



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Etravirina en la práctica clínica: experiencia de uso en 151 pacientes pretratados

M. Eulalia Valencia Ortega*, Victoria Moreno Celda, Germán Ramírez-Olivencia y Luz Martín Carbonero

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2012

Aceptado el 17 de abril de 2013

On-line el 13 de octubre de 2013

Palabras clave:

Etravirina

Pacientes pretratados

Terapia dual

R E S U M E N

Fundamento: Existen pocos datos sobre la eficacia de etravirina (ETV) en la práctica clínica.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo para evaluar su uso, su eficacia y su tolerabilidad.

Resultados: Los principales motivos de uso de ETV en 151 pacientes pretratados fueron toxicidad y fracaso virológico. La tolerancia fue buena, y tras 16 meses, el 76,16% tienen carga viral indetectable. Los pacientes con carga viral detectable al inicio tuvieron mayor riesgo de fracaso (31,7% vs 18%; $p = 0,05$).

Conclusiones: ETV puede considerarse un fármaco seguro, eficaz y duradero.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Etravirine in clinical practice: Experience in 151 non-naïve patients

A B S T R A C T

Background: There are limited data on etravirine (ETV) use in routine clinical practice.

Methods: The reasons, efficacy and tolerability of its use are retrospectively reviewed.

Results: Overall, 151 patients started a regimen containing ETV. The main reasons for prescription were toxicity and virological failure. After a median follow-up of 16 months 76.2% of the patients had an undetectable viral load. Patients with detectable HIV-RNA at baseline had a greater risk of failure (31.7% vs 18%; $P = .05$).

Conclusion: ETV is safe, effective and durable.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Etravirine

Non-naïve patients

Dual therapy

Introducción

La disponibilidad de un gran número de tratamientos antirretrovirales (TAR) frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) permite prescribir distintas combinaciones, tanto en pacientes naïve como en pacientes pretratados. Los diferentes regímenes tienen ventajas y limitaciones en términos de eficacia, tolerabilidad, posología y coste^{1,2}. La etravirina (ETV) es un fármaco no análogo de nucleósido (NAN) de segunda generación eficaz en el tratamiento del VIH-1, con aprobación de uso para pacientes pretratados³. Con el fin de evaluar su eficacia y su tolerabilidad, se diseñó el presente estudio observacional retrospectivo. En él se recogieron los datos de todos los pacientes que iniciaron tratamiento con ETV en un hospital de Madrid desde su disponibilidad en la práctica clínica hasta el 31 de diciembre de 2011.

Pacientes y métodos

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios siguientes:

1. Edad igual o superior a los 18 años con infección por VIH-1 confirmada.
2. Inicio de TAR con cualquier pauta que incluyera ETV en el período comprendido entre el 1 enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2011, hubieran o no discontinuado la terapia.
3. Tener al menos una visita de seguimiento tras el inicio del tratamiento con ETV.

El protocolo fue presentado al Comité Ético del Hospital y a la agencia española de medicamentos y productos sanitarios, clasificándose como «Estudio PostAutorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo» (abreviado como EPA-OD) y recibiendo el código EUL-ETR-2012-01. La información se recogió, de forma retrospectiva, en las consultas externas del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Carlos III a partir de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evalencia.hciiii@salud.madrid.org (M.E. Valencia Ortega).

Tabla 1

Características basales y evolución de los 151 pacientes que recibieron etravirina (ETV) según el motivo de su indicación (fracaso vs otras causas)

Motivo de uso de etravirina	Fracaso (n = 50)	Otros motivos (n = 101) ^a	Total	p
Sexo varón	40 (80)	82 (81,2)	122 (80,8)	0,8
Edad (años)	47,1 (8,2)	46,4 (9)	46,6 (8,7)	0,6
Nacionalidad española	40 (80)	90 (89,1)	130 (86,1)	0,1
Conducta de riesgo				0,2
HSH	17 (34)	51 (50,5)	68 (45)	
ADVP	23 (46)	33 (32,7)	56 (37,1)	
HTX	7 (14)	14 (13,9)	21 (13,9)	
Otros	3 (6)	3 (3)	6 (4)	
Carga viral VIH indetectable	0 (0)	86 (86,9)	86 (56,9)	<0,01
Linfocitos CD4+ por mm ³	373 (283)	590 (319)	518 (323)	< 0,01
Nadir de linfocitos CD4+ < 200/mm ³	23 (15)	42 (27)	65 (43%)	0,606
HBsAg (+)	2 (4)	4 (4)	6 (4)	0,9
Anti-VHC (+)	20 (40)	38 (37,6)	58 (38,4)	0,8
Enfermedad definitoria de sida	20 (40)	32 (31,7)	52 (34,4)	0,3
Presencia de mutaciones de resistencia a algún fármaco ^b	49 (98)	36 (35,6)	85 (56,3)	< 0,01
Presencia de mutaciones de resistencia a NAN de primera generación ^b	27 (54)	24 (23,8)	51 (33,8)	< 0,01
Fármacos combinados con ETV				<0,01
Truvada®	2 (4)	46 (45,5)	48 (31,8)	
Kivexa®	2 (4)	25 (24,8)	27 (17,9)	
Darunavir/ritonavir	7 (14)	7 (6,9)	14 (9,3)	
Raltegravir	2 (4)	5 (4,9)	7 (4,6)	
IP/r + AN	12 (24)	5 (4,9)	17 (11,2)	
IP/r + Raltegravir ± AN	10 (20)	4 (3,9)	14 (9,2)	
Raltegravir + AN	5 (10)	6 (5,9)	11 (7,2)	
Otros	10 (20)	3 (2,9)	13 (8,6)	
Evolución con pauta que contiene ETV ^c				
Permanece con ETV	34 (68)	81 (80,2)	115 (76,2)	0,05
Fracaso virológico	3 (6)	2 (2)	5 (3,3)	0,5
Cambio por toxicidad u otro motivo médico	10 (20)	14 (13,9)	24 (15,9)	0,3
Perdido	3 (6)	4 (4)	7 (4,6)	0,5

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; AN: análogos de nucleósidos; anti-VHC: anticuerpos frente al VHC; HBsAg: hepatitis crónica B; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; HTX: heterosexual; IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; NAN: no análogos de nucleósidos.

Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto (%), y las variables continuas, como media (desviación estándar).

^a Otros motivos: toxicidad 78, simplificación 12, otras causas 11.

^b Presencia de mutaciones de resistencia en el momento actual o en fracasos previos.

^c Tras un tiempo medio de seguimiento de 16 meses.

las historias clínicas y/o bases de datos disponibles de los pacientes incluidos según los criterios de selección.

Las variables a estudiar fueron: edad, sexo, raza, conducta de riesgo para la adquisición del VIH, país de origen, nadir de linfocitos CD4+ por mm³ y recuento de los mismos en el momento del cambio, carga viral del VIH en situación basal y porcentaje de pacientes con carga viral < 50 copias/ml al inicio y al final del estudio, historia de TAR previo y descripción de efectos adversos, presencia de mutaciones de resistencia, infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (VHC) y carga viral del mismo, evolución tras el inicio de ETV y causas de discontinuación de la misma.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0. Las variables cualitativas se dan como número absoluto y porcentaje. Las cuantitativas como media y desviación estándar. La comparación de grupos se hizo con la prueba de chi cuadrado y t de Student, según correspondía. Se realizó un análisis de regresión lineal multivariante para determinar los factores relacionados con tener una evolución favorable: carga viral < 50 y continuar con ETV al final del seguimiento.

Resultados

Durante el periodo del estudio iniciaron tratamiento con ETV 151 pacientes pretratados. Los principales motivos por los que se administró ETV fueron la toxicidad de la pauta previa en 78 pacientes (51,7%), el fracaso terapéutico en 50 (33,1%) y una estrategia de simplificación en 12 (7,9%). El 80% eran varones y la edad media era de 46,5 años. El 38,4% tenían anticuerpos

frente al VHC (29,1% con carga viral detectable de VHC) y el 4% tenían una hepatitis B crónica. La [tabla 1](#) muestra las características basales y la evolución de los pacientes que recibieron ETV. Puesto que el grupo que recibió ETV por fracaso tenía diferencias respecto al resto de pacientes, se muestran por separado ambos grupos.

Los pacientes que recibieron ETV por fracaso se diferenciaban del resto porque todos tenían carga viral VIH detectable (frente al 13,1% del resto), tenían menos linfocitos CD4 por mm³ (373 vs 590) y tenían más resistencias actuales o archivadas frente a cualquier familia de antirretrovirales (98% vs 35,6%) o fármacos NAN de primera generación (54% vs 23,8%). En total, 51 pacientes tenían alguna mutación que confería resistencia a NAN de primera generación: en 29 casos existía la K103N, en 12 la G190A, en 11 la Y181C, en 5 la V106A, en 3 la L100I y en uno la P225H.

ETV se usó con otros antirretrovirales en más de 15 combinaciones diferentes. Las combinaciones variaban dependiendo de si el fármaco se usaba en fracaso o por otra causa. Así, en pacientes en fracaso se combinó en un 24% con un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) más uno o 2 análogos de nucleósidos (AN). Otra pauta frecuente (20%) fue IP/r + AN + raltegravir (RAL). Por el contrario, cuando la ETV no se puso por fracaso, lo más frecuente fue administrarla junto a 2 AN: Truvada® y Kivexa® fueron los únicos acompañantes en el 45,5 y el 17,9% de los pacientes, respectivamente. En 21 pacientes con opciones terapéuticas limitadas (por toxicidad o resistencias) ETV se administró en biterapia: junto a DRV/r en 14 casos y junto a RAL en 7. Hay que reseñar que de estos 21 pacientes tan solo fracasó uno que desarrolló mutaciones de resistencia a RAL.

Después de una mediana de seguimiento de 16 meses, 115 (76,2%) pacientes continuaban en tratamiento con ETV y con carga viral indetectable (evolución favorable). Se observó menor tendencia a tener una evolución favorable en pacientes que recibieron ETV como estrategia de rescate respecto al resto, rayando la diferencia la significación estadística (68% vs 80%; $p=0,05$).

Se realizó un análisis multivariante para estudiar los factores relacionados con evolución favorable. En él se incluyó el sexo, la nacionalidad, los CD4 actuales, el antecedente de un nadir de $CD4+ < 200$ por mm^3 , carga viral detectable al inicio, motivo de uso de ETV, presencia de hepatitis crónica B o C y presencia de mutaciones previas a fármacos antirretrovirales. Los únicos factores que se relacionaron con tener evolución favorable fueron el sexo varón (OR=2,29; IC95%, 1,04-5,03; $p=0,04$) y el tener carga viral VIH indetectable basal (OR=2,68; IC95%, 1,09-6,58; $p=0,03$).

En 36 pacientes hubo que retirar ETV, pero solo en 5 ocasiones fue por fracaso virológico. En 15 pacientes se retiró el fármaco por toxicidad (9,9%), siendo el motivo más frecuente toxicodermia. Uno de estos pacientes presentaba antecedente previo de exantema por efavirenz (EFV). En 2 pacientes que previamente habían presentado neurotoxicidad por EFV hubo que retirar también la ETV por persistencia de la misma sintomatología (cefalea, insomnio, mareo). Dos pacientes a los que se cambió a ETV por hepatotoxicidad secundaria a nevirapina normalizaron las transaminasas tras el cambio.

Discusión

Los objetivos del TAR son conseguir una supresión máxima y prolongada de la carga viral para restablecer o conservar la función inmunológica. Sin embargo, alcanzar dichos puntos con el menor número de efectos secundarios es en ocasiones muy difícil, y la toxicidad es, hoy por hoy, una de las principales causas de cambio del TAR^{4,5}.

La ETV aporta una mayor barrera genética y un mejor perfil de toxicidad que los NAN de primera generación, lo que permite su utilización en un mayor número de escenarios^{6,7}. Así, en nuestra serie, basada en la vida real, mantuvo la supresión virológica en más del 75% de los pacientes después una mediana de seguimiento de 16 meses. Es más, fue un fármaco eficaz tanto en pacientes que usaban el fármaco por toxicidad o simplificación como en los que lo usaron como terapia de rescate. En los primeros se utilizó fundamentalmente asociada a Truvada® o Kivexa®, mientras que en enfermos en fracaso virológico se utilizaron múltiples combinaciones, algunas de ellas libres de análogos, como la asociación con DRV/r y RAL. Esta pauta, cuya eficacia se comprobó en el estudio TRIO⁸, fue utilizada en el 8% de los casos y no hubo ningún fracaso virológico.

Tras los escasos fracasos virológicos no aparecieron nuevas mutaciones de resistencia, excepto en un paciente que desarrolló

resistencia a RAL, lo que no limita nuevas opciones terapéuticas con NAN. La tolerancia, tal como sucede en otros estudios^{9,10}, fue buena y solo se retiró por toxicidad en menos del 10% de los pacientes.

En resumen, en nuestro estudio, aunque con las limitaciones inherentes a no ser prospectivo ni comparativo, se describe la evolución de un amplio número de pacientes tratados con ETV en la práctica clínica diaria, siendo la toxicidad y el fracaso virológico los motivos más frecuentes para su administración. Se observa, además, que las combinaciones que asocian ETV son seguras y eficaces en un amplio grupo de pacientes pretratados independientemente de la pauta utilizada, y que en los que tienen limitadas opciones terapéuticas, utilizada sin análogos y en biterapia puede ser una alternativa eficaz y durable.

Conflicto de intereses

Las Dras. M. Eulalia Valencia, Victoria Moreno y Luz Martín Carbonero declaran haber recibido financiación por su participación en conferencias y en reuniones de asesoría por parte de los siguientes laboratorios: Abbott, Boehringer, Bristol, Jansen, Gilead y ViiV.

Bibliografía

1. Johnston KM, Levy AR, Lima VD, Hogg RS, Tyndall MW, Gustafson P, et al. Expanding access to HAART: A cost-effective approach for treating and preventing HIV. *AIDS*. 2010;24:1929–35.
2. Blasco AJ, Arribas JR, Clotet B, Domingo P, González-García J, López-Bernaldo JC, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA para el tratamiento antirretroviral inicial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:721–30.
3. Deeks ED, Keating GM. Etravirine. *Drugs*. 2008;66:2357–72.
4. The HIV-CAUSAL collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24:123–37.
5. Domingo P, Lozano F. Manejo de la toxicidad por fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:535–44.
6. Andries K, Azijn H, Thielemans T, Ludovici D, Kukla M, Heeres J, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type-1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4680–6.
7. Fulco PP, McNicholl IR. Etravirine and rilpivirine: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with activity against human immunodeficiency virus type 1 strains resistant to previous nonnucleoside agents. *Pharmacotherapy*. 2009;29:281–94.
8. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al., the ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with Raltegravir plus Etravirine and Darunavir/Ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: Results of the ANRS 139 TRIO Trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1441–9.
9. Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W, Garvey L, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS*. 2011;25:65–71.
10. Towner W, Lalezari J, Sension MG, Wohlfeiler M, Gathe J, Appelbaum JS, et al. Efficacy, safety and tolerability of etravirine with and without darunavir/ritonavir or raltegravir in treatment-experienced patients: Analysis of the etravirine early access program in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:614–8.