



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



## Etravirina en primeras líneas de tratamiento

Piedad Arazo Garcés<sup>a,\*</sup> y Esther Valero Tena<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
VIH  
Etravirina  
Resistencias VIH  
Tolerabilidad  
Metadona

Etravirina (ETR) es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN), con potente y amplia actividad in vitro frente al virus de la inmunodeficiencia humana 1 y a virus con resistencias a ITINAN, lo que permite el uso secuencial de esta familia. La potencia, eficacia y seguridad están demostradas en pacientes multitratados, pero se dispone de pocos datos en primeras líneas de tratamiento antirretroviral (TAR), sin estar definido su papel en fases iniciales.

La presencia de resistencias a ITINAN primarias y adquiridas durante la primera línea de tratamiento es cada vez más frecuente. Gracias a su barrera genética y eficacia, ETR puede formar parte de un segundo régimen de TAR en pacientes que han fallado en un primer régimen.

En fases iniciales, los efectos adversos siguen siendo el motivo principal por el que se modifica el TAR. ETR se ha mostrado segura y con buena tolerabilidad. No presenta efectos adversos en el sistema nervioso central y tiene un buen perfil hepático, lipídico y gastrointestinal. El efecto adverso más frecuente es el exantema, efecto adverso común al resto de ITINAN. Su buen perfil de tolerabilidad lo convierte en un fármaco que se debe considerar en la configuración de un nuevo tratamiento en cambios por tolerabilidad.

Las características de ETR, posibilidad de administración 1 vez al día, posibilidad de administrar disuelta en agua y no interacción con metadona, hacen que sea un fármaco especialmente atractivo en primeras líneas de tratamiento y en pacientes a los que se les ha atribuido mala adherencia, como son los usuarios de drogas por vía parenteral en tratamiento con metadona.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Etravirine in first-line therapy

### ABSTRACT

**Keywords:**  
HIV  
Etravirine  
Resistances HIV  
Tolerability  
Methadone

Etravirine (ETR) is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) with a potent and broad in vitro spectrum of activity against HIV-1 and viruses with NNRTI resistances, allowing sequential use of drugs of this family. The potency, efficacy and safety of etravirine have been demonstrated in multi-treated patients, but few data are available on first-line antiretroviral therapy (ART) and the role of this drug in initial treatment phases has not been defined.

The presence of primary NNRTI resistances and those acquired during first-line therapy is increasingly frequent. Due to its genetic barrier and efficacy, ETR can form part of a second-line ART regimen in patients with failure to a first-line regimen.

In the initial phases, adverse effects continue to be the main reason for modifying ART. ETR has demonstrated safety and tolerability, with no central nervous system adverse effects and a good liver, lipid and gastrointestinal safety profile. As with the other NNRTIs, the most common adverse effect is rash. Because of ETR good tolerability profile, this drug can be considered when a new treatment is required due to adverse effects.

Because of the characteristics of ETR the possibility of once-daily administration and dissolution in water, as well as the absence of drug-drug interactions with methadone this drug is especially attractive as a first-line therapy and in patients with poor adherence, such as intravenous drug users receiving methadone treatment.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [parazo@salud.aragon.es](mailto:parazo@salud.aragon.es) (P. Arazo Garcés).

## Introducción

La incorporación del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ha supuesto un descenso significativo de la morbimortalidad asociada a este virus<sup>1,2</sup>. El inicio tuvo lugar con la llegada de los primeros inhibidores de la proteasa (IP) en 1996, pero la complejidad de las pautas de administración, el elevado número de comprimidos y los efectos secundarios afectó a la tolerabilidad y al cumplimiento terapéutico. La introducción de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) en 1998 proporcionó pautas más sencillas y con mejor tolerabilidad. Gracias al mayor conocimiento del ciclo de replicación viral, hoy hay 5 dianas para actuar frente al VIH y el arsenal terapéutico se ha ampliado a 20 fármacos antirretrovirales (FARV).

Todos estos avances se han traducido en una mejora sustancial en las tasas de supresión virológica y en el incremento del recuento de los linfocitos CD4. Al comienzo de la era de la terapia antirretroviral combinada, las tasas de supresión virológica para los regímenes de tratamiento en pacientes *naïve* eran del 50 al 60% pasando con los actuales a cifras en torno al 80%. Esta tendencia de eficacia también se observa en el régimen de segunda línea, según los datos de la cohorte NA-ACCORD que incluye 30.768 infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral (TAR), la incidencia del segundo fallo virológico disminuyó de 113,6/100 pacientes/año en la era pre-TARGA al 15,1/100 pacientes/año en los últimos años<sup>4</sup>.

No obstante, en la actualidad, aún hay retos en el tratamiento del paciente infectado por VIH, como la tolerabilidad de los tratamientos, los efectos secundarios a medio-largo plazo, las comorbilidades y el desarrollo de resistencias principalmente a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y a los ITINAN.

En consecuencia, la aparición de nuevas familias y el desarrollo de una segunda generación de antirretrovirales con actividad frente a virus resistentes y elevada barrera genética, era una necesidad clínica importante. Etravirina (ETR) es un ITINAN de segunda generación con una potente y amplia actividad *in vitro* frente al VIH-1, incluso frente a los virus con mutaciones asociadas a resistencias a ITINAN, lo que permite el uso secuencial de esta familia y ha cubierto un vacío esencial en nuestro arsenal terapéutico<sup>5</sup>.

ETR aporta una nueva expectativa en el TAR con la familia de los ITINAN. Su papel en los pacientes que han fracasado con terapias previas es conocido<sup>6,7</sup>, pero se dispone de pocos datos en primeras líneas de tratamiento, sin estar del todo definido su papel en fases iniciales del TAR. En este capítulo se analizará la posible administración de ETR en situaciones precoces, como fallo virológico de primera línea del TAR por presencia de resistencias, sustitución del ITINAN o del IP por problemas de tolerabilidad o bien su administración en pacientes consumidores de drogas con problemas de adherencia y en tratamiento con metadona; todo basado en los datos publicados sobre su barrera genética, potencia, eficacia y tolerabilidad.

## Etravirina tras fracaso virológico de primera línea del tratamiento antirretroviral

El objetivo de la terapia antirretroviral es reducir y mantener la carga viral plasmática (CVP) < 50 copias/ml.

Se define fracaso virológico cuando CVP es detectable a las 24 semanas de TAR, o si tras alcanzar una CVP indetectable (< 50 copias/ml), ésta vuelve a ser detectable en 2 determinaciones consecutivas<sup>8,9</sup>.

Los factores que determinan fracaso del TAR pueden ser debidos al paciente, por mala adherencia a los fármacos, y al virus. Entre los factores que dependen del VIH, el más importante es la resistencia a los FARV que resulta de la interacción entre la capacidad replicativa y diversidad del virus, y la presión farmacológica en el contexto

de una mala adherencia al tratamiento. También puede ser debido a resistencias primarias adquiridas en el momento de la infección aguda.

### Prevalencia y repercusión de las resistencias en el primer fallo virológico

La presencia de resistencias primarias a los FARV es variable según área o población de pacientes estudiados y método empleado. En un estudio prospectivo, llevado a cabo en Nueva York por Shet et al<sup>10</sup>, se examinó la prevalencia de las resistencias transmitidas entre 1995 y 2004 en una cohorte de 361 pacientes con infección aguda o reciente por VIH-1. Se observó un 13,2% de resistencias primarias en el período 1995-1998 y un 24,1% entre 2003-2004. Las investigaciones del CDC en 3.130 pacientes con infección reciente, entre 2003 y 2006, mostraron que la frecuencia de resistencia se aproximaba al 10% para los ITINAN, al 7% para los IP y al 3% para ITIAN<sup>11</sup>.

En nuestro medio, se estima que entre el 9 y el 12% de las infecciones recientes por VIH tienen mutaciones de resistencia, manteniéndose estable en los últimos años<sup>12,13</sup>; sin embargo, en la población inmigrante pueden llegar hasta en el 13,58% con un 11,1% de mutaciones a ITINAN<sup>14</sup>.

La presencia de resistencias primarias compromete la eficacia de los tratamientos de primera línea<sup>13</sup>; así, en varios estudios se han asociado resultados más pobres de eficacia virológica con la presencia de mutaciones que confieren resistencia a ITIAN o ITINAN<sup>15</sup>. En el estudio ACTG A5905 la presencia de resistencias a ITINAN se asociaba con mayor riesgo de fracaso virológico (*odds ratio*: 2,27; intervalo de confianza del 95%, 1,15-4,49; *p* = 0,018) en comparación con los pacientes que fracasaron sin presencia de resistencia transmitida a ITINAN<sup>16</sup>.

Otro motivo de fracaso virológico es la aparición de resistencias durante el TAR, los ITIAN e ITINAN tienen baja barrera genética en comparación con los IP potenciados con ritonavir (IP/r). En una revisión reciente de 20 ensayos clínicos que incluían a 7.970 pacientes se demostró que tras el fallo de primera línea de TAR la resistencia genotípica a ITINAN fue del 53, frente al 0,9% tras el fallo con IP/r (*p* < 0,001). El análisis también demuestra que la resistencia a ITIAN fue más frecuente en los fracasos de los regímenes basados en ITINAN que en los de IP/r; así, la mutación M184V se detectó en el 35 y el 21%, respectivamente (*p* < 0,001)<sup>17</sup>.

Efavirenz (EFV) y nevirapina presentan una barrera genética baja frente al desarrollo de resistencias, de modo que una mutación en la transcriptasa inversa es capaz de conferir reducciones pronunciadas de la sensibilidad a estos fármacos y resistencia cruzada a otros fármacos del grupo<sup>18</sup>, lo que limita el uso de esta familia en una segunda línea de tratamiento; sin embargo, el uso de ETR hace posible su utilización tras fracasos previos a ITINAN de primera generación. En los estudios DUET-1<sup>6</sup> y DUET-2<sup>7</sup>, se constató que un total de 17 mutaciones basales tenía un papel en la pérdida de sensibilidad paulatina a ETR. Estas mutaciones fueron: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/T, V179F, Y181C/I/V, G190A/S y M230L. En particular, la presencia basal de K103N, una mutación asociada con frecuencia a resistencia a ITINAN, no pareció modificar la respuesta virológica a ETR; en general, el 69% de estos pacientes logró una respuesta virológica con el tratamiento con ETR<sup>19</sup>, incluso hay autores que han asociado la presencia de la mutación K103N como factor predictivo de mejor respuesta virológica de ETR<sup>20</sup>.

Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que ETR es eficaz en pacientes infectados por subtipos VIH-1 no-B; en un análisis de los estudios DUET a 96 semanas, en el que se observa que la terapia que incluía ETR en los pacientes con VIH subtipo B se obtenía la indetectabilidad (CVP < 50 copias/ml) en el 57 frente al 36% de la rama placebo (*p* < 0,0001) y en los infectados por subtipos no-B en el 68 y el 35%, respectivamente (*p* = 0,0045)<sup>21</sup>, esta característica es muy im-

portante; en nuestro medio cada vez son más frecuentes los pacientes infectados por subtipos no-B los cuales se han asociado con diferentes patrones de mutaciones que influyen en la susceptibilidad de los FARV con riesgo de fracaso terapéutico B<sup>22</sup>.

### ¿Cómo diseñar un segundo tratamiento antirretroviral?

Después del fracaso virológico de un primer TAR el objetivo es lograr de nuevo la indetectabilidad de la CVP<sup>8,9</sup>; el cambio de tratamiento debe ser precoz para evitar el acúmulo de resistencias y poder secuenciar FARV, incluso dentro de la misma familia, guiándose siempre por la tolerabilidad de la terapia anterior y la realización de una prueba de resistencia genotípica o fenotípica y así optimizar el nuevo tratamiento. Con los antirretrovirales disponibles resulta sencillo diseñar un nuevo tratamiento; sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la eficacia de diferentes combinaciones en tratamientos de segunda línea son escasos. Recientemente, el Grupo Colaborador Cochrane concluyó que no había pruebas suficientes para evaluar las terapias de segunda línea en pacientes con fallo a regímenes con ITINAN<sup>23</sup>.

Hay acuerdo en las recomendaciones de consenso que la segunda línea debe incluir 2, o mejor 3, fármacos plenamente activos y se contará con otros fármacos ya utilizados pero que conserven actividad y sean bien tolerados<sup>8,9</sup>.

Aunque hay tendencia a utilizar ITIAN en el rescate precoz, éstos se indicarán si hay sensibilidad plena en el estudio de resistencias. La presencia de la mutación M184V se ha relacionado con reducción de la capacidad replicativa del VIH así como con aumento de la susceptibilidad a zidovudina, estavudina y tenofovir<sup>17,24,25</sup>. En ausencia de mutaciones específicas a tenofovir y en presencia de M184V, puede ser razonable continuar con tenofovir/emtricitabina como un componente del TAR de segunda línea. En este nuevo régimen también es posible la inclusión de ETR o raltegravir o maraviroc; los resultados con estos FARV pueden ser extrapolados a pacientes con fracaso de un primer ITINAN o IP/r.

Cuando el fracaso de primera línea es desde un régimen con 2 ITIAN y 1 ITINAN, una pauta con 2 ITIAN activo, y un IP/r puede resultar eficaz.

El potencial uso de ETR oral en el tratamiento de la infección por el VIH-1 se ha confirmado en varios ensayos en fases IIa y IIb en pacientes infectados por el VIH-1 que no habían recibido TAR, presentaban resistencia a ITINAN, y resistencia a IP<sup>26-28</sup>.

El estudio TMC 125-C208 fue un estudio en fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la farmacocinética de ETR en 19 pacientes infectados por el VIH-1 que no habían recibido TAR previamente. Los participantes recibieron 900 mg de ETR al día (formulación TF002) o un placebo en monoterapia durante 7 días. Se consiguió un descenso medio en el ARN plasmático del VIH-1 con respecto al valor basal de 1,99 log<sub>10</sub> copias/ml y 0,06 log<sub>10</sub> copias/ml después de 7 días en los grupos ETR y placebo, respectivamente ( $p < 0,001$ )<sup>26</sup>.

Los estudios DUET-1 y DUET-2 fueron 2 estudios multinacionales aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en fase III y con grupos paralelos en los que se evaluaron la eficacia a largo plazo y la seguridad de ETR en pacientes infectados por el VIH-1 en fracaso virológico que ya habían recibido tratamiento previamente, con 3 o más mutaciones a IP y 1 o más a ITINAN<sup>6,7</sup>. En conjunto, se aleatorizaron 612 pacientes en el estudio DUET-1 y 591 en el DUET-2 en una proporción 1:1 para recibir ETR 200 mg 2 veces al día o placebo. Además, todos los pacientes recibieron darunavir (DRV)/r y un ITIAN seleccionado por el investigador. En la semana 24 el grupo de ETR alcanzó una CVP < 50 copias/ml del 56% en el estudio DUET-1 y del 62% en el DUET-2 ( $p < 0,01$ ), frente al 39 y 44% en los grupos del placebo ( $p < 0,001$ ). En la semana 96 en el análisis conjunto se mantiene la indetectabilidad en el 57% de los pacientes del brazo de ETR frente al 36% del placebo ( $p < 0,0001$ )<sup>21</sup>.

Se observó que los pacientes de la rama de ETR alcanzaron respuestas superiores a las de placebo, con independencia del número de antirretrovirales activos en la terapia optimizada y continuaban siendo buenas a pesar de las cargas virales altas en la situación basal<sup>29</sup>. Asimismo, se observó que en el grupo de pacientes en los que había 2 o más FARV activos en el tratamiento optimizado la respuesta virológica a las 48 semanas se consiguió en el 78% de los pacientes de la rama de ETR y en el 67% de los asignados a la rama placebo ( $p < 0,0022$ ). Cuando en el tratamiento optimizado sólo había un fármaco activo la respuesta fue del 63 y el 32%, respectivamente ( $p < 0,0001$ ) y si sólo ETR y DRV/r eran plenamente activos se obtenía indetectabilidad en el 71% de los pacientes<sup>30</sup>, es decir, una respuesta óptima con DRV/r y ETR en pacientes previamente tratados (fig. 1).

En los primeros estudios con ETR ya se evidenció su potencia en la reducción de la carga viral en monoterapia<sup>26</sup>. Analizando los datos de los estudios DUET se puede observar la eficacia de ETR en monoterapia encubierta; en los pacientes que no tenían ningún fármaco activo en el tratamiento optimizado a las 48 semanas la indetectabilidad se consiguió en el 46 frente al 6% de la rama placebo ( $p < 0,0001$ ) y cuando ETR conservaba toda su actividad en el 56 y 8%, respectivamente ( $p < 0,0001$ )<sup>31</sup>; en la semana 96 estos porcentajes fueron prácticamente superponibles, lo que refleja la durabilidad de la eficacia de ETR<sup>31</sup> (figs. 1 y 2).

En los estudios DUET se demuestra una eficacia virológica superior al grupo control independientemente del uso previo de EFV o NVP. En estudios de prevalencia de resistencias en pacientes con fallo en primera línea basada en ITINAN, ETR mantiene sensibilidad plena en el 69% e intermedia en el 25%, por lo que es posible utilizarla con 2 ITIAN sensibles en un segundo régimen de TAR<sup>31</sup>.

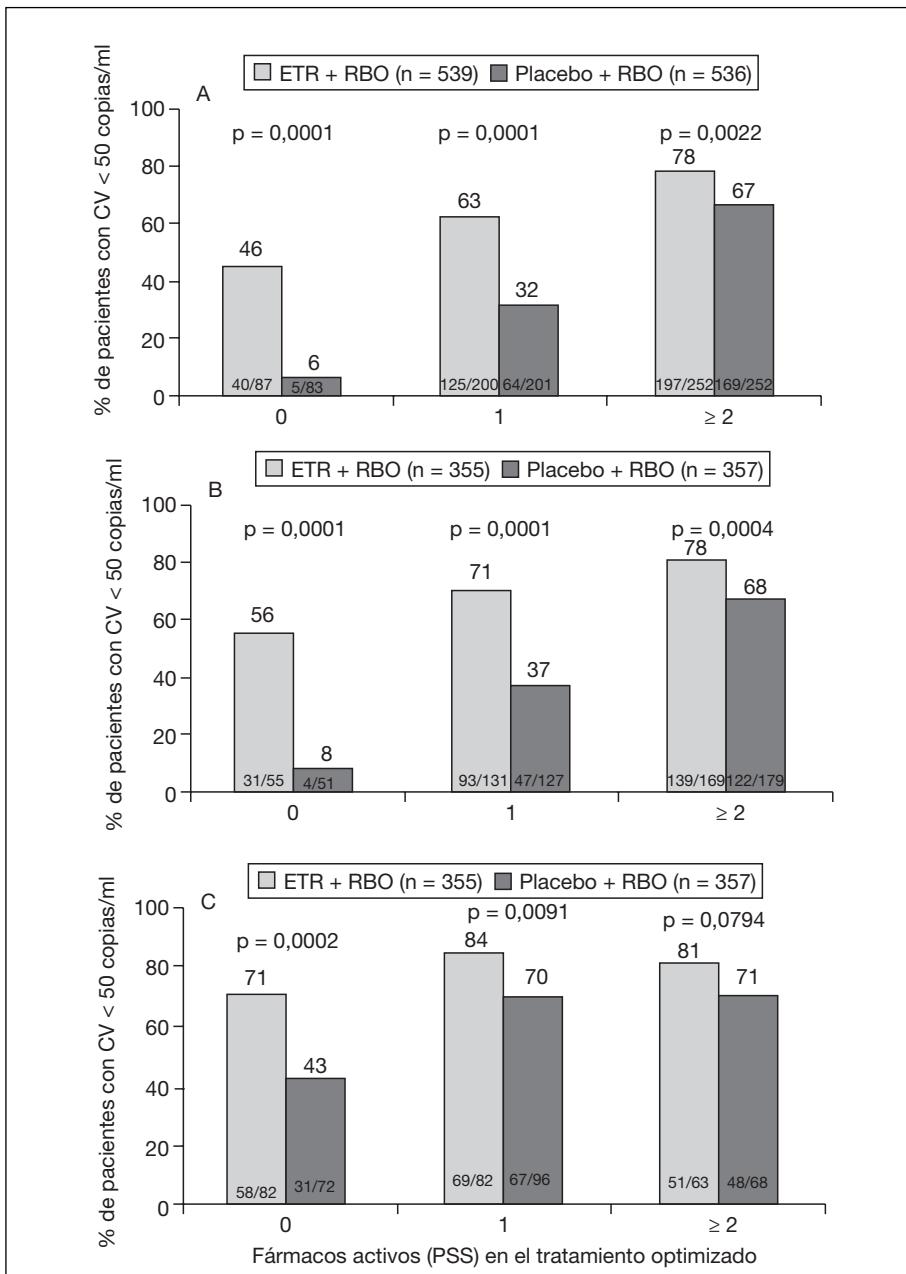
Recientemente, se han comunicado factores asociados con respuesta virológica a ETR en pacientes con experiencia en ITINAN; se trata de un estudio de 243 pacientes en fracaso virológico que recibieron ETR durante al menos 3 meses. Se alcanzó indetectabilidad del ARN del VIH en el 81,9% de los pacientes, el número de nuevos fármacos (DRV, raltegravir o enfuvirtide) se asoció a mejor respuesta, los pacientes con toma previa de EFV respondían mejor que los que habían recibido NVP (el 91 frente al 77%;  $p = 0,03$ ), la presencia de IP/r no estaba relacionada con mayor proporción de indetectabilidad (sugiriendo que la clave para el éxito son los fármacos activos acompañantes) y la presencia de la mutación K103N se asoció a un impacto positivo en la respuesta virológica con ETR<sup>20</sup>.

Así pues, se dispone de evidencias que confirman la potencia, eficacia y durabilidad de un TAR que incluye ETR; por ello, una segunda línea de tratamiento en un paciente con fracaso previo a ITINAN se puede configurar con ETR junto a otros FARV activos de la familia de ITIAN, de IP/r, inhibidor de integrasa o un inhibidor de la entrada, todo en función de la situación específica de cada paciente.

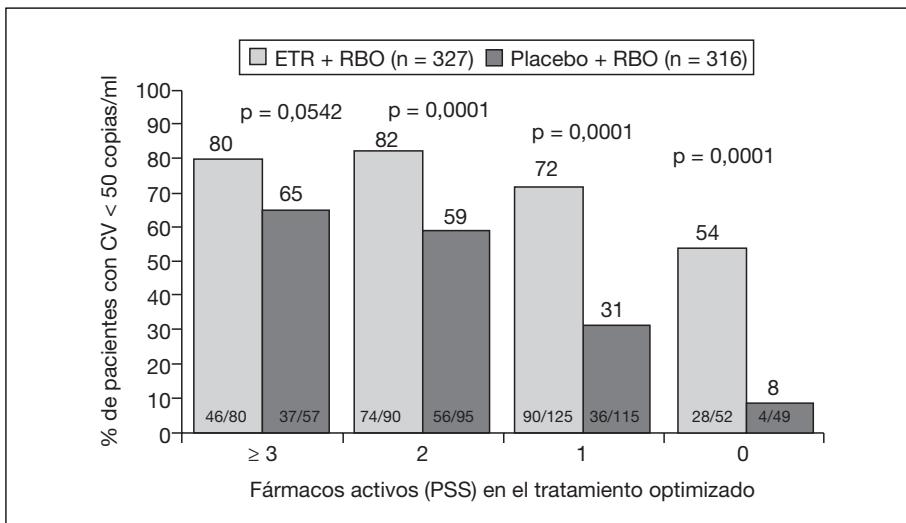
En pacientes *naïve* a ITINAN que han fallado a un régimen de primera línea basada en IP/r, las resistencias a ITIAN suelen ser limitadas y las tasas de mutaciones al IP dependerán de la duración en que se ha mantenido el fallo virológico. En esta situación se indicarán también 2, y preferiblemente 3, fármacos activos<sup>8,9</sup>. Según las características individuales del paciente, se puede optar como tercer fármaco por un ITINAN, entre los que se puede incluir ETR no sólo por los argumentos de eficacia ya referidos, sino por las características de seguridad que se comentarán posteriormente. También la elección de un IP/r puede ser correcta, sobre todo si el cambio es a un IP/r de mayor potencia, como DRV/r, ya que se demostró en el estudio TITAN<sup>32</sup> superior a lopinavir (LPV)/r en rescate precoz (tabla 1)<sup>33</sup>.

### Etravirina en pacientes con problemas de tolerabilidad al tratamiento antirretroviral

Si bien en la actualidad los fracasos virológicos son menores que en la década pasada, los efectos adversos son una de las principales causas que obligan a modificar el TAR. A partir de su generalización



**Figura 1.** Eficacia de etravirina (ETR) en los estudios DUET (48 semanas) según sensibilidad del tratamiento optimizado. A) Todos los pacientes. B) Respuesta con ETR plenamente activa (*fold change* [FC] ≤ 3). C) Respuesta con ETR activa (FC ≤ 3) y darunavir/r plenamente activo (FC de darunavir ≤ 10). CV: carga viral; RBO: régimen de base optimizado. Modificada de Di Perri et al<sup>30</sup>.



**Figura 2.** Eficacia de etravirina (ETR) en los estudios DUET (96 semanas) según sensibilidad del tratamiento optimizado ETR plenamente activa (*fold change* [FC] ≤ 3). CV: carga viral; RBO: régimen de base optimizado. Modificada de Mills et al<sup>21</sup>.

**Tabla 1**

Régimen recomendado y alternativa tras un fallo primera línea de tratamiento antirretroviral (TAR)

Segunda línea de TAR	Régimen recomendado
Fallo de ITINAN	IP/r + TDF/FTC o alternativa <sup>a</sup> ± RAL o MRV
Alternativa	ETR + TDF/FTC o alternativa <sup>a</sup> ± DRV/r, RAL o MRV
Fallo desde IP/r	Nuevo IP/r <sup>b</sup> + TDF/FTC o alternativa <sup>a</sup> ± RAL o MRV
Alternativa	EFV o ETR + TDF/FTC o alternativa <sup>a</sup> ± DRV/r, RAL o MRV

DRV/r: darunavir/ritonavir; EFV: efavirenz; ETR: etravirina; IP/r: inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir; ITINAN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; MRV: maraviroc; RAL: raltegravir; TDF/FTC: tenofovir/emtricitabina.

<sup>a</sup>Régimen alternativo según genotipo, tolerancia, interacciones o considerar régimen sin análogos de nucleósidos si las resistencias son múltiples.

<sup>b</sup>Elección del IP/r según genotipo, fácil dosificación; considerar incluir lopinavir/r, darunavir/r, tipranavir/r.

Modificada de Eron et al<sup>33</sup>.

en la práctica clínica, se ha detallado un espectro cada vez mayor de efectos secundarios, así como una elevada incidencia de éstos, habiéndose estimado que hasta el 70% de los pacientes que reciben TAR experimenta efectos adversos clínicos y que en el 9% de los pacientes estos efectos se pueden clasificar como graves<sup>34</sup>.

Aunque los TAR más recientes son significativamente menos propensos a ser cambiados por efectos adversos, la toxicidad sigue siendo la razón más común que obliga al cambio de la primera línea de tratamiento. Hart et al<sup>35</sup> observan que más del 50% de los pacientes cambian el TAR por toxicidad, aproximadamente un tercio de los cambios se realiza entre los 3 y 12 meses, y sólo un 8% mantiene la misma terapia más de 5 años.

Aunque estos efectos secundarios rara vez suponen un compromiso vital, sí producen una merma en la calidad de vida, lo cual, teniendo en cuenta la necesidad de tener que administrar TAR indefinidamente, hace que la presencia de los efectos adversos repercuta en un mal cumplimiento de éste.

La hepatotoxicidad junto al exantema son los efectos adversos específicos más importantes de los ITINAN. Los IP/r que se usan actualmente y los FARV de otras familias tienen unas tasas de hepatotoxicidad más reducidas. Los efectos adversos asociados a EFV y NVP son de intensidad leve a moderada; sin embargo, se han descrito, aunque con baja frecuencia, que ambos pueden producir efectos potencialmente graves. Además, EFV se asocia con trastornos neuropsiquiátricos<sup>36</sup>.

En un estudio prospectivo en que se comparó la tolerabilidad de un régimen antirretroviral que incluía EFV (287 pacientes) o NVP (258 pacientes), las tasas de los efectos adversos fueron similares en ambos brazos y determinaron la discontinuación en el 11,5 y 12%, respectivamente, siendo diferentes los acontecimientos. Con EFV se observaron alteraciones del sistema nervioso central (SNC), alteraciones metabólicas, posible ginecomastia, alteraciones del páncreas y de laboratorio, mientras que con NVP los acontecimientos relacionados fueron exantema y aumento de la hepatotoxicidad<sup>37</sup>.

En el estudio 2NN<sup>37</sup>, en el que se incluyó a 1.216 pacientes naïve, se compararon 4 ramas: NVP 1 o 2 veces al día, EFV y NVP junto con EFV, las 3 primeras con estavudina y lamivudina. La proporción de pacientes que suspendieron la pauta por eventos adversos o relacionados con el VIH fue menor con EFV (15,8%) que con NVP 2 veces al día (21,5%). Se observó que NVP 1 vez al día se asoció a hepatotoxicidad en el 13,6% de los pacientes, frente al 8,3% si se administraba 2 veces al día y en el 4,5% en los pacientes con EFV ( $p < 0,0001$  NVP frente a EFV) sin diferencias en los eventos adversos hepáticos sintomáticos. EFV se asoció con mayor frecuencia a toxicidad del SNC y no hubo diferencias en la aparición de exantema cutáneo grado 3/4, aunque la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por este evento fue mayor en los pacientes con NVP.

El exantema es el principal efecto adverso asociado a la clase de los ITINAN, puede aparecer una leve erupción cutánea cuando se inicia cualquier ITINAN y, por lo tanto, en la clínica habitual nos pode-

mos encontrar con pacientes en terapia con ITINAN que presentan este acontecimiento adverso; se valorará su intensidad y síntomas acompañantes para modificar o no el TAR. Si se considera indicado el cambio de tratamiento se puede sustituir el ITINAN por un IP/r, si bien se puede considerar ETR. Aunque la aparición de exantema en los estudios DUET fue del 19% con ETR frente al 11% de la rama placebo, sólo el 1% fue de grado 3 y no se observaron episodios de grado 4, siendo causa de abandono en el 2% de los pacientes. El exantema no se relacionó con el recuento basal de linfocitos CD4 y no se observó relación alguna con exantema previo por ITINAN. Los exantemas fueron de tipo eritematoso o maculopapular, y se resolvieron con tratamiento continuo durante 12-15 días<sup>6,7</sup>.

Los efectos adversos hepáticos también son un efecto de clase de los ITINAN, con una incidencia variable. Se ha asociado a mayor riesgo de hepatotoxicidad la coinfección por el virus de hepatitis B (VHB) o C (VHC), el sexo y, en el caso de NVP, los valores basales de linfocitos CD4<sup>8,9,37</sup>.

Los mejores datos de seguridad hepática de ETR proceden de los resultados obtenidos tras 48 semanas en los estudios DUET. ETR se puede considerar segura, los acontecimientos adversos grado 3/4 fueron bajos tanto en la rama de ETR como en la de placebo (el 3,8 frente al 3,1%), siendo motivo de interrupción en menos del 1% de los pacientes<sup>38</sup> a lo largo del estudio y hasta la semana 96 los valores medios de ALT y AST fueron superponibles en ambos brazos sin superar en los pacientes que tomaron ETR los valores medios basales<sup>39</sup>.

Además, se dispone de información de eficacia y seguridad de ETR en pacientes coinfectados por el VHB o VHC. En un subanálisis de los estudios DUET se compara la eficacia y seguridad de los pacientes coinfectados que estaban incluidos en cada uno de los brazos con los no coinfectados. En total se incluyó a 72 pacientes con coinfección en el brazo de ETR y 68 en el de placebo. A las 48 semanas se observó que la coinfección no influyó en la respuesta virológica, los efectos adversos hepáticos grado 3/4 en pacientes coinfectados fueron del 7% en ambas ramas y del 2% en los que no presentaban coinfección, y aunque la elevación de ALT/AST fue más frecuente en pacientes coinfectados en el grupo de ETR, la diferencia con la de placebo fue pequeña, siendo los valores medios de las enzimas hepáticas estable a lo largo de 48 semanas sin superar los basales; el tratamiento se interrumpió por toxicidad hepática en el 1% de los pacientes coinfectados que tomaron ETR y en el 3% del brazo control<sup>40</sup>.

Los efectos neuropsiquiátricos son frecuentes con el uso de EFV, se han descrito hasta en el 52% de los pacientes; los más frecuentes son vértigo (10%), dificultad para la concentración (10%), cefalea (7%), insomnio (7%), sueños anormales (4%) e irritabilidad o ansiedad (4%), con menor frecuencia puede aparecer conducta inapropiada o apatía, depresión aguda o ideas de suicidio; éstos se han descrito preferentemente en pacientes con historia previa de trastornos psiquiátricos o abuso de drogas<sup>41,42</sup>. Aparecen con las primeras dosis y, generalmente, se resuelven en las 2-4 semanas siguientes aunque hay estudios que demuestran toxicidad neuropsiquiátrica a largo plazo con el uso de EFV. En el estudio de Fumaz et al<sup>43</sup>, en el que se valoró a 120 pacientes con un seguimiento mínimo de 1 año en TAR que incluía EFV o IP, se demostró que la presencia de mareos, tristeza, cambio de humor, irritabilidad, alteración de la concentración o sueños anormales fue más frecuentes en los pacientes que recibían EFV frente a los de IP ( $p < 0,005$ ). En el estudio NEFA se observan también más abandonos del tratamiento con EFV entre el primer y tercer año por la presencia de síntomas neuropsiquiátricos<sup>44</sup>.

Se han comunicado factores asociados con un aumento de la incidencia de efectos neuropsiquiátricos relacionados con EFV como historia de inyección de drogas, historia psiquiátrica y administración de la medicación psiquiátrica<sup>45</sup>. Aunque una historia de enfermedad mental no es una contraindicación absoluta para el uso de EFV, sin embargo, antes de prescribir el medicamento se debe establecer el riesgo y durante las primeras semanas los pacientes deben ser mo-

nitorizados para evaluar la evolución de síntomas neuropsiquiátricos.

De nuevo, los estudios DUET aportan información de la seguridad de ETR también en el área neuropsiquiátrica. A las 48 semanas la presencia de síntomas neurológicos o psiquiátricos fueron menores en los pacientes con ETR que en los controles. Es importante mencionar que en estado basal había historia previa de síntomas psiquiátricos en el 46% de los pacientes del brazo de ETR y en el 44% de los de placebo. En este subgrupo de pacientes se pudo comprobar que la administración de ETR no incrementó el riesgo en pacientes con episodios psiquiátricos previos y no sucedieron episodios de alucinaciones, ideas suicidas o síntomas maníacos en los pacientes tratados con ETR, siendo escasos los pacientes que interrumpieron el tratamiento por problemas neuropsiquiátricos<sup>46</sup>.

Por lo tanto, si se presentan efectos adversos en el área neuropsiquiátrica es razonable que ETR pueda estar entre la elección de los FAVR posibles. Si sustituimos EFV por ETR, el tratamiento puede iniciarse justo después de suspender EFV. En un estudio realizado por Boffito et al se investigó en voluntarios sanos ( $n = 24$ ) cómo influía la administración previa de EFV durante 14 días sobre la farmacocinética de ETR administrada a la dosis de 400 mg al día en una toma o 200 mg cada 12 h (en un primer período se administraba ETR sola y en un segundo período se iniciada justo después de suspender EFV, ambos durante 2 semanas). Observaron que en todos los sujetos las concentraciones de EFV permanecían detectables 7 días después de haberse suspendido y el efecto inductor de EFV persistía de forma que el área bajo la curva (AUC) de ETR se reducía en ambas pautas aproximadamente un 30%, sin embargo, esta reducción no se considera que tenga importancia clínica<sup>47</sup>.

Las alteraciones metabólicas más frecuentes en los pacientes con infección por el VIH que reciben TAR son las dislipemias. Se caracterizan por el aumento de los valores plasmáticos de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y, sobre todo, triglicéridos. Aunque tradicionalmente se ha relacionado esta dislipemia con los IP, no todos ellos tienen el mismo impacto sobre los lípidos. Respecto a los IP, diversos ensayos clínicos han revelado que atazanavir y fosamprenavir sin potenciar tienen un mejor perfil lipídico; atazanavir/r, saquinavir/r y DRV/r presentan perfiles intermedios; mientras que fosamprenavir/r, LPV/r y tipranavir/r tienen perfiles más desfavorables, sobre todo en lo que respecta a los triglicéridos<sup>9</sup>.

EFV modifica el perfil lipídico en los pacientes infectados por el VIH, tiende a inducir un aumento del colesterol total, cLDL y triglicéridos; estos cambios son menores que los inducidos por IP<sup>48</sup> y mayores que con el uso de NVP<sup>37</sup>.

Con el desarrollo de dislipemia, además de recomendar al paciente dieta, ejercicio, abandono del hábito tabáquico, es frecuente la intervención farmacológica con estatinas o fibratos. Las estatinas pueden presentar interacción farmacológica con determinados anti-rretrovirales; así, atorvastatina está contraindicada con atazanavir y con el resto de IP ya que tienen interacción potencial, por lo que se debe realizar monitorización farmacológica o clínica en eficacia y toxicidad. La pravastatina no se metaboliza de forma significativa a través del CYP3A4, por lo que tiene menor riesgo de interacción con los IP en el metabolismo hepático que el resto de estatinas; sin embargo, se recomienda monitorizar la toxicidad de pravastatina cuando se utilice con IP, excepto con LPV/r, ya que la interacción no tiene relevancia clínica. Con DRV/r se recomienda emplear una dosis inicial baja y aumentar progresivamente hasta obtener la eficacia<sup>49</sup>. EFV disminuye un 43% la exposición a pravastatina y un 43% la de atorvastatina<sup>50</sup>, lo que reduce el efecto hipolipemiante de ambos; esto puede hacer aconsejable aumentar las dosis de estatinas, con el riesgo de aparición de efectos secundarios.

Con respecto a los lípidos, ETR es segura, los análisis de los estudios DUET sugieren que posee un efecto neutro o favorable<sup>40</sup> (fig. 3) y no se han observado interacciones con estatinas<sup>50</sup>. Por ello, ante un

paciente con alteraciones en el metabolismo de los lípidos, antes de administrar estatinas que incrementan el coste del tratamiento, pueden aumentar la toxicidad del tratamiento global del paciente, unido al riesgo de que el paciente no tenga una adherencia plena al hipolipemiantre, puede ser razonable plantearse sustituir el FAVR responsable de la dislipemia por ETR.

### Etravirina en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral

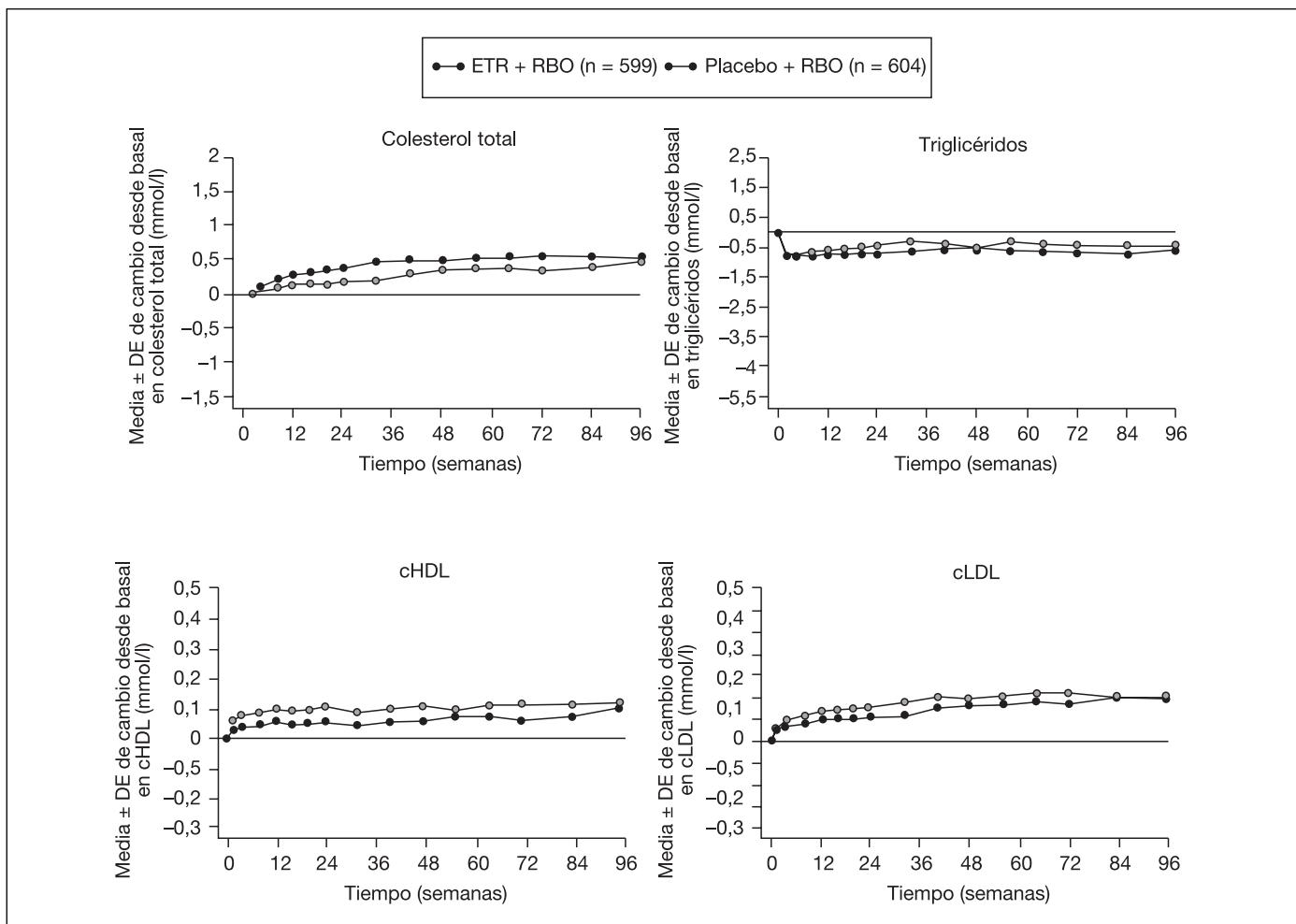
El uso de TAR en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) conlleva problemas adicionales que requieren un manejo individualizado. En general, se ha asociado al paciente UDVP con el acceso limitado al sistema sanitario, al retraso en la prescripción de TAR por parte de los médicos responsables, como consecuencia de la sospecha anticipada de una pobre adherencia. En el UDVP se han identificado factores relacionados con mala adherencia al tratamiento, como la mala relación médico-paciente, enfermedad mental, edad joven, bajo nivel educativo del paciente y falta de apoyo social<sup>51</sup>.

El control virológico depende de múltiples factores, pero la adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico; se ha comunicado que el consumo de drogas es un predictor independiente de peor resultado del TAR<sup>52,53</sup>. Sin embargo, en un estudio diseñado para valorar las tasas de supervivencia en pacientes con y sin antecedentes de consumo de drogas y que reciben TAR se concluyó que el uso de drogas inyectables no se asoció con una disminución de la supervivencia respecto a los no consumidores de drogas<sup>54</sup>.

Es bien conocida la influencia positiva de los programas destinados a conseguir el abandono del consumo de droga por vía intravenosa. Hay evidencias que demuestran el efecto beneficioso del tratamiento sustitutivo con metadona, el cual permite facilitar el acceso a un cuidado médico adecuado, refuerza la adherencia al TAR por mayor aceptación del tratamiento, consiguiendo una mejoría global de la progresión de la infección por VIH, aumentando así la supervivencia. En un estudio reciente se compara la eficacia del TAR en 4 circunstancias: pacientes UDVP con metadona en terapia directamente observada; pacientes UDVP con metadona sin terapia observada; pacientes UDVP sin metadona, y pacientes no UDVP. A los 6 meses se observó CVP < 400 copias/ml en el 74, 41, 50 y 60%, respectivamente, con significación estadística del primer grupo respecto al resto, a los 12 meses el grupo de los pacientes en tratamiento con TAR y metadona supervisado seguía siendo el grupo con mejor respuesta virológica, siendo también mayor el incremento medio de los linfocitos CD4<sup>55</sup>.

Está bien definido que para obtener mayor adherencia al TAR en los pacientes consumidores de drogas, la terapia directamente observada y la metadona son un elemento clave, pero es importante que la incorporación de TAR no altere la calidad de vida del paciente por la presencia del síndrome de abstinencia. Éste puede aparecer como consecuencia de las interacciones entre la metadona y los FAVR, principalmente con EFV y NVP<sup>50</sup>. Estas interacciones obligan al aumento de la dosis de metadona, lo que supone un impacto negativo para el paciente y riesgo del abandono del TAR.

ETR puede tener un papel muy importante en los pacientes UDVP que reciben metadona y precisan TAR, dado que no se han demostrado interacciones entre ambos fármacos. Schöler et al<sup>56</sup> estudiaron el efecto de ETR sobre la farmacocinética y farmacodinamia de metadona. Se valoró, en 16 pacientes VIH negativos en tratamiento estable con metadona, la incorporación de ETR 100 mg 2 veces al día durante 14 días, las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos de R y S-metadona. No se observaron síntomas de abstinencia ni fue necesario el ajuste de la dosis de la metadona, por lo que los autores concluyen que la administración concomitante de ETR y metadona es segura y bien tolerada, no presentando ETR ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona.



**Figura 3.** Cambios medios de los valores de lípidos en los estudios DUET a 96 semanas. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; RBO: régimen de base optimizado. Modificada de Campbell et al<sup>39</sup>.

Se han evaluado las preferencias de los pacientes en relación con el TAR y la gran mayoría prefiere 1 toma al día. La disponibilidad de FARV con larga vida media ha permitido que esta pauta sea cada vez más frecuente en los pacientes infectados por VIH. Esta forma de administración es paralela a un mayor grado de adherencia globalmente en todos los pacientes y más en los UDVP, en los que puede realizarse más fácilmente la terapia directamente observada de manera especial en medio penitenciario.

En estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos se observó que la exposición de la administración de ETR 400 mg/día en 1 toma es la misma que la obtenida por la administración de 200 mg 2 veces al día, si bien la concentración mínima ( $C_{min}$ ) fue un 25% más baja, la concentración máxima ( $C_{max}$ ) fue un 42-44% superior a la administración 2 veces al día<sup>57</sup>. Un estudio posterior demostró que 400 mg de ETR administrada 1 vez al día junto con tenofovir/emtricitabina proporciona en pacientes naïve similar AUC que ETR administrada en 1 o 2 dosis al día. También se vio que la  $C_{min}$  de ETR en 1 toma al día fue 50 veces mayor a la  $IC_{50}$  para la cepa salvaje del VIH y la incorporación de DRV/r a la dosis de 800/100 mg no modificaba la farmacocinética de ETR<sup>58</sup>.

Otra de las preferencias de los pacientes infectados por VIH en tratamiento es que la terapia sea con el menor número de pastillas posible. Un inconveniente de ETR, con la presentación actual, es que se requieren 4 comprimidos al día, pero tiene la ventaja de que puede de administrarse disuelta en agua, habiéndose demostrado que no hay cambios en la biodisponibilidad de ETR cuando se administra en

solución respecto a los comprimidos deglutiados; además, se disuelve rápidamente y la solución carece de sabor<sup>59</sup>.

Así pues, las características de ETR, posibilidad de administración 1 vez al día, posibilidad de administrar disuelta en agua y no interacción con metadona, hacen que sea un fármaco especialmente atractivo en primeras líneas de tratamiento y en pacientes a los que se les ha atribuido mala adherencia, como son los UDVP en tratamiento con metadona.

#### Conflictos de intereses

P. Arazo Garcés declara haber actuado como consultora y haber participado en actividades científicas que han contado con el patrocinio de Glaxo SmithKline, Bristol Myers Squibb, Abbott Laboratories, Janssen-Cilag, Pfizer, Merck Sharp and Dohme, Gilead Sciences, Roche Pharma y Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals.

E. Valero Tena declara no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet.* 2003;362:22-9.

3. Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:195-8.
4. Deeks S; the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of the IeDEA. Trends in second virologic failure and predictors of subsequent mortality among ART-experienced patients: North American experience. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: Boston, Massachusetts. February 3-6, 2008. Abstract 41.
5. Andries K, Azijn H, Thielemans T, Ludovici D, Kukla M, Heeres J, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4680-6.
6. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:29-38.
7. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:39-48.
8. US Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents [consultado 2-7-2008]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
9. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [consultado 17-7-2009]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org>
10. Shet A, Berry I, Mohri H, Mehndru S, Chung C, Kim A, et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:439-46.
11. Wheeler W, Mahle K, Bodnar U, Pieniazek D, Kline R, Hall I, et al; VS Variant, Atypical and Resistant HIV Surveillance (VARHS) Group. Antiretroviral drug-resistance mutations and subtypes in drug-naïve persons newly diagnosed with HIV-1 infection, US, March 2003 to October 2006. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, California. February 25-28, 2007. Poster 648.
12. De Mendoza C, Rodríguez C, Colomina J, Tuset C, García F, Eiros JM, et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1350-4.
13. SPREAD Programme. Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. *AIDS.* 2008;22:625-35.
14. Llenas-García J, Fiorante S, Julia Villar J, Maseda D, Delgado V, Hernando A, et al. Elevada frecuencia de resistencias primarias en pacientes inmigrantes con infección por el VIH en una unidad especializada en Madrid Programa de XIII Reunión de la SEIMC. Sevilla. Junio 2009. Resumen 142.
15. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: fall 2006. *Top HIV Med.* 2006;14:125-30.
16. Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaudo HJ, Marcial M, Meyer WA 3rd, Shikuma C, et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis.* 2008;197:867-70.
17. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type-1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2008;47:712-22.
18. Delaugerre C, Rohrbach R, Simon A, Mouroux M, Tricot C, Agher R, et al. Resistance profile and 21. Hang IQ, cross-resistance of HIV-1 among patients failing a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *J Med Virol.* 2001;65:445-8.
19. Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, Picchio G, Tambuyzer L, Cao Van K, et al. Impact of Baseline NNRTI Mutations on the Virological Response to TMC125 (Etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 Phase III Clinical Trials. Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference, Madrid. 2007 Oct 24-27. Poster P7.3/05.
20. Marcelin A, Flandre P, Descamps D, Morand-Joubert L, Charpentier C, Izopet J, and the ANRS AC11 resistance group. Factors associated with early virological response to etravirine in NNRTI experienced HIV-infected patients. CROI 2009. Abstract 645.
21. Mills A, Cahn P, Molina J, Nijss V, Vingerhoets J, Witek J. Etravirine demonstrates durable efficacy in treatment-experienced patients in the DUET trials: pooled 96-week results. Program and abstracts of the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa. 19-22 July 2009. Abstract MOPEB036.
22. Holguín A, Mulder M, Yebra G, López M, Soriano V. Increase of non-B subtypes and recombinants among newly diagnosed HIV-1 native Spaniards and immigrants in Spain. *Current HIV Research.* 2008;6:327-34.
23. Humphreys EH, Hernández LB, Rutherford GW. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy (Cochrane Review) [consultado 27-7-2009]. Disponible en: <http://www.thecochanelibrary.com>
24. Gianotti N, Tiberi S, Menzo S, Danise A, Boeri E, Galli L, et al. HIV-1 replication capacity and genotype changes in patients undergoing treatment interruption or lamivudine monotherapy. *J Med Virol.* 2008;80:201-8.
25. Ait-Khaled M, Stone C, Amphlett G, Clotet B, Staszewski S, Katlama C, et al. M184V is associated with a low incidence of thymidine analogue mutations and low phenotypic resistance to zidovudine and stavudine. *AIDS.* 2002;16:1686-9.
26. Gruzdev B, Rakhmanova A, Doubrovskaya E, Yakovlev A, Peeters M, Rinehart A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naïve, HIV-1 infected subjects. *AIDS.* 2003;17:2487-94.
27. Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, Yeni GP, Staszewski S, Arasteh K, et al. An open-label assessment of TMC 125 - a new, next-generation NNRTI, for 7 infection days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *HIV-1 infected.* *AIDS.* 2003;17:F49-54.
28. Cohen C, Steinhart C, Ward D, Ruane P, Vingerhoets J, Peeters M, et al. Efficacy and safety results at 48 weeks with the novel NNRTI, TMC125, and impact of baseline resistance on the virologic response in study results of TMC125-C223. Program and abstracts of the 16th International AIDS Conference. Toronto. 2006 Aug 13-18. Abstract TUPE0061.
29. Katlama C, Gatell JM, Molina JM, Peeters M, Vingerhoets J, Woodfall B. Pooled 24-week results of DUET-1 and -2: efficacy of TMC125 in treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference. Madrid. 2007. Abstract P7.3/16.
30. Di Perri G, Madruga J, Sathasivam K, Peeters M, Vingerhoets J, Corbett C, et al. The impact of background regimen on virologic response to etravirine: pooled 48-week analysis of DUET-1 and DUET-2. Program and abstracts of the XVII International AIDS Conference. México City, México. August 3-8 2008. Abstract TUPE0061.
31. Cordova E, Mingrone H, Porteiro N, Loiza E. Predicted susceptibility of etravirine in HIV patients experiencing virological failure secondary to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. Program and abstracts of the IAS. Cape Town, South Africa. 2009. Abstract MOPEB071.
32. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV infected patients in TITAN: a randomized controlled phase III trial. *Lancet.* 2007;370:49-58.
33. Eron J, Hicks C, Naglie G. Consequences of failure: outcomes and options after failure of the initial antiretroviral regimen. *Clinical Care Options HIV* [consultado 22-5-2009]. Disponible en: <http://www.clinicaloptions.com/hiv.aspx>
34. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2001;358:1322-7.
35. Hart E, Curtis H, Wilkins E, Johnson M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2007;8:186-91.
36. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet.* 2004;363:1253-63.
37. Manfredi R, Calza L, Chioldo F. Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:492-502.
38. Di Perri G, Girard PM, Clumeck N, Peeters M, Janssens M, De Smedt G. Pooled 24-Week Results of Duet-1 and -2: TMC125 (Etravirine; ETR) Safety and Tolerability in Treatment-Experienced, HIV-1-Infected Patients. Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid. October 24-27, 2007. Abstract P7.3/17.
39. Campbell T, Grinsztejn B, Hartikainen J, Nijs S, Witek J. Long-term safety profile of etravirine in treatment-experienced, HIV-1-infected patients: pooled 96-week results from the Phase III DUET trials. Program and abstracts of the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa. 19-22 July 2009.
40. Clotet B, Katlama C, Lazzarin A, Janssen K, Kakuda T, De Smedt G. Safety and tolerability of etravirine in hepatitis B and/or C co-infected patients in DUET-1 and DUET-2: pooled 48-week results. Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. UK, 9-13 November 2008. Abstract P272.
41. Ficha técnica efavirenz. Disponible en: [www.agamed.es](http://www.agamed.es)
42. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA 3rd, et al. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5095 Study Team. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:769-81.
43. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Molto J, Negredo E, Ferrer MJ, Sirera G, et al. Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:560-5.
44. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS.* 2007;21:367-9.
45. Boly L, Cafaro V, Dyner T. Depressive symptoms predict increased incidence of neuropsychiatric side effects in patients treated with efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:514-5.
46. Katlama C, Campbell T, Schechter M, Peeters M, Bicer C, Simha R, et al. Incidence and severity of nervous system and psychiatric events are similar with etravirine versus placebo: pooled 48-week data from the Phase III DUET studies. Program and abstracts of the XVII International AIDS Conference. México City, México. August 3-8 2008. Abstract TUPE0056.
47. Boffito M, Jackson A, Lamorde M, Back D, Watson V, Taylor J, et al. Pharmacokinetics and safety of etravirine administered once or twice daily after 2 weeks treatment with efavirenz in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009. Epub ahead of print.
48. Riddler S, Haubrich R, DiRienzo G, Peebles L, Powderly W, Klingman K, et al. Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2008;358:2095-106.
49. Interacciones medicamentosas con fármacos antirretrovirales [consultado 17-8-2009]. Disponible en: [www.interaccionesshiv.com](http://www.interaccionesshiv.com)

50. Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Vega JM, Yang A, Alston BL, et al; AIDS Clinical Trials Group A5108 Team. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:307-12.
51. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis.* 2008;197:S272-8.
52. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002;360:119-29.
53. Lert F, Kazatchkine MD. Antiretroviral HIV treatment and care for injecting drug users: an evidencebased overview. *Int J Drug Policy.* 2007;18:255-61.
54. Word E, Hogg R, Lima V, Kerr T, Yip B, Marshall B, et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and Survival in HIV-Infected Injection Drug Users. *JAMA.* 2008;300:550-4.
55. Lucas G, Mullen A, Weidle P, Hader S, McCaul M, Moore R. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clinical Infectious Diseases,* 2006;42:1628-35.
56. Schöller-Gyüre M, Brink W, Kakuda T, Woodfall B, De Smedt G, Vanaken H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:322-9.
57. Schöller-Gyüre M, Kakuda T, De Smedt G, Woodfall B, Lachaert R, Beets G, et al. Pharmacokinetics of TMC125 in once- and twice-daily regimens in HIV-1-negative volunteers. Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, USA. September 17-20 2007. Abstract A-1427.
58. Lalezari J, DeJesus E, Osiyemi O, Ruane P, Haigney Z, Ryan R, et al. Pharmacokinetics of once-daily etravirine (ETR) without and with once-daily darunavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. Program and abstracts of the Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV9). Glasgow. November 9-13, 2008. Abstract O413.
59. Schöller-Gyüre M, Kakuda T, Van Solingen-Ristea R, Berckmans C, De Smedt G, Peeters M, et al. Bioavailability of the 100 mg etravirine tablet dispersed in water and of the 25 mg pediatric tablet formulation. Program and abstracts of the XVIth International AIDS Conference. México City, México. August 3-8 2008. Abstract MOPE0184.