,40	1,19	22	0,75	0,59	0,61	0,48	0,68	0,450
Neutrofilos	20	3,28	1,60	3,07	2,19	3,60	22	3,36	1,17	3,36	2,67	4,06	0,465
Linfocitos	20	2,17	0,58	2,23	1,73	2,60	22	1,78	0,76	1,85	1,07	2,23	0,091
Monocitos	20	0,46	0,14	0,44	0,35	0,53	22	0,45	0,23	0,41	0,30	0,50	0,350
Eosinofilos	20	0,16	0,08	0,15	0,10	0,20	22	0,14	0,11	0,10	0,08	0,20	0,222
Creatinina	20	0,92	0,14	0,94	0,80	1,01	22	0,92	0,17	0,95	0,80	1,00	1,000
Glucosa	20	96,40	17,11	90,00	86,50	101,00	22	104,14	42,57	93,00	86,00	107,00	0,950
Colesterol Total	20	175,75	29,07	171,00	157,00	194,00	22	190,45	45,18	182,50	161,00	223,00	0,320
LDLc	16	103,45	21,24	100,00	87,00	118,10	17	110,24	43,25	118,00	67,00	144,00	0,577
Triglicéridos	20	132,45	60,75	122,50	87,00	153,50	22	149,91	78,45	139,00	96,00	178,00	0,521

Prueba de contraste: t-Student para variables continuas paramétricas y Mann-Whitney para variables continuas no paramétricas

**Tabla 15. CV VIH, CD4+ (%), CD4+ totales, CVVHC y fibroescan en semana 24.**

SEMANA 24	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
CV VIH	20	66,75	135,65	40,00	20,00	50,00	22	319,23	1014,63	45,00	20,00	50,00	0,958
CD4 %	20	30,52	10,21	30,50	22,00	35,50	22	32,76	8,66	30,65	27,00	41,00	0,364
CD4 totales	20	651,15	244,66	604,00	513,50	832,00	22	509,21	242,66	519,00	329,00	667,00	0,144
CV VHC	20	2956442,15	5851897,60	1479871,00	735458,00	2411080,00	20	3925576,95	5733598,89	1359397,50	588777,50	4444073,00	1,000
Fibroscan	17	7,82	5,02	6,60	5,70	7,10	16	15,50	19,20	7,65	5,20	14,20	0,272

Prueba de contraste: t-Student para variables continuas paramétricas y Mann-Whitney para variables continuas no paramétricas



**Tabla 16. Encuesta de adherencia en semana 24**

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO. SEMANA 24		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		p
		N	%	N	%	
¿Alguna vez olvida tomar la medicación?	Si	1	5,0	1	4,5	1,000
	No	19	95,0	21	95,5	
¿El paciente toma siempre los medicamentos a la hora indicada?	Si	20	100,0	22	100,0	-----
	No	0	0,0	0	0,0	
¿Alguna vez deja de tomar la medicación si se siente mal?	Si	0	0,0	0	0,0	-----
	No	20	100,0	22	100,0	
¿Olvidó tomar la medicación durante el último fin de semana?	Si	1	5,0	0	0,0	0,476
	No	19	95,0	22	100,0	
En la última semana, ¿Cuántas veces no tomó alguna dosis?	0	19	95,0	22	100,0	0,476
	1-2	1	5,0	0	0,0	
	Más de 10	0	0,0	0	0,0	
	3-5	0	0,0	0	0,0	
	6-10	0	0,0	0	0,0	
Desde la última visita, ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?	0	19	95,0	21	95,5	0,366
	1	1*	5,0	0	0,0	
	2 TOMAS	0	0,0	1	4,5	

Prueba de contraste: Chi-cuadrado. \* Ovido

## **6. VISITA SEMANA 48. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EXPERIMENTAL**

1. De forma similar a la visita basal y a la visita de semana 24 los datos demográficos, las constantes vitales y la analítica general fue similar en los pacientes de ambos grupos exceptuando el índice de masa corporal, el recuento de hematíes en sangre periférica y el hematocrito, con valores significativamente superiores en los pacientes del grupo control (tabla 17).
2. La CV del VIH, el porcentaje de linfocitos CD4+, el valor absoluto de linfocitos CD4+ en sangre periférica, la viremia por VHC y la rigidez hepática medida por el fibroscan no fueron diferentes entre ambos grupos (tablas 18).
3. La adherencia referida al tratamiento antirretroviral fue superior al 95% entre la semana 24 y 48 semanas del estudio, sin diferencia entre los grupos (Tabla 19)

**Tabla 17. Datos demográficos, constantes y analítica general en visita semana 48**

SEMANA 48	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
Peso	20	72,14	13,81	71,15	63,50	81,50	22	65,06	11,44	63,85	55,30	70,00	0,056
Talla	18	167,50	10,24	170,00	167,00	172,00	20	168,85	8,65	168,00	163,50	179,00	0,837
BMI	18	25,26	2,89	24,89	23,48	26,92	20	22,50	2,84	22,63	19,96	24,03	<b>0,006</b>
Tª	19	36,28	0,27	36,20	36,10	36,40	21	36,32	0,22	36,30	36,20	36,50	0,395
PAS	20	118,15	13,93	115,00	108,00	128,00	22	116,50	11,01	119,50	110,00	122,00	0,960
PAD	20	70,95	9,45	70,00	65,00	79,00	22	71,00	9,94	73,00	60,00	78,00	0,899
FC	20	69,62	13,23	70,50	62,00	75,00	22	73,91	8,70	70,00	70,00	81,00	0,299
Hematíes	20	4,75	0,49	4,85	4,63	5,06	21	4,40	0,43	4,37	4,14	4,59	<b>0,001</b>
Hemoglobina	20	15,48	1,49	15,70	14,65	16,40	21	14,84	1,45	14,70	13,70	16,00	0,078
Hematocrito	20	45,37	3,72	45,70	44,15	48,25	21	43,55	4,14	43,40	40,80	46,60	<b>0,030</b>
Leucocitos	20	6,16	1,71	6,15	4,65	7,25	21	5,13	1,50	4,90	4,30	6,10	0,066
Plaquetas	20	179,84	76,32	191,00	127,50	232,00	21	150,52	78,15	142,00	114,00	186,00	0,103
Fosfata Alcalina	20	102,80	36,60	103,00	73,50	121,00	22	103,77	49,54	91,50	78,00	114,00	0,659
ALT/GPT	20	72,90	44,80	60,00	42,00	85,00	22	65,18	32,91	62,00	37,00	91,00	0,696

AST/GOT	20	56,15	23,87	52,50	42,00	69,00	22	56,05	28,12	47,50	37,00	67,00	0,696
GGT	19	153,74	109,44	143,00	83,00	197,00	22	105,50	72,96	79,50	42,00	165,00	0,150
Bilirrubina total	20	0,94	0,64	0,74	0,50	1,28	22	0,84	0,85	0,56	0,40	0,72	0,257
Neutrofilos	20	3,21	1,15	3,35	2,52	3,94	21	2,80	0,99	2,69	2,00	3,40	0,175
Linfocitos	20	2,27	0,75	2,26	1,77	2,75	21	1,81	0,71	1,77	1,40	2,40	0,055
Monocitos	20	0,47	0,13	0,50	0,40	0,58	21	0,37	0,15	0,39	0,22	0,43	<b>0,025</b>
Eosinofilos	20	0,16	0,10	0,13	0,10	0,21	21	0,12	0,11	0,10	0,08	0,15	0,100
Creatinina	20	0,93	0,16	0,94	0,83	1,02	22	0,94	0,21	0,90	0,79	1,10	0,920
Glucosa	20	92,75	8,69	91,50	87,00	97,00	21	110,95	40,06	98,00	91,00	115,00	0,080
Colesterol Total	20	182,30	31,63	167,50	160,50	204,50	22	196,68	48,64	184,00	174,00	225,00	0,257
LDLc	19	118,79	42,30	102,00	88,00	132,00	21	114,24	42,10	110,00	79,00	127,00	0,715
Triglicéridos	20	127,15	64,83	98,50	75,50	157,00	22	146,64	73,74	134,50	102,00	184,00	0,279

Prueba de contraste: t-Student para variables continuas paramétricas y Mann-Whitney para variables continuas no paramétricas

**Tabla 18. CV VIH, CD4+ (%), CD4+ totales, CVVHC y fibroescan en semana 48.**

SEMANA 48	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
CV VIH	20	36,00	13,91	38,00	20,00	50,00	22	79,37	201,79	36,00	20,00	50,00	0,938
CD4 %	20	30,51	10,23	30,50	21,50	36,50	22	32,26	9,85	30,35	24,00	41,00	0,571
CD4 totales	20	663,94	248,51	657,37	526,00	859,50	22	598,49	335,98	490,70	336,00	847,00	0,302
CV VHC	19	2224317,63	2268658,80	1476408,00	566738,00	2686239,00	19	2530519,68	3508806,81	1320000,00	158530,00	2510281,00	0,693
Fibroscan	17	9,70	4,70	8,60	6,10	9,40	17	16,95	22,58	7,80	6,40	11,40	0,931

Prueba de contraste: t-Student para variables continuas paramétricas y Mann-Whitney para variables continuas no paramétricas

**Tabla 19. Encuesta de adherencia al TAR en semana 48**

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO. SEMANA 48		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		p
		N	%	N	%	
¿Alguna vez olvida tomar la medicación?	Si	1	5,0	1	4,5	1,000
	No	19	95,0	21	95,5	
¿Toma siempre los medicamentos a la hora indicada?	Si	20	100,0	20	90,9	0,482
	No	0	0,0	2	9,1	
¿Alguna vez deja de tomar la medicación si se siente mal?	Si	0	0,0	0	0,0	-----
	No	20	100,0	22	100,0	
¿Olvidó tomar la medicación durante el último fin de semana?	Si	0	0,0	1	4,5	1,000
	No	20	100,0	21	95,5	
En la última semana, ¿Cuántas veces no tomó alguna dosis?	0	19	95,0	21	95,5	1,000
	1-2	1	5,0	1	4,5	
	Más de 10	0	0,0	0	0,0	
	3-5	0	0,0	0	0,0	
	6-10	0	0,0	0	0,0	
Desde la última visita, ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?	0	18	90,0	21	95,5	0,370
	1	1	5,0	0	0,0	
	8	1	5,0	0	0,0	
	Desconocido	0	0,0	1	4,5	
Olvido		1	100,0	0	0,0	
Efecto adverso		0	0,0	0	0,0	
Dificultades de horario		0	0,0	0	0,0	
Vacaciones o salida de fin de semana		1	100,0	0	0,0	
Otros (Especificar)		0	0,0	1	100,0	
Problemas sociales						

## 7. EVOLUCION DE LAS VARIABLES VIROLOGICAS DE LA INFECCION POR VHC

### 7.1 Proporción de pacientes con viremia indetectable

**OBJETIVO PRIMARIO 1** (tabla 20). Determinación de la proporción de pacientes coinfectados por VIH y VHC (genotipo 1) con viremia detectable para virus C que presentan cargas virales de VHC negativas en algún momento dentro de las 48 semanas posteriores al inicio de tratamiento con fosamprenavir. Comparación con grupo control.

Sólo un paciente (paciente 107) del grupo experimental (Tabla 20a) y ninguno del grupo control (tabla 20b), presentó una CVVHC indetectable en algún momento (semana 24) durante las 48 semanas de seguimiento. Ver evolución de la infección por VHC pos-estudio en sección 7.5.

**Tabla 20a. Evolución de la CVVHC (log) en el grupo experimental**

PACIENTES FOS	CARGA VIRAL (IU/ml)			
	BASAL	SEM 12	SEM 24	SEM 48
101	3,06E+06	5,77E+06	1,10E+07	2,30E+06
102	3,59E+06	1,22E+07	2,13E+07	9,79E+06
104	2,75E+07	2,16E+07	1,11E+07	2,43E+06
105	4,68E+06	3,29E+06	1,76E+06	1,32E+06
107	8,25E+04	3,40E+05	ND	8,40E+01
109	1,41E+06	4,71E+06	6,47E+05	7,59E+05
111	7,70E+05	3,88E+06	1,66E+06	1,58E+06
113	1,27E+06	1,25E+06	3,87E+05	5,25E+02
115	1,37E+07	1,69E+07	1,33E+07	9,83E+06
120	2,31E+05	5,36E+06	9,12E+05	4,56E+06
301	9,48E+04	1,13E+05	1,10E+06	5,28E+05
303	5,47E+04	3,92E+04	5,75E+04	1,69E+04
401	6,70E+05	1,26E+06	8,13E+05	9,24E+05
402	1,41E+06	3,03E+06	3,68E+06	2,37E+06
404	1,54E+04	2,58E+04	3,45E+04	1,25E+05
406	1,26E+06	8,26E+06	5,21E+06	5,22E+06
407	1,22E+06	1,50E+06	1,62E+06	1,91E+06
410	1,24E+06	1,57E+06	5,41E+05	1,33E+07
412	3,29E+05	1,28E+06	---	9,30E+05
602	2,33E+06	1,97E+06	2,72E+06	3,47E+06
603	1,06E+06	7,33E+05	6,37E+05	---

**Tabla 20b. Evolución de la CVVHC (log) en el grupo control**

<b>PACIENTES</b> <b>No FOS</b>	<b>CARGA VIRAL (IU/ml)</b>			
	<b>BASAL</b>	<b>SEM 12</b>	<b>SEM 24</b>	<b>SEM 48</b>
103	2,72E+07	1,54E+07	2,71E+07	8,67E+06
106	1,96E+04	1,48E+04	1,56E+04	1,86E+04
108	1,38E+05	2,76E+05	1,61E+05	3,28E+05
110	1,99E+06	2,96E+06	8,85E+05	1,84E+06
112	1,93E+06	1,79E+06	1,80E+06	1,20E+06
114	2,99E+06	6,32E+06	1,46E+06	2,49E+06
116	1,58E+07	1,97E+07	2,43E+06	6,20E+06
117	1,01E+06	9,85E+05	4,60E+05	7,17E+05
118	1,15E+06	8,95E+05	3,17E+06	1,48E+06
201	3,92E+06	2,37E+06	3,78E+06	2,69E+06
202	1,17E+06	1,11E+06	9,14E+05	5,67E+05
302	2,50E+06	1,06E+06	1,04E+05	2,51E+06
304	2,04E+06	1,87E+06	1,50E+06	5,87E+05
403	5,87E+05	7,75E+05	8,54E+05	5,29E+05
405	2,11E+06	3,05E+06	5,64E+06	2,02E+06
408	5,85E+04	3,78E+04	1,36E+05	2,06E+05
409	5,97E+06	3,85E+06	1,46E+06	1,13E+06
411	1,03E+06	8,55E+05	6,17E+05	1,28E+06
501	3,40E+06	2,87E+06	2,39E+06	1,86E+06
502	4,93E+06	7,11E+06	2,33E+06	4,51E+06
601	2,81E+06	1,91E+06	2,01E+06	4,54E+06

Por tanto, desde el punto de vista de la variable principal "proporción de pacientes con CVVHC indetectable en algún momento durante las 48 semanas de seguimiento" no hubo diferencias significativas entre los grupos (5% IC 1,1-18,8% vs 0% IC 0,0-11,4%) y se cumplió la condición predefinida para discontinuar el reclutamiento de pacientes.

Los pacientes 302 (aleatorizado a grupo control pero recibió tratamiento experimental) y 120 (inició tratamiento experimental sólo 10 días) no sufrieron modificación significativa de la CV de VHC entre la basal y las distintas visitas. Por tanto, los análisis considerando los pacientes en el grupo asignado por aleatorización o en el grupo por tratamiento recibido presentan los mismos resultados respecto a la variable primaria.



## 7.2. Pacientes con mutaciones en el gen de la proteasa del VHC.

**OBJETIVO PRIMARIO 2.** Evolución de la cuasiespecie en el gen de la proteasa (tabla 7a y 7b)

Doce de los 21 pacientes aleatorizados al grupo experimental (tratamiento basado en fosamprenavir/ritonavir) presentaron mutaciones en el gen de la proteasa en algún momento del estudio (tabla 21a).

**Tabla 21a. Pacientes del grupo experimental con mutaciones en gen de proteasa**

Paciente	Posición nucleótido mutado	Posición aminoácido mutado	Posición Mutacion (wt)	T0	T12	T24	T48
101	211	71	I71	I71	I71 / I71V	I71 / I71V	I71
	365	122	S122	S122	S122 / S122T	S122 / S122T	S122
	366	122	S122	S122	S122 / S122T	S122 / S122T	S122
102	181	61	T61	T61 / T61S	T61	T61	T61
	364	122	S122	S122 / S122G	S122 / S122G	S122 / S122G	S122 / S122G
105	115	39	A39	A39 / A39S	A39 / A39S	A39	A39
111	167	56	F56	F56Y	F56 / F56Y	F56	F56
113	440	147	A147	A147 / A147V	A147 / A147V	A147 / A147V	A147V
115	136	46	T46	T46 / T46S	T46 / T46S	T46	T46
	138	46	T46	T46 / T46S	T46 / T46S	T46	T46
	238	80	Q80	Q80K	Q80 / Q80K	Q80K	Q80K
	240	80	Q80	Q80K	Q80 / Q80K	Q80K	Q80K
	271	91	A91	A91S	A91 / A91S	A91S	A91S
	521	174	N174	N174	N174 / N174S	N174	N174
120	118	40	A40	A40 / A40T	A40 / A40T	A40 / A40T	A40
	136	46	T46	T46S	T46S	T46S	T46
	364	122	S122	S122 / S122G	S122	S122	S122
	422	141	G141	G141A	G141A	G141A	G141
	521	174	N174	N174S	N174S	N174S	N174 / N174S
	529	177	T177	T177	T177	T177	T177A
	536	179	M179	M179	M179	M179	M179T
301	337	113	V113	V113I	V113I	V113	V113 / V113I
	510	170	I170	I170V	I170V	I170V	I170 / I170V
402	239	80	Q80	Q80 / Q80L	Q80 / Q80L	Q80 / Q80L	Q80
410	199	67	P199	P199	P199	P199S	P199
	346	116	V116	V116	V116	V116I	V116
	348	116	V116	V116	V116	V116I	V116
602	52	18	I18	I18 / I18V	I18V	I18V	I18 / I18V
	167	56	L56	L56F	L56F	L56	L56
	265	89	P89	P89 / P89S	P89S	P89S	P89 / P89S
	508	170	I170	I170V	I170V	I170 / I170V	I170V
603	37	13	L13	L13 / L13M	L13M	L13M	ABANDONO
	160	54	T54	T54 / T54S	T54	T54	ABANDONO
	247	83	V83	V83 / V83I	V83	V83	ABANDONO

Fondo rojo: mutaciones que confieren pérdida de sensibilidad a IP de VHC.

Fondo naranja: mutaciones detectadas en visitas de seguimiento no detectadas en visita basal

En 10 de estos 12 pacientes (exceptuando pacientes 101 y 410) se detectaron poblaciones (predominantes o mixtas con wild-type) con mutaciones en la muestra de la visita basal, en cinco

de ellos (pacientes 102, 115, 120 402 y 603) por mutaciones asociadas a disminución de sensibilidad a los inhibidores de proteasa del VHC (S122G en dos, Q80K en uno, Q80L en uno y T54S en uno). En dos (pacientes 120 y 603) de estos cinco pacientes las mutaciones asociadas a disminución de la sensibilidad a IP del VHC no se detectaron en los estudios tras la visita basal, mientras que en los otros tres (pacientes 102, 115 y 402) persistieron.

En cuatro de los 21 pacientes aleatorizados al grupo experimental (pacientes 101, 115, 120 y 410) se detectaron en las visitas de seguimiento cepas con mutaciones no observadas en la visita basal (una en dos casos y dos en otros dos). Ninguna de estas mutaciones (S122T, N174S, T177A, M179T, P199S y V116I) se ha asociado a pérdida de sensibilidad a inhibidores de la proteasa del VHC. En ningún caso las mutaciones fueron detectadas de forma uniforme en las tres determinaciones pos-exposición a fosamprenavir (semana 12, 24 y 48). En tres de las cinco determinaciones en que se detectaron (en el paciente 101 en visita semana 12 y 24) se trataba de población mixta con wild-type. No se observó ningún patrón específico en la detección de estas mutaciones. El paciente 120, con exposición 10 días a fosamprenavir, fue uno de los que presentó mutaciones en visita basal (5 mutaciones, incluida la 122G) y la aparición de las mutaciones 177A y 179T en semana 48.

Once de los 21 pacientes aleatorizados al grupo control presentaron mutaciones en el gen de la proteasa del VHC en algún momento del estudio Tabla 21b).

**Tabla 21b. Pacientes del grupo control con mutaciones en gen de proteasa**

Paciente	Posición nucleótido mutado	Posición aminoácido mutado	Posición Mutacion (wt)	T0	T12	T24	T48
106	256	86	Q86	Q86A / Q86P	Q86P	Q86P / Q86S	Q86E
	265	89	P89	P89S	P89	P89 / P89S	P89
	267	89	P89	P89S	P89	P89 / P89S	P89
108	508	170	I170	I170V	I170V	I170V	I170 / I170V
112	508	170	I170	I170 / I170V	I170V	I170	I170
116	266	89	Q39	Q39P	Q39P	Q39P	Q39 / Q39P
	364	122	S122	S122G	S122G	S122 / S122G	S122 / S122G
118	365	122	S122	S122	S122	S122	S122 / S122N
202	304	102	S102	S102	S102 / S102T	S102T	S102T
304	97	33	I33	I133 / I133V	I133 / I133V	I133 / I133V	I133V
	136	46	T46	T46	T46	T46	T46S
	521	174	N174	N174 / N174S	N174 / N174S	N174 / N174S	N174S
	529	177	T177	T177A	T177A	T177A	T177
	536	179	M179	M179T	M179T	M179T	M179
403	452	151	V151	V151A	V151A	V151 / V151A	V151 / V151A
408	124	42	T42	T42 / T42S	T42 / T42S	T42 / T42S	T42 / T42S
409	340	114	I114	I114 / I114V	I114V	I114V	I114V
501	301	101	S101	S101 / S101G	S101 / S101G	S101 / S101G	S101
	520	174	S174	S174T	S174T	S174T	S174 / S174T / S174A

Fondo rojo: mutaciones que confieren pérdida de sensibilidad a IP de VHC.

Fondo naranja: mutaciones detectadas en visitas de seguimiento no detectadas en visita basal

En 9 de los 11 se detectaron poblaciones (predominantes o mixtas con wild-type) con mutaciones en la muestra de la visita basal, y sólo en uno de ellos (paciente 116) con mutaciones asociadas a

disminución de sensibilidad a los inhibidores de proteasa del VHC (S122G). En este paciente la mutación 122G fue detectada en todos los estudios realizados tras la visita basal. En tres de los 21 pacientes aleatorizados al grupo control (pacientes 118, 202 y 304) se detectaron en las visitas de seguimiento cepas con mutaciones no observadas en la visita basal (una en cada caso). Ninguna de estas mutaciones (S122N, S102T y T46S) se ha asociado a pérdida de sensibilidad a inhibidores de la proteasa del VHC. Sólo en un paciente (202), con la mutación 102T, se detectó ésta de forma consistente, en los tres estudios tras visita basal. El paciente 302, del grupo control pero que fue tratado durante todo el estudio con fosamprenavir/ritonavir no presentó mutaciones basales ni en las visitas posteriores.

**En resumen, no se ha observado la asociación específica de mutaciones en el gen de la proteasa del VHC (asociadas o no a resistencia a los inhibidores de la proteasa) y la exposición a fosamprenavir/ritonavir.**

Desde el punto de vista de la regla de parada, en tres paciente en el grupo experimental y en uno en el grupo control se detectaron mutaciones en las primeras 24 semanas del estudio no presentes en el estudio basal, pero ninguna de ellas correspondían con posiciones de la región catalítica de la proteasa del VHC o con mutaciones asociadas a pérdida de sensibilidad a inhibidores de proteasa del VHC, por lo que no procedía continuar el reclutamiento de nuevos pacientes.

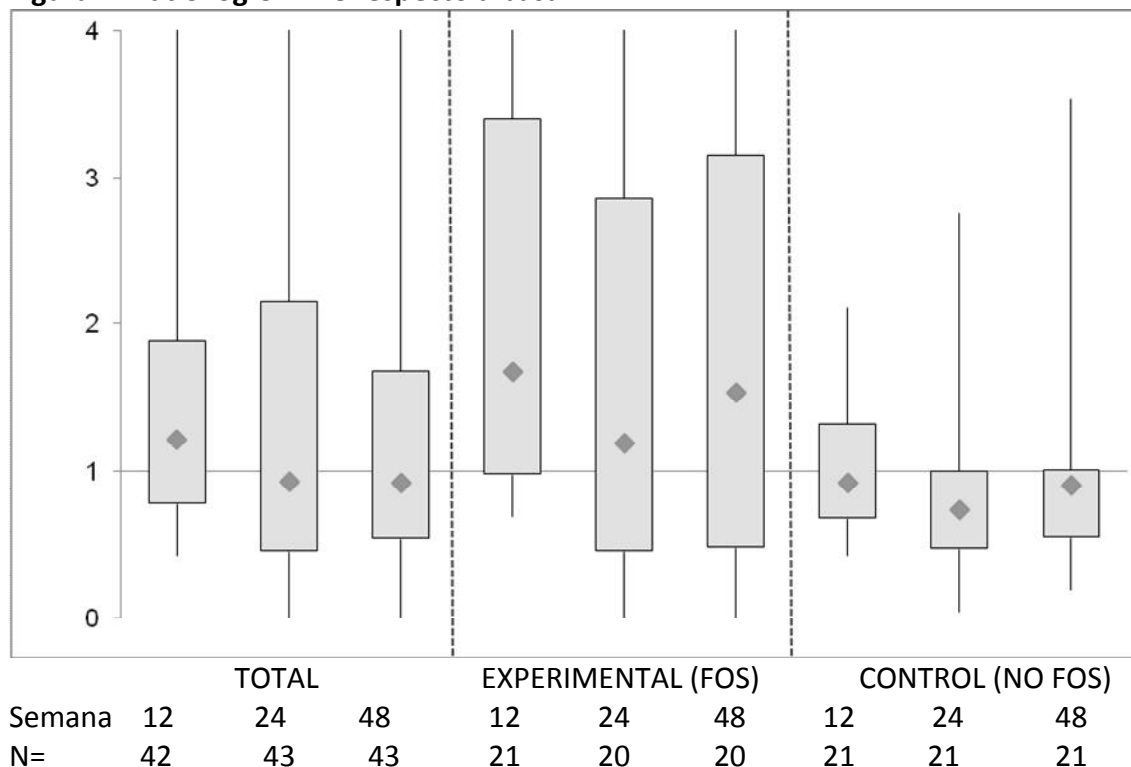
Teniendo en cuenta todo el período de estudio en cuatro pacientes del grupo experimental y tres pacientes del grupo control se amplificó virus con cambios en la secuencia de la proteasa respecto a la determinación basal. Ninguna de estas mutaciones detectadas de novo están incluidas entre las mutaciones vistas en pacientes con fallo virológico a IP del VHC que confieren pérdida de sensibilidad.

### 7.3. Evolución de la viremia VHC poblacional en ambos grupos.

**OBJETIVO SECUNDARIO 1:** Comparar la modificación de la cinética de la carga viral del VHC en pacientes coinfectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.

En el análisis poblacional no hubo diferencias en la CV VHC en las visitas de seguimiento con respecto a la visita basal. En la figura 1 se muestra la media de las ratios entre las viremias en cada una de las visitas de seguimiento y la viremia basal.

**Figura 1. Ratio log CVVHC respecto a basal.**



Todas las comparaciones respecto a la viremia basal y entre grupos fueron no diferentes estadísticamente ( $P > 0.05$ )

GRUPO	TOTAL			FOS (experimental)			NO FOS (control)		
	S12	S24	S48	S12	S24	S48	S12	S24	S48
Mediana	0,97857179	0,79591837	0,91935098	1,46633215	1,16998349	1,43439163	0,88092032	0,75869096	0,90757043
Q1	0,77247116	0,45694401	0,52516972	0,94824736	0,41956219	0,30280255	0,67277216	0,48409856	0,60159054
Min	0,42314176	0	0,00041339	0,70299145	0	0,00041339	0,42314176	0,041455	0,18977079
Max	6,55671936	11,563589	10,7130478	6,55671936	11,563589	10,7130478	2,11371237	2,75652174	3,53075818
Q3	1,7216454	1,39010457	1,57706808	3,47550569	2,19332412	3,1508643	1,35004867	1,03949195	1,06351389
IQR	0,94917424	0,93316056	1,05189836	2,52725833	1,77376193	2,84806176	0,67727651	0,55539339	0,46192335

#### 7.4. Proporción de pacientes con descenso de la viremia de VHC de 2 o más log respecto a la viremia basal .

**OBJETIVO SECUNDARIO 2:** Comparar la proporción de pacientes que en algún momento dentro de las 48 semanas posteriores al inicio del tratamiento del estudio presentan una reducción de la carga viral del VHC de más de 2 logaritmos en pacientes coinfectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.

Además del paciente 107 del grupo experimental que presentó CV VHC indetectable en semana 24, otro paciente del grupo experimental (paciente 113) presentó una disminución muy significativa de la CV del VHC ( descenso de más de 3 log en semana 48 respecto a basal) (Tabla 20a).

Ningún paciente del grupo control experimentó un descenso significativo de la viremia de VHC durante el estudio (Tabla 20b).

La comparación entre los grupos 2/21 vs 0/21 no fue significativa.

## 7.5. Evolución de la viremia por VHC en pacientes que presentaron modificación significativa (viremia indetectable o disminución de > 2 log).

**OBJETIVO SECUNDARIO 3:** Comparar la proporción de pacientes que mantienen cargas virales indetectables del VHC durante más de 6 meses a lo largo del estudio (posible resolución de la infección) en pacientes coinfectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.

El paciente 107 presenta viremia indetectable de VHC desde el 10 de Abril de 2012.

Fue incluido en el estudio el 30/10/del 2011 mientras estaba en tratamiento antirretroviral con TDF+FTC+Efavirenz (Atripla), tratamiento que recibía ininterrumpidamente desde el 25 de Enero del 2007. Fue aleatorizado al cambio a TDF+FTC+Fosamprenavir/ritonavir el 31 de Octubre de 2011. En ese momento presentaba una historia de cirrosis hepática con estadio de CHILD-PUGH A-6 e índice de MELD de 11, fibroescan de 36,3 KPa e infección por VHC genotipo 1b. No había recibido tratamiento previo frente a la infección por VHC. La viremia de VHC en visita basal (31/10/2011) era de 82.500 UI/ml, en semana 12 (25/01/2012) de 340.000 UI/ml y en semana 24 (10/04/2012) de <30 UI/ml (indetectable). Se realizó una determinación fuera de protocolo el 19/07/2013 (semana 37) con resultado de viremia VHC no detectada. En visita de semana 48 (28/09/2012) la viremia de VHC fue de 84 UI/ml. En visitas de seguimiento tras finalización del estudio (follow-up) la viremia de VHC fue no detectable en muestras obtenidas el 29/11/2013 y 17/06/2014, considerando que el paciente ha erradicado la infección crónica por VHC de forma espontánea. Durante todo el seguimiento mantiene valores de fibroescan > 40 Kpa y el estadio de hepatopatía a evolucionado a CHILD-PUGH B7 y MELD de 13. Se trata de un paciente con genotipos de IL28B rs12979860 T/C y rs8099917 T/T

El paciente 113 presentó una reducción significativa de la viremia por VHC durante el estudio.

Fue incluido en el estudio el 29/11/2011 mientras estaba en tratamiento antirretroviral con TDF+FTC+Lopinavir/ritonavir, tratamiento que recibía ininterrumpidamente desde el 24 de Mayo del 2007. Fue aleatorizado al cambio a TDF+FTC+Fosamprenavir/ritonavir el 29 de Noviembre del 2011. En ese momento presentaba una historia de cirrosis hepática con estadio de CHILD-PUGH A-6 e índice de MELD de 12, fibroescan de 14,3 KPa e infección por VHC genotipo 1a. No había recibido previamente tratamiento frente a la infección por VHC. La viremia de VHC en visita basal (29/11/2011) era de 1.270.000 UI/ml, en semana 12 (20/02/2012) de 1.250.000 UI/ml, en semana 24 (22/05/2012) de 387.000 UI/ml y en semana 48 (13/11/2012) de 525 UI/ml. El 27/11/2012, en visita folow-up se repite la determinación de la viremia de VHC y es de 409 UI/ml. En esta situación el médico responsable y el paciente deciden iniciar tratamiento de infección por VHC con interferón pegilado y ribavirina durante 6 meses (27/11/2012 a 09/05/2013). Durante el

tratamiento presenta persistentemente viremia VHC indetectable (04/12/2012, 18/12/2012, 15/01/2013, 12/02/2013, 12/03/2013 y 09/05/2013). Posteriormente al tratamiento se demuestra respuesta viral sostenida y viremia indetectable persistente (07/06/2013, 08/08/2013, 05/11/2013, 27/03/2014, 27/06/2014 y 15/01/2015). Los valores del Fibroescan se mantienen en un rango entre 18,8 y 24,8, el estadio de Child-Pugh de A6 y el índice de Meld de 13. Se trata de un paciente con genotipo de IL28 B rs12979860 C/C y rs8099917 T/T

**En resumen, el único paciente que presentó viremia VHC indetectable durante el tratamiento con pauta de ARV basada en fosamprenavir/ritonavir resultó en un aclaramiento espontáneo de la infección por VHC. El otro paciente que presentó una reducción significativa de la viremia VHC al final del estudio alcanzó una respuesta viral sostenida y erradicación de la infección por VHC con una terapia de interferón pegilado y ribavirina de 6 meses. El papel del fosamprenavir en el aclaramiento de la infección en el primer caso y en la respuesta al tratamiento frente a la infección por VHC en el segundo caso no ha podido ser determinado en este estudio.**

## 7.6. Respuesta inmunológica específica Th1 frente a VHC

**OBJETIVO SECUNDARIO 5:** Comparar la respuesta inmunológica específica Th1 frente a VHC en pacientes coinfectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.

Al no observarse pacientes con modificación significativa de la viremia VHC en un número suficiente se desestimó realizar estos análisis cuyo objetivo era explicar los resultados en caso de haberse demostrado la hipótesis del estudio.

## 7.7. Determinación de factores asociados a modificaciones en la viremia de VHC y en la respuesta inmunológica específica de Th1.

**OBJETIVO SECUNDARIO 8:** Determinar factores genéticos (polimorfismo IL-28B) y otros asociados a modificaciones en la viremia de VHC y en la respuesta inmunológica específica de Th1.

Los resultados, con sólo 1 o 2 pacientes de los 42 clasificables como "modificación significativa de la viremia por VHC " no permiten un análisis de factores asociados a la modificación de la viremia por VHC. Por otro lado ya hemos comentado que se desestimó la realización a todos los pacientes de la función específica frente a antígenos de VHC por lo que tampoco procedía el estudio de factores asociados a dicha respuesta.



Los resultados de IL28BC se recogen en la siguiente tabla X

**Tabla X. Genotipos de IL28B por paciente**

	Nº de ADN	Codigo: Pac - Muestra	Hospital	ILE 17	ILE 60	
				rs8099917	rs12979860	
1	32483	401 - 11009719	Hospital Principe Asturias	T/T	T/C	Ex
2	32484	402 - 11009695	Hospital Principe Asturias	T/T	C/C	Ex
3	32485	501 - 61322	Hospital Clinico San Carlos	T/T	T/C	C
4	32486	602 - 11002404	Hospital Ramón y Cajal	T/G	T/C	Ex
5	32487	201 - 11002411	Hospital Gregorio Marañón	T/T	C/C	C
6	32488	404 - 11002453	Hospital Principe Asturias	T/T	C/C	Ex
7	32489	405 - 11002458	Hospital Principe Asturias	T/T	T/C	C
8	32490	202 - 11002447	Hospital Gregorio Marañón	T/G	T/C	C
9	32491	601 - 11002434	Hospital Ramón y Cajal	T/G	T/C	C
10	32492	603 - 11002429	Hospital Ramón y Cajal	G/G	T/T	Ex
11	32493	403 - 11002463	Hospital Principe Asturias	T/G	T/C	C
12	32494	406 - 11002417	Hospital Principe Asturias	T/G	T/C	Ex
13	32495	502 - 61841	Hospital Clinico San Carlos	T/G	T/C	C
14	32496	408 - 11002482	Hospital Principe Asturias	T/T	T/C	C
15	32497	407 - 11002479	Hospital Principe Asturias	T/T	C/C	Ex
16	32498	102 - 1002494	Hospital La Paz	T/T	C/C	Ex
17	32499	101 - 11002490	Hospital La Paz	T/T	C/C	Ex
18	32500	409 - 11002526	Hospital Principe Asturias	T/G	T/C	C
19	32501	410 - 2169395	Hospital Principe Asturias	T/T	T/C	Ex
20	32502	411 - 2228376	Hospital Principe Asturias	T/G	T/T	C
21	32503	104 - 2228471	Hospital La Paz	T/G	T/C	Ex
22	32504	103 - 2228363	Hospital La Paz	T/G	T/C	C
23	32505	105 - 2168821	Hospital La Paz	T/T	T/C	Ex
24	32506	106 - 2236508	Hospital La Paz	T/G	T/T	C
25	32507	107 - 2230736	Hospital La Paz	T/T	T/C	Ex
26	32508	112 - 2230621	Hospital La Paz	T/T	T/C	C
27	32509	108 - 2279530	Hospital La Paz	T/T	C/C	C
28	32510	109 - 2279527	Hospital La Paz	G/G	T/T	Ex
29	32511	110 - 2279523	Hospital La Paz	T/T	C/C	C
30	32512	111 - 2279520	Hospital La Paz	G/G	T/T	Ex
31	32513	115 - 2279542	Hospital La Paz	T/T	T/T	Ex
32	32514	116 - 2279553	Hospital La Paz	T/G	T/T	C
33	32515	113 - 2279558	Hospital La Paz	T/T	C/C	Ex
34	32516	114 - 2279579	Hospital La Paz	T/T	C/C	C
35	32517	117 - 2279624	Hospital La Paz	T/G	T/T	C

36	32518	301 - 2279669	Hospital 12 de Octubre	T/T	T/C	Ex
37	32519	118 - 2279700	Hospital La Paz	T/T	C/C	C
38	32520	302 - 2279247	Hospital 12 de Octubre	T/G	T/C	C
39	32521	303 - 2279042	Hospital 12 de Octubre	T/T	C/C	Ex
40	32522	412 - 2280185	Hospital Príncipe Asturias	T/G	T/C	Ex
41	32523	304 - 2280062	Hospital 12 de Octubre	T/G	T/C	C
42	32544	120 - 2280192	Hospital La Paz	T/T	C/C	Ex

La distribución de genotipos en los grupos se puede ver en la tabla XX

**Tabla XX. Distribución de genotipos IL28B por grupos**

Genotipo <b><u>rs8099917</u></b>	2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r	
	N	%	N	%
T/T	9	42,9	14	66,6
T/G	12	57,1	4	19,0
G/G	0	0.0	3	14,4
Genotipo <b><u>rs12979860</u></b>	2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r	
	N	%	N	%
T/T	5	23,8	8	38,1
T/G	12	57,1	9	42,9
G/G	4	19,0	4	19,0

Hubo una mayor agregación de genotipos favorables a la erradicación de VHC (es`pontánea o con tratamiento basado en interferón) en el grupo experimental, quitando más valor, si cabe, al hecho de que los dos pacientes en que se modificó la CV e VHC (107: T/t y T/c y 113: T/T y C/C) lo hicieran en razón de haber sido expuesto a fosamprenavir.

## 8. EVOLUCION DE LA RIGIDEZ HEPATICA VALORADA POR FIBROESCAN

**OBJETIVO SECUNDARIO 6.** Comparar la evolución de la de la rigidez hepática estimada mediante fibroscan a las 24 y 48 semanas respecto al valor basal en pacientes coinfectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.

A nivel poblacional no hubo diferencias entre los grupos en las distintas visitas (basal, semana 24 y semana 40) (tabla 22)

**Tabla 22. Comparación de rigidez hepática entre los grupos**

VISITA	2AN+ IP/r o NN						2AN+ FPV/r						p
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75	
Fibroscan BASAL (Kpa)	18	10,58	6,80	8,15	6,50	11,50	21	13,00	14,75	9,30	5,50	14,20	0,888
Fibroscan SEMANA 24	17	7,82	5,02	6,60	5,70	7,10	16	15,50	19,20	7,65	5,20	14,20	0.272
Fibroscan SEMANA 48	17	9,70	4,70	8,60	6,10	9,40	17	16,95	22,58	7,80	6,40	11,40	0,931

En la comparación en muestras pareadas de la evolución de la rigidez hepática intragrupo se observó una disminución de la rigidez hepática en los pacientes del grupo control en semana 24. Por el contrario, en el grupo expuesto a fosamprenavir se observó un incremento significativo de la rigidez hepática en semana a 48 respecto a la visita basal (Tabla 23).

**Tabla 23. Evolución de la rigidez hepática intragrupo (muestras pareadas)**

	Visita basal		Semana 24		Semana 48		p muestras pareadas	
	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	VB vs S24	VB vs S48
<b>2AN+ IP/r o NN</b>								
Fibroscan	10,58 (6,8)	8,15 (6,5-11,5)	7,82 (5,02)	6,6 (5,7-7,1)	9,7 (4,7)	8,6 (6,1-9,4)	<b>0,023</b>	0,609
<b>2AN+ FPV/r</b>								
Fibroscan	13,00 (14,75)	9,3 (5,5-14,2)	15,5 (19,2)	7,65 (5,2-14,2)	16,95 (22,58)	7,8 (6,4-11,4)	0,712	<b>0,013</b>

Prueba de contraste de Wilcoxon para muestras pareadas (intragrupos)

Sin embargo, aunque la mediana de la visita basal es estadísticamente mayor que en semana 48 en el grupo experimental (9.3 frente a 7.8 Kpa), de forma aparentemente paradójica la media en visita basal es menor que la media de semana 48 (13 Kpa en VB frente a 16.95 Kpa); también el IQR de la visita basal es más amplio. Estos resultados aparentemente contradictorios se deben a que hay dos pacientes del grupo experimental con fibroscan = 75 Kpa (el siguiente valor más alto de FS es 24,8 Kpa). Al tratarse de una muestra con pocos sujetos, estos dos pacientes con valores extremos tienen un mayor impacto en la media que en la mediana.

Para conocer si realmente hay una modificación estadísticamente significativa de la rigidez hepática entre visita basal y semana 48 en el grupo experimental se repitió el análisis excluyendo los 2 pacientes con valores de fibroscan (en cualquier visita)  $\geq 75$  kpa. En este análisis se observó, de forma parecida al grupo control, un descenso tanto de la media como de la mediana desde visita basal a semana 48, y este descenso fue estadísticamente significativo con un valor de  $p=0.042$ , (tabla 24)

**Tabla 24. Evolución de la rigidez hepática intragrupo (muestras pareadas)**

	2AN+ FPV/r					
	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P.75
FS VB	21	13,00	14,75	9,30	5,50	14,20
FS S24	15	11,53	11,19	7,30	4,40	13,80
FS S48	15	9,21	6,10	7,30	5,60	9,50
<b>muestras pareadas VB vs S24</b>	<b>p= 0,609</b>					
<b>muestras pareadas VB vs S48</b>	<b>p= 0,042</b>					

Prueba de contraste de Wilcoxon para muestras pareadas (intragrupos)

## 9. EVOLUCION DE LA FUNCION HEPATICA

**OBJETIVO SECUNDARIO 7.** Comparar la evolución de los valores de transaminasas en pacientes coinfectados por el VIH que inician tratamiento con fosamprenavir versus grupo control.

No se apreciaron diferencias significativas en las enzimas hepáticas entre los grupos (tablas 12, 14 y 17) ni entre las visitas dentro de cada grupo (tabla 25).

**Tabla 25. Evolución de enzimas hepáticas y comparación con valores basales**

VARIABLE	Visita basal		Semana 24		Semana 48		p muestras pareadas	
	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	VB vs S24	VB vs S48
<b>2AN+ IP/r o NN</b>								
ALT/GPT	75,85 (48,74)	62,5 (44-74,5)	76,2 (53)	62,5 (40,5-96)	72,9 (44,8)	60 (42-85)	0,702	0,778
AST/GOT	57,4 (27,6)	53 (32-79)	54,8 (26,1)	51,5 (39,5-62,5)	56,15 (23,87)	52,5 (42-69)	0,709	0,867
GGT	149,05 (116,24)	96 (76-250)	143,05 (127,34)	102,5 (66,5-186)	153,74 (109,44)	143 (83-197)	0,481	0,407
Bilirrubina	1,05 (0,86)	0,74 (0,52-1,29)	0,93 (0,6)	0,91 (0,4-1,19)	0,94 (0,64)	0,74 (0,5-1,28)	0,809	1,000
<b>2AN+ FPV/r</b>								
ALT/GPT	55,5 (23,52)	51,5 (33-79)	61,59 (38,98)	57,5 (35-70)	65,18 (32,91)	62 (37-91)	0,858	0,074
AST/GOT	54,45 (30,21)	51,5 (36-58)	56,32 (30,97)	51,5 (38-60)	56,05 (28,12)	47,5 (37-67)	0,945	0,236
GGT	101,55 (81,2)	76,5 (55-125,5)	114,82 (92,68)	79,5 (42-207)	105,5 (72,96)	79,5 (42-165)	0,936	0,872
Bilirrubina	1,05 (1,01)	0,69 (0,53-0,89)	0,75 (0,59)	0,61 (0,48-0,68)	0,84 (0,85)	0,56 (0,4-0,72)	0,162	0,363

Prueba de contraste de Wilcoxon para muestras pareadas (intragrupos)



## 10. EVOLUCION DE LA VIREMIA VIH Y LINFOCITOS CD4+.

No se observaron diferencias estadísticamente entre las ramas de tratamiento en el porcentaje de pacientes que permanecen indetectables para CV-VIH durante todo el seguimiento (p= 0.489) (tabla 26).

**Tabla 26. Carga viral VIH durante el estudio**

CV VIH durante el seguimiento (revisados Blips y repeticiones CV)		2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r	
		n/N	%	n/N	%
VB	CV VIH <50	20/20	100,0	22/22	100,0
Semana 4	CV VIH <50	20/20	100,0	22/22	100,0
Semana 12	CV VIH <50	20/20	100,0	21/21	100,0
	Sin dato			1	
Semana 24	CV VIH >50	0/20	0,0	2/22	9,1
	CV VIH <50	20/20	100,0	20/22	90,9
Semana 36	CV VIH <50	19/19	100,0	20/20	100,0
	Sin dato	1		2	
Semana 48	CV VIH >50	0/20	0,0	1/22	4,5
	CV VIH <50	20/20	100,0	21/22	95,5
<b>CV VIH &lt; 50 durante todo el seguimiento</b>		<b>20/20</b>	<b>100,0</b>	<b>20/22</b>	<b>90,9</b>



No hubo diferencias en el porcentaje ni en el valor absoluto de linfocitos CD4+ en sangre periférica en las visitas de seguimiento respecto a visita basal (Tabla 27).

**Tabla 27. Evolución de linfocitos CD4+**

VARIABLE	Visita basal		Semana 24		Semana 48		p muestras pareadas	
	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	VB vs S24	VB vs S48
<b>2AN+ IP/r o NN</b>								
CD4 %	29,46 (9,21)	27 (22-35)	30,52 (10,21)	30,5 (22-35,5)	30,51 (10,23)	30,5 (21,5-36,5)	0,176	0,295
CD4 totales	643,6 (202,47)	683 (446-792)	651,15 (244,66)	604 (513,5-832)	663,94 (248,51)	657,37 (526-859,5)	0,765	0,502
<b>2AN+ FPV/r</b>								
CD4 %	32,99 (8,2)	34,5 (30-38)	32,76 (8,66)	30,65 (27-41)	32,26 (9,85)	30,35 (24-41)	0,911	0,454
CD4 totales	626,95 (298,81)	551 (432-762)	509,21 (242,66)	519 (329-667)	598,49 (335,98)	490,7 (336-847)	<b>0,010</b>	0,299

Prueba de contraste de Wilcoxon para muestras pareadas (intragrupos)

## 11. EVOLUCION DEL BMI Y TENSION ARTERIAL.

Como ya hemos presentado previamente el índice de masa corporal (BMI) fue significativamente mayor en el grupo control que en el experimental en todas las visitas. Sin embargo, en ninguno de los grupos se observó modificación significativa del BMI o de la TA durante el estudio (Tabla 28).

**Tabla 28. Evolución de BMI y TA**

	Visita basal		Semana 24		Semana 48		p muestras pareadas	
	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	VB vs S24	VB vs S48
<b>2AN+ IP/r o NN</b>								
BMI	25,16 (3,09)	24,81 (23,33-27,34)	24,85 (3,52)	24,57 (22,45-26,18)	25,26 (2,89)	24,89 (23,48-26,92)	0,501	0,605
PAS	119,68 (16,46)	120 (106-133)	119,7 (13,34)	116,5 (112,5-125)	118,15 (13,93)	115 (108-128)	0,930	0,948
PAD	73,47 (10,13)	72 (69-81)	71,3 (9,79)	70 (63-79,5)	70,95 (9,45)	70 (65-79)	0,348	0,448
<b>2AN+ FPV/r</b>								
BMI	22,23 (2,36)	23,05 (20,44-23,84)	22,59 (2,51)	22,87 (20,22-24,39)	22,5 (2,84)	22,63 (19,96-24,03)	0,658	0,266
PAS	116,14 (16,69)	112,5 (100-126)	113,86 (9,01)	110,5 (110-117)	116,5 (11,01)	119,5 (110-122)	0,931	0,385
PAD	70,05 (8,82)	70 (60-79)	68,91 (10,1)	67,5 (60-80)	71 (9,94)	73 (60-78)	0,924	0,562

Prueba de contraste de Wilcoxon para muestras pareadas (intragrupos)

## 12. EVOLUCION DE METABOLISMOLIPIDICO Y FUNCION RENAL.

Los pacientes del grupo control no presentaron modificación significativa de la creatinina, colesterol total, LDL colesterol o triglicéridos durante el seguimiento (Tabla 29).

Por el contrario en los pacientes que iniciaron tratamiento con fosamprenavir se observó un incremento significativo de colesterol total y de LDL-c en semana 48 respecto a cifras basales (tabla 29).

**Tabla 29. Evolución de creatinina y metabolismolipídico**

	Visita basal		Semana 24		Semana 48		p muestras pareadas	
	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	Media (DT)	Mediana (IQR)	VB vs S24	VB vs S48
<b>2AN+ IP/r o NN</b>								
Creatinina	0,91 (0,18)	0,94 (0,77-1,02)	0,92 (0,14)	0,94 (0,8-1,01)	0,93 (0,16)	0,94 (0,83-1,02)	0,571	0,473
CT	182,75 (29,31)	182 (161,5-203,5)	175,75 (29,07)	171 (157-194)	182,3 (31,63)	167,5 (160,5-204,5)	0,085	0,926
LDLc	106,2 (26,22)	106 (92-127)	103,45 (21,24)	100 (87-118,1)	118,79 (42,3)	102 (88-132)	0,670	0,280
Triglicéridos	138,9 (65,7)	121 (94-165)	132,45 (60,75)	122,5 (87-153,5)	127,15 (64,83)	98,5 (75,5-157)	0,681	0,341
<b>2AN+ FPV/r</b>								
Creatinina	0,91 (0,2)	0,82 (0,76-1,05)	0,92 (0,17)	0,95 (0,8-1)	0,94 (0,21)	0,9 (0,79-1,1)	0,367	0,255
CT	179,59 (35,47)	184,5 (155-209)	190,45 (45,18)	182,5 (161-223)	196,68 (48,64)	184 (174-225)	0,104	<b>0,039</b>
LDLc	99,86 (29,26)	101,5 (70-128)	110,24 (43,25)	118 (67-144)	114,24 (42,1)	110 (79-127)	0,187	<b>0,009</b>
Triglicéridos	135,43	126	149,91	139	146,64	134,5	0,357	0,664

	(75,82)	(85-162)	(78,45)	(96-178)	(73,74)	(102-184)		
--	---------	----------	---------	----------	---------	-----------	--	--

Prueba de contraste de Wilcoxon para muestras pareadas (intragrupos)

### 13. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS (AA)

12 pacientes del grupo control y 13 del grupo experimental han sufrido algún acontecimiento adverso (60% y 59,1% de cada grupo, respectivamente;  $p= 1,000$ ). La distribución del nº de AA distintos sufridos por los pacientes en cada uno de los grupos de estudio se registra en la tabla 30.

**Tabla 30. Número de efectos adversos por paciente y grupo**

		N	%	% acumulado
2AN+ IP/r o NN	1	7	58,3	58,3
	2	3	25,0	83,3
	3	1	8,3	91,7
	4	1	8,3	100,0
	Total	12	100,0	
2AN+ FPV/r	1	3	23,1	23,1
	2	2	15,4	38,5
	3	4	30,8	69,2
	5	1	7,7	76,9
	6	1	7,7	84,6
	8	2	15,4	100,0
	Total	13	100,0	

**Descripción de los AA:** Los 12 pacientes del grupo control han experimentado un total de 20 AA y los 13 del grupo experimental un total de 46 AA ( $p= 0,086$ ). Tabla 31

**Tabla 31. Descripción de los AA**

Descripción AA. Grupo 2AN+ IP/r o NN	N	%
EPISTAXIS	2	10,0
INSOMNIO	2	10,0
AMIGDALITIS RECURRENTES	1	5,0

CRISIS PORFIRIA CUTANEA	1	5,0
DECAIMIENTO	1	5,0
DEPRESION	1	5,0
DIARREA	1	5,0
DOLOR ORBITARIO	1	5,0
ESTREÑIMIENTO	1	5,0
FERROPENIA	1	5,0
HERPES LABIAL	1	5,0
HIPOFOSFATEMIA	1	5,0
INFECCION VAGINAL	1	5,0
LUMBALGIA	1	5,0
MOLESTIAS PRECORDIAL CARACTS. OSTEOMUSCULAR	1	5,0
ODONTALGIA	1	5,0
SOFOCOS	1	5,0
VERTIGO	1	5,0
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>

Descripción AA. Grupo 2AN+ FPV/r	N	%
DIARREA	5	10,9
CEFALEA	2	4,3
INFECCION RESPIRATORIA	2	4,3
TRASTORNO DEPRESIVO	3	6,5

ADENOPATIA INGUINAL	1	2,2
ALTERACION MEMORIA	1	2,2
ANSIEDAD	1	2,2
ASTENIA	1	2,2
CUADROS RESPIRATORIOS	1	2,2
DETERIORO FUNCIONAL	1	2,2
DISLIPEMIA	1	2,2
DOLOR HIPOCONDRIOS	1	2,2
ENCEFALOPATIA HEPATICA	1	2,2
FRÍALDAD BOCA	1	2,2
GASTROENTERITIS AGUDA	1	2,2
GLUCEMIA ALTERADA	1	2,2
HERPES LABIAL	1	2,2
HERPES ZOSTER	1	2,2
HIPERCOLESTEROLEMIA	1	2,2
HIPERPOTASEMIA LEVE	1	2,2
HIPOFOSFATEMIA	1	2,2
INSOMNIO	1	2,2
INTOXICACION SECUNDARIA A METADONA TRAS SUSPENSION DE EFV	1	2,2
LUMBALGIA	1	2,2
MALESTAR GENERAL	1	2,2
NAUSEAS	1	2,2
NAUSEAS VÓMITOS	1	2,2
OJO ROJO (CONJUNTIVITIS)	1	2,2
PANCREATITIS CRONICA	1	2,2
PRESBICIA	1	2,2
PROBLEMAS ERECCION	1	2,2
PROTEINURIA	1	2,2

PRURITO	1	2,2
RASH CUTANEO	1	2,2
RINORREA	1	2,2
S. FEBRIL	1	2,2
SIFILIS SECUNDARIA	1	2,2
TOS SECA	1	2,2
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100,0</b>

En la tabla 32 se agrupan los acontecimientos adversos y su posible relación con los tratamientos. Se observa que es más probable que un efecto adverso haya sido considerado por los investigadores en categoría de posible/probable o muy probablemente relacionado con el tratamiento antirretroviral en el grupo experimental. Probablemente ello es debido a que se trata de un estudio abierto y el grupo control no modificaba su tratamiento.

**Tabla 32. Relación de los AA con la medicación en estudio**

	2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		
	N	%	N	%	
Ninguna	20	100,0	27	58,7	No puede calcularse el valor de p con las categorías de relación definidas, ya que en el grupo control, todos los AA no tienen relación alguna con el fármaco. Si se reagrupan las categorías en dos: “ninguna o improbable” y “posible, probable o muy probable”, p= 0,006.
Improbable	0	0,0	5	10,9	
Posible	0	0,0	2	4,3	
Probable	0	0,0	8	17,4	
Muy probable	0	0,0	4	8,7	

**No hubo diferencia en la incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) entre los grupos.**

**Tabla 33**

**Tabla 33. Gravedad de los AA**

	2AN+ IP/r o NN		2AN+ FPV/r		p
	N	%	N	%	
No grave	18	90,0	41	89,1	1,000

Grave	2	10,0	5	10,9	
-------	---	------	---	------	--

### Descripción de los AAG

Ninguno de los efectos adversos graves fueron relacionado por el investigador o el promotor con la medicación de estudio .Tabla 34

**Tabla 34. Descripción de los AAG**

Rama Tto (NUMPAC)		
2AN+ FPV/r  (101)	<b>Descripción AAG</b>	PACIENTE INGRESADO DEL 01/05/2011 AL 05/05/2011 POR INFECCION RESPIRATORIA. SIN COMPLICACIONES NI SECUELAS
	<b>Desenlace</b>	Recuperación sin secuelas
	<b>Medicamento sospechoso</b>	NA
	<b>Remitió al suspender medicación</b>	No procede
	<b>Remitió al suspender la dosis</b>	No procede
	<b>Reapareció de nuevo con la medicación</b>	No procede
2AN+ FPV/r  (102)	<b>Descripción AAG</b>	PACIENTE INGRESADO EN MEDICINA INTERNA POR CUADRO DE FIEBRE, TOS Y EXPECTORACION PURULENTO DESDE 2 D 10/04/2011 NO CONSOLIDACION PARENQUIMA PULMONAR. DG.INFECCION RESPIRATORIA ADQUIRIDA EN COMUNIDAD TRATADA CON CEFTRIAXONA POR 7 DIAS HASTA EL 10/04/2012
	<b>Desenlace</b>	Recuperación sin secuelas
	<b>Medicamento sospechoso</b>	NO
	<b>Remitió al suspender medicación</b>	No procede
	<b>Remitió al suspender la dosis</b>	No procede
	<b>Reapareció de nuevo con la medicación</b>	No procede
2AN+ FPV/r	<b>Relación según el investigador</b>	No relacionada
	<b>Descripción AAG 1º</b>	INGRESA POR EPISODIO PROGRESIVO DE DISMINUCION DE NIVEL CONCIENCIA Y SOMNOLENCIA TRAS CAMBIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. SE DESCARTA ENCEFALOPATIA HEPATICA.



<b>(107)</b>	<b>Desenlace</b> <b>Medicamento sospechoso</b> <b>Remitió al suspender medicación</b> <b>Remitió al suspender la dosis</b> <b>Reapareció de nuevo con la medicación</b> <b>Relación según el investigador</b>	INTOXICACION SECUNDARIA A METADONA TRAS SUSPENSION DE EFV. FIN DE HOSPITALIZACION 11/11/2011  Recuperación sin secuelas  FPV/r  No  No procede  No  No relacionada
	<b>Descripción AAG 2º</b>  <b>Desenlace</b>  <b>Medicamento sospechoso</b>  <b>Remitió al suspender medicación</b>  <b>Remitió al suspender la dosis</b>  <b>Reapareció de nuevo con la medicación</b>  <b>Relación según el investigador</b>	ENCEFALOPATIA HEPATICA G III SECUNDARIA ITV DRAS: NITRITOS ++. ALTA HOSPITALIZACION 09-02-2012  -----  FPV/r  No procede  No procede  No procede  No relacionada
<b>2AN+ FPV/r</b>  <b>(401)</b>	<b>Descripción AAG</b>    <b>Desenlace</b>  <b>Medicamento sospechoso</b>  <b>Remitió al suspender medicación</b>  <b>Remitió al suspender la dosis</b>  <b>Reapareció de nuevo con la medicación</b>  <b>Relación según el investigador</b>	INGRESO POR H.ZÓSTER MONOMETAMÉRICO EN COSTADO IZQUIERDO. DURANTE INGRESO TRATADO CON ACICLOVIR IV CON MEJORIA DEL DOLOR Y LIGERA MEJORIA DE LESIONES CUTÁNEAS. INGRESO EL 01/10/11 AL 07/10/11  Recuperación sin secuelas  FPV/r  No procede  No procede  No procede  No relacionada

<b>Rama Tto</b>  <b>(NUMPAC)</b>		
<b>2AN+ IP/r o NN</b>	<b>Descripción AAG 1º</b>	EPISTAXIS RECURRENTE QUE REQUIERE TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADA DE HEMATÍES Y POOL DE PLAQUETAS -FECHA DE INGRESO: 07/12/2011 - FECHA DE ALTA: 13/12/2011

<b>(409)</b>	<b>Desenlace</b>	Recuperación sin secuelas
	<b>Medicamento sospechoso</b>	NA
	<b>Remitió al suspender medicación</b>	No procede
	<b>Remitió al suspender la dosis</b>	No procede
	<b>Reapareció de nuevo con la medicación</b>	No procede
	<b>Relación según el investigador</b>	No relacionada
	<b>Descripción AAG 2º</b>	EPISTAXIS A PARTIR DE FOSA NASAL IZQUIERDA, RECURRENTE.- FECHA INGRESO:30/11/2011 - FECHA ALTA 02/12/2011
	<b>Desenlace</b>	Recuperación sin secuelas
	<b>Medicamento sospechoso</b>	NA
	<b>Remitió al suspender medicación</b>	No procede
	<b>Remitió al suspender la dosis</b>	No procede
	<b>Reapareció de nuevo con la medicación</b>	No procede
	<b>Relación según el investigador</b>	No relacionada