

DOCUMENTO EN BORRADOR

**ACTUALIZACIÓN TÉCNICA SOBRE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
EQUIVALENCIA FARMACOLÓGICA E INTERCAMBIABILIDAD
CLÍNICA DE LA LAMIVUDINA CON LA EMTRICITABINA:
REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA ACTUAL**

JUNIO DE 2012



**ACTUALIZACIÓN TÉCNICA SOBRE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
EQUIVALENCIA FARMACOLÓGICA E INTERCAMBIABILIDAD
CLÍNICA DE LA LAMIVUDINA CON LA EMTRICITABINA:
REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA ACTUAL**

JUNIO DE 2012

Documento en borrador pendiente de obtener página de catalogación

RESUMEN

Lamivudina (3TC) y emtricitabina (FTC) son medicamentos antirretrovirales que forman parte de las *Listas de medicamentos esenciales de la OMS* (LME)^a vigentes y de diversas guías clínicas internacionales para el tratamiento de la infección por el VIH.^b En esos documentos, 3TC y FTC se consideran equivalentes desde el punto de vista clínico. Sin embargo, algunos estudios *in vitro* indican que puede haber diferencias farmacológicas, por ejemplo FTC puede tener una semivida más larga que 3TC, y estas diferencias podrían sugerir que FTC tuviera ventajas potenciales sobre 3TC.

Para fundamentar la determinación de la equivalencia farmacológica y la intercambiabilidad clínica de 3TC con FTC se ha llevado a cabo una extensa revisión. En esta revisión se han incluido estudios preclínicos, datos de eficacia y seguridad procedentes de los ensayos clínicos, datos relativos a la aparición de resistencias, consideraciones sobre las barreras en materia de patentes, el análisis comparativo de los costos y la disponibilidad de las combinaciones en dosis fijas.

En una revisión sistemática reciente se señalaba que la eficacia clínica y antiviral así como la inocuidad de 3TC y FTC son semejantes, aunque se basaba en pocas comparaciones directas. Este análisis también reveló que la aparición de la mutación M184V/I está en gran medida asociada a los regímenes con 3TC más que a los que contienen FTC. Sin embargo, las consecuencias clínicas y de salud pública de esta diferencia no están claras y parecen depender en gran parte de la presencia o ausencia de otras mutaciones concomitantes de análogos nucleosídicos.

A pesar de los datos actuales a favor de la intercambiabilidad entre estos dos antirretrovirales desde una perspectiva clínica y programática, debe considerarse el establecimiento de un sistema de vigilancia de base poblacional de los patrones de resistencia asociados a 3TC y a FTC para fundamentar mejor las decisiones futuras sobre esta cuestión.

Esta revisión contribuirá al desarrollo de las guías clínicas consolidadas de la OMS sobre el tratamiento de la infección por el VIH y a las recomendaciones de la iniciativa Tratamiento 2.0 de la OMS y el ONUSIDA. Esta iniciativa trata de catalizar la próxima fase de expansión del tratamiento de la infección por el VIH a través la innovación y mayor eficiencia, con el desarrollo de tratamientos antirretrovirales (ARV) más simplificados, con menos efectos secundarios y más eficaces.¹ Esta estrategia abarca el establecimiento de dosificaciones óptimas de los ARV (con posibles reducciones de la dosis de los ARV actuales), la reducción del número de pastillas, el empleo de combinaciones en dosis fijas (CDF), la mejora de las formas farmacéuticas pediátricas y la expansión del acceso a regímenes terapéuticos de primera, segunda y tercera línea más eficaces, seguros y asequibles.

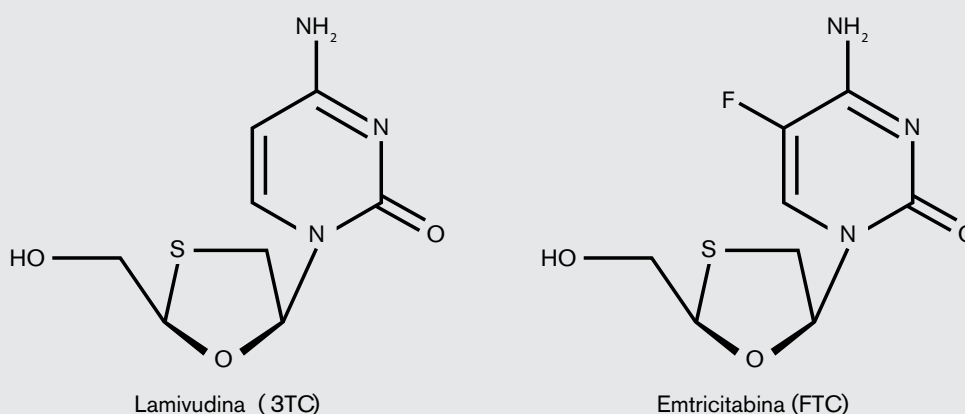
a Se pueden consultar en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.

b Se pueden consultar en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>.

INTRODUCCIÓN

Desde el comienzo del tratamiento con asociaciones de tres ARV, la lamivudina (3TC) ha sido esencial en todos los regímenes antirretrovirales de primera línea tanto en los entornos industrializados como en los de recursos limitados. Es un componente clave de la terapia dual de base con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) en todas las combinaciones de ARV de primera línea preferidas en la actualidad. Es un antirretroviral seguro, tiene un excelente perfil de toxicidad, no es teratogénico y es eficaz contra el virus de la hepatitis B (VHB).^{2,3} Está ampliamente comercializado en forma de combinaciones en dosis fijas (CDF). Sin embargo, la baja barrera genética frente a la resistencia de 3TC es una debilidad y con frecuencia se desarrolla resistencia específica a 3TC.^{4,5}

Figura 1: Estructura molecular de la lamivudina (3TC) y de la emtricitabina (FTC)



La emtricitabina (FTC) es un INTI relacionado estructuralmente con 3TC (Figura 1) y comparte la misma eficacia contra el VHB, tiene perfiles de toxicidad y resistencia similares y también está comercializada en forma de CDF.^c Ambos medicamentos se incluyeron en las listas modelo de la OMS de medicamentos esenciales y en las guías sobre el tratamiento antirretroviral (TARV) de OMS y se consideraron equivalentes desde el punto de vista clínico. Sin embargo, estudios de laboratorio indican que FTC puede tener una semivida más larga que 3TC, lo que puede suponer una ventaja potencial.⁶ Por otro lado, hay datos *in vitro* que sugieren que FTC interactúa favorablemente con el tenofovir (TDF), lo que prolonga su semivida.⁷

Si bien 3TC y FTC están asociadas a la aparición de la mutación de resistencia M184V, que es la más frecuente a los INTI, las consecuencias clínicas de esta mutación no son evidentes. Wainberg ha resumido los efectos como el aumento del grado de “fidelidad” de la transcriptasa inversa (lo que reduce la probabilidad de aparición de más mutaciones espontáneas) y la disminución de la capacidad de replicación viral.⁸ Aunque, *in vitro*, la mutación M184V/I causa alto nivel de resistencia a 3TC y a FTC y bajo nivel de resistencia a la didanosina (ddI) y al abacavir (ABC), esta mutación aumenta la sensibilidad a la zidovudina (AZT), la estavudina (d4T) y al TDF.⁹ Estas consideraciones fundamentaron la decisión de mantener 3TC en los tratamientos de segunda línea en las revisiones de 2006 y de 2010 de las recomendaciones sobre TAR de la OMS.^d

c La Dirección Federal de Fármacos y Alimentos (FDA) estadounidense aprobó el 12 de julio del 2006 una asociación triple en dosis fijas de FTC, TDF y EFV con el nombre comercial Atripla. La información relativa a la prescripción, de septiembre del 2011, puede consultarse en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021937s023lbl.pdf.

d Puede consultarse en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>.

Sin embargo, los datos farmacológicos son escasos, particularmente en los de los adolescentes, niños y lactantes y suelen provenir de individuos de países industrializados. Las diferencias en la base genética, y la epidemiología y el equilibrio entre los efectos deseados y no deseados quizá no permitan la comparación con poblaciones de los entornos con recursos limitados.

Además, el impacto de algunas reacciones adversas a los medicamentos puede tener repercusiones programáticas importantes como, por ejemplo, en la selección de los ARV preferidos para los tratamientos de primera línea y requiere una mejor evaluación. Está en marcha la revisión de las recomendaciones actuales sobre el uso de regímenes de TAR para la atención de la infección por el VIH para el desarrollo de las guías consolidadas sobre el TAR de la OMS de 2013.^e

En la presente actualización técnica se consideraron los siguientes puntos para determinar la equivalencia farmacológica y la intercambiabilidad clínica de 3TC con FTC:

- Los datos de los estudios preclínicos e *in vitro*.
- Los datos de eficacia clínica y seguridad de los ensayos controlados aleatorizados.
- La aparición de resistencias.
- La disponibilidad relativa de las CDF preferidas para su uso en entornos de recursos limitados, sin olvidar la existencia de barreras en materia de patentes o de otro tipo.

DATOS PRECLÍNICOS E *IN VITRO*

Basándose en varios estudios *in vitro* que evaluaron la posible repercusión de las diferencias estructurales entre 3TC y FTC, Gilead Sciences^f defiende la superioridad *in vitro* de FTC porque:

- La semivida intracelular es más larga en comparación con la semivida de 3TC, 39 horas frente a 15-22 horas.^{10, 11-13}
- La actividad frente al VIH-1 es mayor en comparación con 3TC, un promedio de 11 veces más activa según la CE50¹⁴ y aproximadamente 3 veces más activa mediante análisis de competición en infección dual.¹⁵
- La inhibición de la replicación viral es mayor cuando se combina con TDF en comparación con 3TC+TDF ($P < 0,0005$).¹⁶
- Hay mayor sinergia con TDF en comparación con 3TC.⁷
- Hay mayor afinidad de unión por la transcriptasa inversa y menor afinidad por la polimerasa ADN mitocondrial en comparación con la afinidad de 3TC.¹⁷

Sin embargo, los datos proporcionados por ViiV Healthcare^g cuestionan esta diferencia de actividad, y señalan que “la acción antiviral *in vitro* no es un factor predictivo fiable de la actividad clínica *in vivo*”.¹⁸

DATOS CLÍNICOS: EFICACIA Y SEGURIDAD

Las comparaciones en ensayos clínicos de 3TC y FTC se han realizado con diferentes nucleósidos acompañantes, lo que introduce imprecisión a la comparación; se comparan las CDF más que 3TC y FTC.

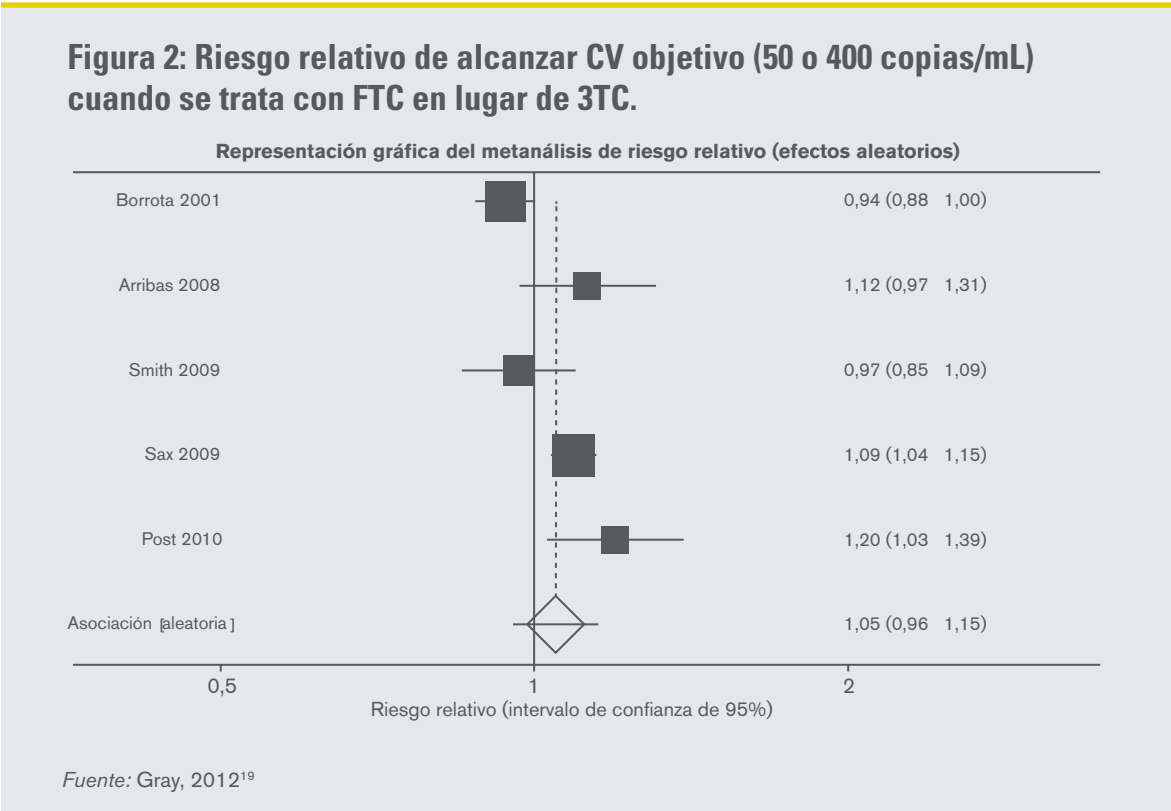
e Se pueden consultar en: http://www.who.int/kms/guidelines_review_committee/en/index.html.

f Gilead Sciences es una empresa biofarmacéutica de investigación. Dos de sus productos son la emtricitabina (FTC) y el tenofovir (TDF).

g ViiV Healthcare es una empresa internacional especializada en VIH, creada por GlaxoSmithKline y Pfizer.

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática para comprobar la eficacia y seguridad y la equivalencia farmacológica de 3TC y FTC.¹⁹ Esta revisión llegó a la conclusión de que la eficacia y seguridad de FTC y 3TC son semejantes. En las estimaciones derivadas de la agrupación de datos, cuando esto fue posible, no había una diferencia significativa entre los participantes tratados con un régimen con FTC y los tratados con 3TC en el riesgo relativo de alcanzar una carga viral objetivo (Figura 2).

Un estudio abierto, de 10 días de monoterapia, que incluía 81 pacientes demostró una reducción media mayor en la carga viral con FTC que con 3TC (-1,7 log frente a -1,5 respectivamente; P<0,05) y que durante el estudio más pacientes tratados con FTC alcanzaron ARN de VIH-1 < 400 copias/mL o una disminución > 2 log sobre el valor basal que los pacientes tratados con 3TC (53% frente 29% respectivamente).¹⁹ No obstante, estos datos del ensayo abierto y no aleatorizado no aportan mucho a los datos existentes de ensayos controlados aleatorizados anteriores que incluían pacientes sin tratamiento previo ni a los de los estudios de cambio de esquema terapéutico, con medicamentos individuales o CDF.²⁰⁻²⁵



Esta revisión puso de manifiesto las pocas comparaciones directas existentes entre 3TC y FTC. Según se ha expresado antes, la valoración de las diferencias en la seguridad de estos dos medicamentos se complica por la presencia de otros antirretrovirales y los estudios, en general, se han centrado en los efectos asociados a otros medicamentos (como los efectos renales del TDF). Por ejemplo, cuando se describen las diferencias en cuanto a la eficacia observada al comparar FTC+TDF con 3TC+AZT y con 3TC+ABC, una explicación posible es que 3TC+ABC sea menos potente que FTC+TDF. Otra explicación podría deberse a las diferencias farmacocinéticas de los medicamentos individuales²⁶ o a una verdadera diferencia en la actividad, dado que TDF y FTC tiene semividas más largas que ABC y 3TC.²⁷ Una revisión de los cuatro regímenes antirretrovirales de

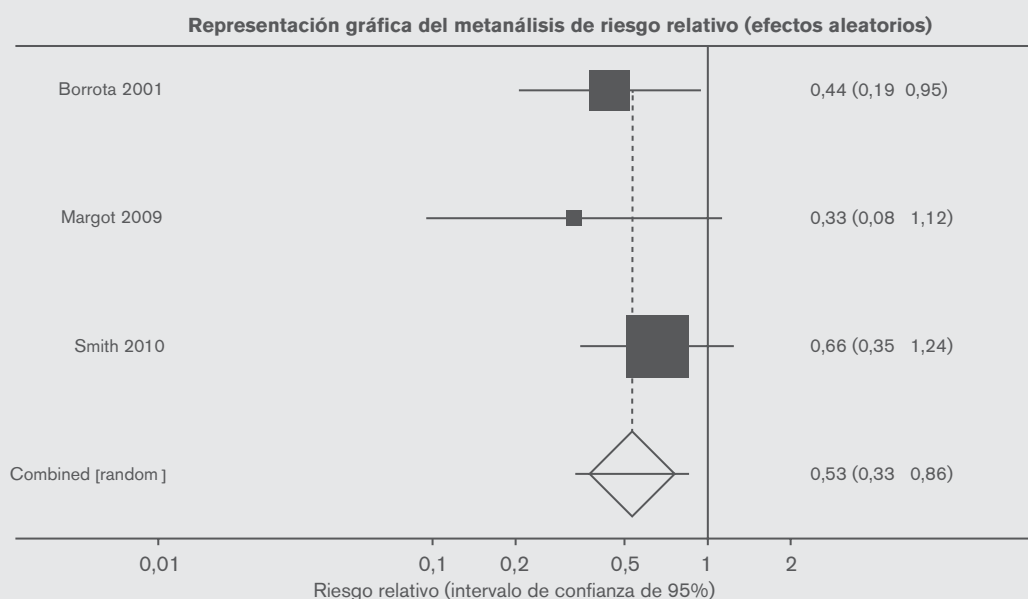
primera línea recomendados por la OMS (TDF + [o FTC o 3TC] + [o EFV o NVP])^h encontró que en dos de tres estudios la asociación TDF+3TC+NVP era inferior desde el punto de vista de la eficacia antiviral a los otros regímenes terapéuticos. Explicaciones posibles de estos los resultados podrían ser la mayor actividad antiviral del EFV frente a la NVP y la mayor semivida intracelular de FTC-trifosfato frente a 3TC-trifosfato.²⁸ Sin embargo, no había ninguna indicación sobre las diferencias en la toxicidad de 3TC y FTC.

DATOS SOBRE EL DESARROLLO DE RESISTENCIAS

Según varios estudios se puede deducir que la tasa de mutaciones de resistencia (M184V) con los tratamientos que contienen FTC es inferior a la de los tratamientos que contienen 3TC.²⁹⁻³² Las razones aducidas fueron la mayor actividad o la semivida más larga de FTC en comparación con las de 3TC o potenciales diferencias farmacocinéticas, pero no se ha llegado a una conclusión definitiva.

Se observaron diferencias similares en la tasa de aparición de mutaciones con los datos de una cohorte retrospectiva³³ y con los datos corrientes de la población.³⁴ La revisión sistemática llegó a la conclusión de que había datos consistentes que apoyaban la idea de que la aparición de mutaciones M184V/I está asociada en mayor medida al uso de 3TC que a una combinación con FTC (Figura 3), pero que las consecuencias clínicas de esta diferencia son difíciles de predecir.¹⁹ Se ha sugerido que el significado fenotípico y clínico de la mutación M184V está influido por la presencia o ausencia de otras mutaciones de resistencia a los INTI.

Figura 3: Riesgo relativo de aparición de la mutación M184V/I en casos de fracaso de la TAR, cuando se tratan con FTC en lugar de 3TC



Fuente: Gray, 2012¹⁹

^h EFV = efavirenz, NVP = nevirapina.

DISPONIBILIDAD

En 2011, se publicó una monografía de bioexenciónⁱ para 3TC.³⁶ Se revisó la bibliografía científica pertinente antes de tomar la decisión de permitir una exención de los estudios de bioequivalencia *in vivo* para aprobar las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata que contienen 3TC como único principio activo. Se tuvieron en cuenta los datos de solubilidad y de permeabilidad de 3TC así como su índice terapéutico, sus propiedades farmacocinéticas, los datos sobre las interacciones de los excipientes y los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad publicados. Se recomendó una bioexención para los productos farmacéuticos nuevos de 3TC de diversos orígenes de liberación inmediata, y para los cambios importantes posteriores a la aprobación de los medicamentos en el mercado.

Este proceso está incluido en el Programa OMS de Precalificación de Medicamentos (PQP) y se detalla en el informe del comité de expertos de la OMS en especificaciones para los preparados farmacéuticos^j. Gracias a este mecanismo se facilita la aprobación simplificada del genérico 3TC, posibilitando que 3TC se comercialice con mayor rapidez.

En noviembre del 2011, el PQP de la OMS^k calificó FTC como elegible para la presentación de la solicitud de bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^k.

El PQP de la OMS actual contiene un gran número de formulaciones aprobadas de 3TC (con AZT, ABC, TDF, con AZT+ABC, AZT+EFV, d4T+EFV y con d4T+NVP^m), pero la lista es más restringida para las formulaciones de FTC (con TDF y con TDF+EFV).ⁿ

ACCESO

La situación de las patentes de 3TC y FTC puede condicionar el acceso a estos medicamentos. El acceso a la información sobre las patentes de los productos médicos tiene una importancia creciente para la salud pública. Muchos tomadores de decisiones necesitan conocer la situación de las patentes de productos específicos en mercados concretos con el fin de determinar la libertad para trabajar en investigación y desarrollo, en la fabricación, para diseñar estrategias de acceso a medicamentos, para evaluar qué productos médicos pueden producirse y comercializarse sin infringir las patentes y para determinar con quién de los titulares de patentes debe negociarse la licencia y en qué medida.^o La evaluación de la situación de las patentes de los productos médicos no siempre es fácil. *Medicines Patent Pool Patent Status Database for Selected HIV Medicines*^p es una base de datos que proporciona información sobre la situación de las patentes de determinados medicamentos contra el VIH en un gran número de países de ingresos bajos y medios. Permite a los usuarios realizar búsquedas por país, por región y por medicamento para obtener información sobre las patentes más importantes de cada medicamento.

La patente original estadounidense de 3TC (EP0382526) caducó en febrero del 2010. Una patente del Reino Unido de la forma cristalina (WO9111186) caducó en junio del 2012. Sin embargo, las

i Una bioexención es un documento o proceso que demuestra la bioequivalencia *in vitro* en vez de realizar estudios farmacocinéticos más costosos y largos *in vivo* para la aprobación simplificada de productos genéricos sólidos de liberación inmediata administrados por vía oral, que permite a las empresas soslayar los estudios clínicos de bioequivalencia, a condición de que el producto farmacéutico cumpla la especificación detallada en la orientación. <http://apps.who.int/prequal/>.

j Se pueden consultar en: <http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/en/index.html>.

k Se pueden consultar en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/BE/BW_general_2011November.pdf.

l Se pueden consultar en: <http://apps.who.int/prequal/default.htm>.

m El uso de d4T ya no se recomienda como opción de primera línea. Sin embargo, muchos pacientes están bien controlados con asociaciones de d4T y no tienen una opción de cambio. Por consiguiente, el d4T seguirá usándose durante algún tiempo.

n La FDA aprobó en agosto del 2011 la asociación FTC+TDF+rilprivarina (Complera).

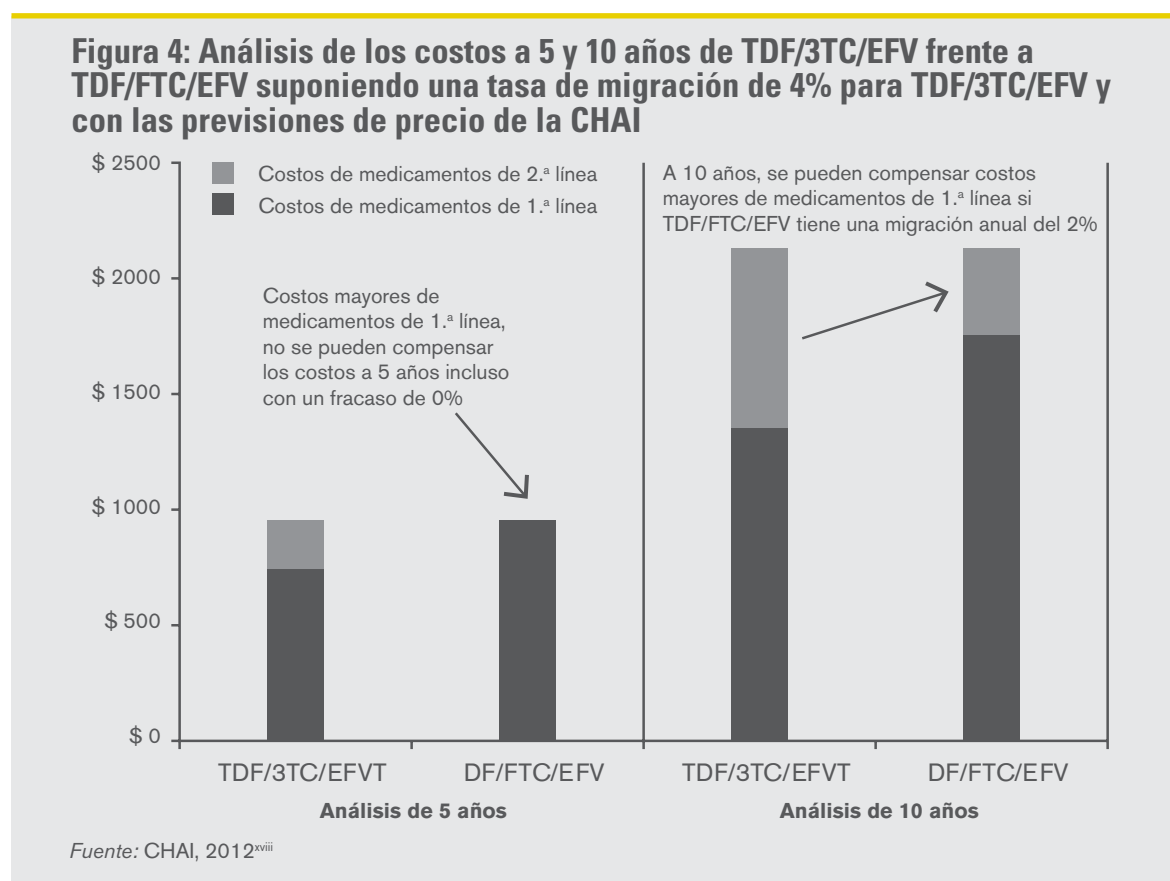
o Acceso a medicamentos, información sobre patentes y libertad para operar. OMS. Ginebra, 18 de febrero del 2011. Se pueden consultar en: http://www.wto.org/english/news_e/news11_e/trip_21jan11_bkgd_paper_e.pdf.

p Se pueden consultar en: <http://www.medicinespatentpool.org/LICENSING/Patent-Status-of-ARVs>.

patentes de las nuevas formulaciones (US 1997 60/042,353 y GB 1997 9706295,4) no caducan hasta el 2018. La patente equivalente de FTC, ostentada por Emory University (WO9111186), caducó en enero del 2011. Las patentes concedidas posteriormente en otras jurisdicciones todavía pueden estar vigentes. Si bien la nueva forma farmacéutica de la patente de 3TC se ha registrado en la India, no existe ninguna barrera para la producción de principios activos o la formulación farmacéutica en ese país por el momento.

La datos sobre el acceso y los precios internacionales pueden encontrarse en los informes de Médicos sin Fronteras (MSF) *Untangling the Web of Antiretroviral Price Reductions*.^q Los mejores precios de 3TC de 300mg siguen siendo inferiores a los de FTC de 200mg. Se comercializa la forma farmacéutica líquida de administración oral de 3TC, pero no se ha precalificado^r ninguna formulación similar de FTC. Las asociaciones con 3TC siguen siendo menos caras que las que contienen FTC.

La cuestión del precio se ha considerado en un ejercicio de modelización realizado recientemente por la Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud (CHAI).^s Basándose en el supuesto de unas características de durabilidad más favorables de la asociación TDF/FTC/EFV en comparación con la TDF/3TC/EFV y las diferencias existentes de costo, el equipo de la CHAI concluyó que, a corto o a mediano plazo, es improbable que la diferencia en la eficacia de la asociación TDF/FTC/EFV pueda compensar su mayor costo. Para las previsiones a largo plazo, 10 años, la paridad de costos se logra solo si las tasas de migración a tratamientos de segunda línea con TDF/FTC/EFV son la mitad que las del TDF/3TC/EFV (figura 4).^t



q Se pueden consultar en: <http://utw.msfaccess.org>.

r MSF ha resumido los datos de TDF/FTC (<http://utw.msfaccess.org/drugs/tdf-ftc>), TDF/FTC/EFV (<http://utw.msfaccess.org/drugs/tdf-ftc-efv>), TDF/3TC (<http://utw.msfaccess.org/drugs/tdf-3tc>), TDF/3TC/NVP (<http://utw.msfaccess.org/drugs/tenofovir-disoproxil-fumaratlamivudinenevirapine>) y TDF/3TC/EFV (<http://utw.msfaccess.org/drugs/tdf-3tc-efv>).

s Comunicación personal.

t Este análisis suponía un fracaso del 4% para el tratamiento con TDF/3TC/EFV y se han usado las previsiones de precio de la CHAI y AZT/3TC/ATV/r para el tratamiento de segunda línea tanto para el grupo TDF/3TC/EFV como para TDF/FTC/EFV.

Sin embargo, otro modelo simulado de eficacia en función de los costos usando tratamientos con 3TC y FTC indicó que al sustituir 3TC por FTC en los tratamientos que contenían TDF y NVP, FTC podría generar ahorro ya que la mayor eficacia podría reducir la eventual necesidad de regímenes de segunda línea más costosos.³⁷ Según este modelo, el tratamiento con TDF/FTC/NVP sería más costoeficiente como TAR de primera línea en los entornos de recursos limitados si su eficacia fuera >2% en comparación con la del tratamiento con TDF/3TC/NVP. Sin embargo, dado que se necesita un muestra de gran tamaño para detectar una diferencia de 2%, no es probable que se financie un ensayo comparativo aleatorizado para comprobar este modelo.

CONCLUSIÓN

A pesar de las escasas comparaciones directas, los datos existentes confirman la intercambiabilidad clínica y programática de 3TC con FTC.

Basándose en datos farmacológicos, patrones de resistencia y ensayos clínicos con antirretrovirales, la edición actual de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales (marzo 2011)^u hace constar que FTC es una alternativa aceptable a 3TC. Esto repite la orientación actual proporcionada por la OMS y a las directrices del *Department of Health and Human Services*^{v,w} de los Estados Unidos, que sostienen que 3TC puede sustituirse por FTC y viceversa.

Desde el punto de vista clínico, hay pocos datos de comparaciones directas de 3TC con FTC ya que la mayoría de los estudios se han realizado con parejas de nucleósidos dispares que introducen imprecisión al análisis. Sin embargo, una revisión sistemática concluyó que la eficacia y seguridad clínicas de FTC y 3TC son semejantes. También es evidente que la aparición de mutaciones de resistencia M184V se asocia más al uso de 3TC que a combinaciones con FTC, pero las consecuencias clínicas de esta diferencia no están claras.

Sin embargo, a pesar de algunas reducciones recientes, el precio de FTC sigue siendo más alto, y en los países de ingresos bajos y medios las CDF con 3TC son menos caras más accesibles que las que contienen FTC. Los ejercicios de modelación usando precios actuales mostraron que el fracaso virológico que se produce con el transcurso del tiempo y la consiguiente necesidad de tratamientos de segunda línea más caros está altamente influenciado por los otros componentes del régimen terapéutico y cualquier diferencia significativa en la eficacia solo puede confirmarse mediante ensayos controlados.

u Se pueden consultar en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index>.

v Se pueden consultar en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>.

w Se pueden consultar en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. The treatment 2.0 framework for action: catalysing the next phase of treatment, care and support. Ginebra 2011 [citado en abril del 2012]; Puede consultarse en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501934_eng.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
2. Epivir/3TC prescribing information 2011. Puede consultarse en: <http://www.viivhealthcare.com/~media/Files/G/GlaxoSmithKline-Plc/Attachments/pdfs/products/Epivir-12-01-11.pdf> . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
3. Viiv, Healthcare. Epivir/3TC prescribing information. Basingstoke, UK2011 [citado en abril del 2012]; Puede consultarse en: <http://www.viivhealthcare.com/~media/Files/G/GlaxoSmithKline-Plc/Attachments/pdfs/products/Epivir-12-01-11.pdf> . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
4. Diallo K, Gotte M, Wainberg MA. Molecular impact of the M184V mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(11):3377-83. Epub 2003/10/25.
5. Turner D, Brenner B, Wainberg MA. Multiple effects of the M184V resistance mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2003;10(6):979-81. Epub 2003/11/11.
6. Scaglione F, Berrino L. Cytosine deoxyribonucleoside anti-HIV analogues: a small chemical substitution allows relevant activities. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012. Epub 2012/01/25.
7. Borroto-Esoda K, et al. In vitro evaluation of the anti-HIV activity and metabolic interactions of tenofovir and emtricitabine. *Antiviral Therapy*. 2006;11(3):377-84. Epub 2006/06/09.
8. Wainberg MA. The impact of the M184V substitution on drug resistance and viral fitness. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2004;2(1):147-51. Epub 2004/10/16.
9. Whitcomb JM, et al. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188(7):992-1000. Epub 2003/09/27.
10. Wang LH, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. *Aids Research and Human Retroviruses*. 2004;20(11):1173-82. Epub 2004/12/14.
11. Anderson PL, et al. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *Aids*. 2003;17(15):2159-68. Epub 2003/10/03.
12. Moore KH, et al. The pharmacokinetics of lamivudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with HIV-1. *Aids*. 1999;13(16):2239-50. Epub 1999/11/24.
13. Yuen GJ, et al. Equivalent steady-state pharmacokinetics of lamivudine in plasma and lamivudine triphosphate within cells following administration of lamivudine at 300 milligrams once daily and 150 milligrams twice daily. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(1):176-82. Epub 2003/12/25.
14. Schinazi RF. Assessment of the relative potency of emtricitabine and lamivudine. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;34(2):243-5; réplica del autor 5-6. Epub 2003/10/04.
15. Drogan D, et al KJ. The antiretroviral potency of emtricitabine is approximately 3-fold higher compared to lamivudine in dual human immunodeficiency virus type 1 infection/competition experiments in vitro. *Antiviral Research*. 2010;86(3):312-5. Epub 2010/03/23.
16. Svicher V, et al. Different evolution of genotypic resistance profiles to emtricitabine versus lamivudine in tenofovir-containing regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;55(3):336-44. Epub 2010/08/27.
17. Feng JY, et al. Insights into the molecular mechanism of mitochondrial toxicity by AIDS drugs. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(26):23832-7. Epub 2001/05/01.
18. Hazen R, Lanier ER. Relative anti-HIV-1 efficacy of lamivudine and emtricitabine in vitro is dependent on cell type. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;32(3):255-8. Epub 2003/03/11.
19. Gray A. Comparative safety and efficacy of lamivudine and emtricitabine: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012; Submitted for publication.
20. Bredeek F, et al. SWIFT study: switching from lamivudine/abacavir (3TC/ABC) to emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) based regimen improves lipid parameters while maintaining virologic suppression. 13th European AIDS Conference (EACS); 12 al 15 de octubre, 2011; Belgrado, Serbia. 2011.
21. Campo R, et al. SWIFT study: Switching from lamivudine/abacavir (3TC/ABC) to emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) based regimen improves lipid parameters while maintaining virologic suppression. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 17 al 20 de septiembre; Chicago, IL2011.

22. DeJesus E, et al. SWIFT study: switching from lamivudine/abacavir (3TC/ABC) to emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) based regimen improves lipid parameters while maintain virologic suppression. 48th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America (IDSA); 20 al 23 de octubre, 2011; Boston, MA2011.
23. Martinez E, et al. Long-term outcomes of switching to fixed-dose abacavir/lamivudine(ABC/3TC) or tenofovir/emtricitabine(TDF/FTC): 3-year results of the BICOMBO study. 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 7 al 11 de noviembre, 2010; Glasgow, Reino Unido 2010.
24. Martinez E, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;51(3):290-7. Epub 2009/04/29.
25. Rousseau FS, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188(11):1652-8. Epub 2003/11/26.
26. Sax PE, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(23):2230-40. Epub 2009/12/03.
27. Post FA, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;55(1):49-57. Epub 2010/05/01.
28. Tang MW, Kanki PJ, Shafer RW. A review of the virological efficacy of the 4 world health organization-recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(6):862-75. Epub 2012/02/24.
29. Margot NA, et al. Development of HIV-1 drug resistance through 144 weeks in antiretroviral-naive subjects on emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz compared with lamivudine/zidovudine and efavirenz in study GS-01-934. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;52(2):209-21. Epub 2009/08/01.
30. McColl DJ, et al. Reduced emergence of the M184V/I resistance mutation when antiretroviral-naive subjects use emtricitabine versus lamivudine in regimens composed of two NRTIs plus the NINTI efavirenz. *HIV Clinical Trials*. 2011;12(2):61-70. Epub 2011/04/19.
31. Sanne I, et al. Genotypic analysis of HIV-1 infected ART-naive patients receiving emtricitabine (FTC) or lamivudine (3TC) in a double blind equivalence trial. XIV International AIDS Conference; 7 al 12 de julio del 2002; Barcelona, España 2002.
32. Svicher V, et al. The evolution of classical resistance to FTC occurs at rates lower than 3TC, and may be regulated by mutations different than M184V. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 8 al 11 de febrero del 2009; Montreal, Quebec, Canadá 2009.
33. Marcelin AG, et al. Resistance profiles of emtricitabine and lamivudine in tenofovir-containing regimens. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 27 de febrero al 2 de marzo, 2011; Boston, MA 2011.
34. Miller MD, et al. Trends in HIV-1 Resistance Mutations and Antiretroviral Prescription Data from 2003-2008. AMCP's 22nd Annual Meeting and Showcase; 7 al 10 de abril, 2010; San Diego, CA 2010.
35. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Reviews*. 2008;10(2):67-84. Epub 2008/07/11.
36. Strauch S, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: lamivudine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;100(6):2054-63. Epub 2011/04/15.
37. Prabhu VS, et al. Is substituting 3TC for FTC in combination with Tenofovir and Nevirapine really cost-effective in Resource-Limited Settings? A Simulated Cost-Efficacy Analysis of 3TC vs. FTC in First-Line Regimens 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 5 al 8 de marzo, 2012; Seattle, WA, 2012

Para más información,
contactar: Organización Mundial de la Salud
Departamento de VIH/SIDA
20, avenue Appia
1211 Ginebra 27
Suiza
Correo electrónico:
hiv-aids@who.int
<http://www.who.int/hiv>