



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Seguridad y tolerabilidad de etravirina

Joaquín Portilla

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

RESUMEN

Palabras clave:

Etravirina
Inhibidores no nucleósidos
de la transcriptasa inversa
Infección por VIH
Efectos adversos
Exantema

Etravirina (ETR) es el primer representante de una nueva generación de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), y está indicado en el tratamiento de pacientes con infección por VIH en situación de fracaso virológico. La dosis recomendada es de 200 mg (2 comprimidos) cada 12 h, después de una comida. La tolerabilidad a ETR es buena, los comprimidos son fácilmente dispersables en agua y ello puede mejorar la deglución de los comprimidos en algunos pacientes. ETR tiene una vida media en plasma de 30-40 h, por ello es un fármaco candidato a pautas de 1 vez al día. El exantema cutáneo es el efecto adverso más frecuente en pacientes que reciben ETR (19%), suele ser leve (grados 1 o 2) y no obliga a suspender el fármaco. Los estudios DUET-1 y 2, que compararon ETR frente a placebo, ambos grupos con darunavir potenciado y terapia optimizada, no demostraron una mayor incidencia de toxicidad hepática, síntomas neuropsiquiátricos, trastornos gastrointestinales o dislipemia aterógena en los pacientes que recibieron ETR. El perfil de seguridad de ETR sugiere que podría utilizarse como fármaco de sustitución en pacientes con toxicidad inducida por ITINAN de primera generación u otros fármacos antirretrovirales.

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

Safety and tolerability of etravirine

ABSTRACT

Keywords:

Etravirine
Non-nucleoside reverse transcriptase
inhibitors
HIV infection
Adverse effects
Rash

Etravirine (ETR) is the first representative of a new generation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) and is indicated in patients with HIV infection and virological failure. The recommended dose is 200 mg (two tablets) every 12 hours after a meal. ETR has good tolerability and the tablets can be dissolved in water, which can aid swallowing in some patients. This drug has a plasma half-life of 30-40 hours and consequently is a candidate for once-daily regimens. The most frequent adverse effect is rash (affecting 19% of patients), which is usually mild (grades 1 or 2) and does not lead to drug withdrawal. The DUET 1 and 2 studies, which compared ETR versus placebo, with both groups receiving boosted darunavir and an optimized background regimen, did not demonstrate a higher incidence of liver toxicity, neuropsychiatric symptoms, gastrointestinal disturbances or atherogenic dyslipidemia in patients receiving ETR. The safety profile of ETR suggests that it could be used as a substitute drug in patients with toxicity induced by first-generation NNRTIs or other antiretroviral drugs.

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

Introducción

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) son moléculas que inhiben específicamente la enzima transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1 y que, a diferencia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), no precisan unirse a la cadena del ADN viral bloqueando la unión de nuevos nucleósidos ni fosforilarse en la célula diana para ejercer su acción¹. La aparición en

1997 de esta nueva familia de fármacos antirretrovirales (FARV) trajo como consecuencia la introducción de nuevos conceptos en el tratamiento antirretroviral (TAR): simplificación, pautas de tratamiento 1 vez al día (qd) o los fármacos de baja barrera genética.

La nevirapina (NVP), el primero de los ITINAN disponible, redujo drásticamente el número de comprimidos necesarios para conseguir un TAR de alta eficacia y, posteriormente, estudios farmacocinéticos demostraron la posibilidad de administrarla en pautas qd. Efavirenz (EFV) evolucionó a formas galénicas nuevas, reduciendo el número de comprimidos (Sustiva® en comprimidos de 600 mg) o a una combinación fija de fármacos con 2 ITIAN: tenofovir y emtricitabina (Atripla®), todo ello con el objetivo de hacer más cómodo el trata-

Correo electrónico: portilla_joa@gva.es

miento y mejorar la adherencia a éste. En la actualidad, NVP y, especialmente, EFV constituyen uno de los 3 pilares del TAR en un número importante de pacientes con infección por VIH, especialmente en los que inician tratamiento o en pautas de simplificación. Sin embargo, su baja barrera genética, que puede inducir con facilidad la aparición de fracaso virológico, o los efectos adversos, como la hepatotoxicidad, los fenómenos de hipersensibilidad o los trastornos neuropsiquiátricos secundarios a EFV, son limitaciones importantes de los ITINAN de primera generación.

Otros ITINAN desarrollados, como la delavirdina² o la capravirina, no han tenido un desarrollo clínico importante. El primero de ellos no ha sido aprobado en el territorio europeo, supone un número importante de comprimidos diarios (2 comprimidos 3 veces al día) y su toxicidad más importante, el exantema cutáneo, aparece en el 18-50% de los pacientes que lo reciben. El desarrollo clínico de capravirina fue suspendido en julio de 2005 por la empresa farmacéutica Pfizer por presentar interacciones farmacocinéticas complejas con otros FARV que hacían imposible su uso en terapias antirretrovirales de rescate.

El desafío de los ITINAN de nueva generación, etravirina (ETR) y rilpivirina, consiste en aumentar su barrera genética y disminuir la toxicidad específica del grupo.

Efectos adversos a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos de primera generación

Toxicidad hepática. EFV y, especialmente, NVP pueden producir hepatitis por hipersensibilidad, que suele acompañarse de exantema cutáneo, eosinofilia y, ocasionalmente, nefritis intersticial o neumonitis por hipersensibilidad. Aunque la mayoría de estos cuadros desaparece tras retirar el fármaco, excepcionalmente se han descrito casos de insuficiencia hepática aguda grave y muerte³. La incidencia de hepatitis por hipersensibilidad a EFV es excepcional, mientras que puede ocurrir en el 3% de los pacientes que inician NVP y su incidencia podría depender del sexo del paciente, el recuento inicial de linfocitos CD4+ y probablemente de algún componente genético. Por el mayor riesgo de hepatotoxicidad grave, la NVP está formalmente contraindicada en mujeres con CD4+ > 250 células/μl (el riesgo de hepatitis se multiplica por 12) o en varones con CD4+ > 400 células/μl (el riesgo de hepatitis se multiplica por 5)⁴. NVP y EFV pueden producir hepatotoxicidad a largo plazo y por mecanismos diferentes a los fenómenos de hipersensibilidad, aunque no totalmente conocidos. La hepatotoxicidad sería más frecuente en pacientes con coinfección por virus de la hepatitis C (VHC) o B (VHB), o con un elevado consumo de alcohol. Los ensayos clínicos aleatorizados que analizan la elevación de las transaminasas en pacientes que reciben tratamiento con EFV o NVP señalan una incidencia de hepatotoxicidad a EFV del 1-8% y a NVP del 4-18%. Las diferencias observadas se deberían a las diferentes formas de definir la toxicidad hepática y al número de pacientes incluidos coinfectados por VHC o VHB.

Reacción exantemática cutánea por hipersensibilidad. La incidencia de exantema cutáneo o *rash* por NVP afecta aproximadamente al 14,5% de los pacientes, siendo la mayoría de ellos grado 1 o 2 (13%) y un 1,5% de los pacientes desarrolla un exantema grave, grado 3 o 4. Los casos de exantema grave incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. La incidencia de exantema por EFV es del 5%, y es grado 3 o 4 en < 1% de los casos. Las reacciones cutáneas por hipersensibilidad a NVP o EFV ocurren en las primeras 6 semanas tras el inicio del fármaco. Estrategias analizadas mediante ensayos clínicos, como añadir prednisona⁵ o antihistamínicos⁶ al inicio del tratamiento con NVP o un incremento más paulatino de la dosis de NVP, no han conseguido disminuir la incidencia de exantema por hipersensibilidad a NVP. Por otra parte, el estudio 2NN⁷ demostró que la incidencia de exantema grave es mayor en los pacientes que reciben NVP en una dosis diaria.

Toxicidad neuropsiquiátrica. EFV produce diferentes síntomas neuropsiquiátricos: mareo, somnolencia diurna, insomnio, pesadillas nocturnas, ansiedad, pérdida de la capacidad de concentración, confusión o despersonalización. Más del 50% de los pacientes que inician EFV experimenta estos síntomas en menor o mayor intensidad y, generalmente, desaparecen en 2-4 semanas, pero obligan a suspender el tratamiento con EFV en el 3,6% de los casos durante este período de tiempo^{8,9}. Estos síntomas, aunque de carácter leve, pueden durar hasta más de 2 años en algunos pacientes que reciben EFV¹⁰. Se han descrito problemas psiquiátricos graves en relación con el uso de EFV, como depresión mayor, suicidio, psicosis paranoica y manía; por ello, EFV debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes psiquiátricos¹¹. La NVP no produce toxicidad neuropsiquiátrica. Ambos ITINAN deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben metadona por las interacciones farmacocinéticas con este derivado opiáceo, que pueden llegar a producir síndrome de abstinencia¹².

Metabolismo lipídico. Las alteraciones en el perfil lipídico en pacientes que inician NVP o EFV fueron analizadas en el estudio 2NN en los pacientes que permanecían en el brazo terapéutico asignado tras 48 semanas de tratamiento, 417 pacientes con NVP y 289 con EFV¹³. La variable de resultado de este subestudio del ensayo clínico 2NN fue el cambio porcentual en los lípidos en la semana 48 respecto a los valores basales. El incremento porcentual de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) fue significativamente superior en los pacientes que recibieron NVP frente a los asignados al grupo con EFV (el 42,5 frente al 33,7%; $p = 0,036$), mientras que el incremento del colesterol total fue inferior con NVP (el 26,9 frente al 31,1%; $p = 0,07$). El incremento de colesterol no-HDL fue menor en los pacientes con NVP (el 24,7 frente al 33,6%; $p = 0,007$), así como el incremento de triglicéridos (el 20,1 frente al 49,0%; $p < 0,001$). Estos resultados sugieren un mejor perfil metabólico de NVP frente a EFV.

Lipodistrofia. Los resultados de un subestudio del ensayo clínico ACTG 5142, que comparó la asociación entre el uso de EFV o lopinavir potenciado (LPV/r) con el desarrollo de lipodistrofia, indican que el uso del EFV podría asociarse con desarrollo de lipoatrofia (definida como una pérdida $\geq 20\%$ de la grasa subcutánea de las extremidades, determinada por DEXA)¹⁴. Se ha sugerido que podría ser debido al uso conjunto de EFV y análogos de la timidina, o bien que LPV/r tuviera un efecto sobre la grasa que compensara la lipoatrofia producida por estavudina o zidovudina. El que no se haya observado lipoatrofia en numerosos ensayos en los que no se asocian análogos de timidina a EFV^{15,16} plantea la necesidad de nuevos estudios que esclarezcan este aspecto.

Seguridad durante el embarazo. EFV es teratogénico, por lo que está contraindicado en el embarazo¹⁷. NVP puede utilizarse con seguridad en mujeres embarazadas siguiendo las recomendaciones acerca de su uso¹⁸.

Etravirina

ETR es el primer representante de una nueva generación de ITINAN que en ensayos clínicos ha demostrado una actividad antiviral potente frente a clones de VIH-1 que son resistentes a los ITINAN de primera generación. ETR es capaz de inhibir la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1, incluso cuando hay mutaciones en la RT, como K103N, Y181C o Y188L, que comprometen la eficacia de NVP o EFV¹⁹ y todo ello con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad²⁰.

Rilpivirina (TMC278, Tibotec) es el segundo de esta nueva generación de ITINAN, actualmente en desarrollo clínico en ensayos clínicos en fase III en pacientes con infección por VIH *naïve* al TAR. Rilpivirina tiene una elevada actividad antiviral, incluso contra cepas de

VIH-1 con resistencia previa a NVP o EFV. La dosis en estudio es de 25 mg/día y resultados iniciales señalan que tiene menos efectos adversos neuropsiquiátricos que EFV y no tiene potencial teratogénico²¹.

Posología de etravirina

La dosis recomendada de ETR es de 200 mg vía oral cada 12 h en pacientes adultos y se recomienda administrarla después de una comida. En general ETR es bien tolerada. Los pacientes con dificultad para deglutir, o que así lo prefieran, pueden dispersar los comprimidos de Intelence® en agua, remover la dilución y beberla de inmediato²². Para asegurar que el paciente reciba toda la dosis de ETR, debe rellenarse de nuevo parcialmente el vaso de agua y remover hasta que las partículas que han quedado pegadas a la pared del vaso se suelten, bebiendo de nuevo el contenido del vaso.

ETR tiene una vida media de 30-40 h; por ello, es un fármaco candidato a administrarlo qd. Estudios realizados en voluntarios sanos señalan que el área bajo la curva de ETR administrada en una dosis de 400 mg qd es similar a la dosis recomendada de 200 mg en 2 dosis diarias, aunque la concentración máxima del fármaco es un 44% más elevada y la concentración mínima (C_{min}) un 25% inferior²³. En un estudio abierto y multicéntrico en fase IIa se evaluó la seguridad y eficacia de ETR 400 mg qd y darunavir 800 mg potenciado con 100 mg de ritonavir (DRV/r) también qd frente a ETR 400 mg, en dosis qd con tenofovir/emtricitabina (Truvada®). El análisis farmacocinético demostró que la C_{min} alcanzada de ETR en dosis qd resultó superior a 50 veces la EC_{50} del VIH *wild-type*, y ello fue independiente de la coadministración o no de DRV/r²⁴. La administración de ETR en dosis qd fue bien tolerada y no implicó una mayor toxicidad, no se reportó ningún efecto adverso clínico grado 3/4 ni tampoco ningún paciente suspendió el tratamiento por toxicidad²³. La eficacia y seguridad de ETR en dosis de 400 mg administrados qd, dispersados o no en agua, deben ser analizadas en estudios prospectivos.

Tolerabilidad de etravirina

La seguridad y tolerabilidad de ETR, a la dosis recomendada de 200 mg 2 veces al día por vía oral, se han evaluado en 1.203 pacientes que participaron en 2 ensayos clínicos en fase III, DUET-1 y 2. Ambos ensayos clínicos fueron diseñados para analizar la eficacia y seguridad de ETR a largo plazo en pacientes con experiencia previa a FARV. Los estudios DUET-1 y 2 tienen un diseño similar, son ensayos multinacionales, paralelos, aleatorizados y doble ciego. Los criterios de inclusión fueron: carga viral plasmática (CVP) de VIH-1 > 5.000 copias/ml, \geq 8 semanas con TAR estable, presencia de \geq 1 mutación frente a ITINAN y de \geq 3 mutaciones frente a inhibidores de la proteasa (IP) en el genotipo basal. Los pacientes fueron aleatorizados a ETR frente a placebo, y todos los pacientes recibieron DRV/r (600 mg/100 mg bid), ITIAN según régimen de base optimizado y cuando el investigador así lo consideró podía añadir enfuvirtida al TAR en ambos brazos terapéuticos. La variable principal del estudio fue conseguir en la semana 24 una CVP de VIH-1 < 50 copias/ml. Se incluyó a 612 pacientes en el estudio DUET-1 y 591 en el DUET-2. Los resultados a las 24 semanas de ambos estudios se publicaron en el año 2007^{25,26}. En el análisis por intención de tratar, el porcentaje de pacientes del grupo de ETR que alcanzó una CVP de VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 24 fue del 56% en el estudio DUET-1 y del 62% en el DUET-2, frente al 39 y al 44%, respectivamente, en los del grupo placebo ($p < 0,01$ y $p < 0,001$). La reducción de la CVP de VIH-1 alcanzada en ambos estudios fue de 2,4 y 2,3 log en los pacientes que recibieron ETR, frente a 2,3 y 1,7 en los que recibieron placebo (estos resultados no alcanzaron significación estadística). Los resultados a las 48 semanas fueron comunicados en la 15.ª Conferencia de Retrovirología, celebrada en Boston en el año 2008. En el estudio DUET-1, el 60% de pacientes que recibieron ETR continuaba con una CVP < 50 copias/

Tabla 1

Frecuencia de efectos adversos graves y mortalidad en un análisis combinado de los estudios DUET en la semana 48

	DUET-1 y DUET-2	
	ETR + RBO (n = 599) (%)	Placebo + RBO (n = 604) (%)
Cualquier EA	96	96
EA grado 3 o 4	33	35
EA grave	20	23
EA que motivan interrupción del tratamiento	7	6
Muerte (cualquier causa)	2	3
EA más frecuentes		
Exantemas (cualquier tipo) ^b	19	11
– Grado 1	10	8
– Grado 2	9	4
– Grado 3	1 ^b	0
– Grado 4	0	1 ^c
– Suspensión TAR por exantema	2	0
Diarrea	18	24
Náuseas	15	13
Cefalea	11	13
Nasofaringitis	11	10
EA propios de ITINAN		
Trastornos del SNC	17	20
Trastornos psiquiátricos	17	20
Hepatotoxicidad	7	6

EA: efecto adverso; ETR: etravirina; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; RBO: régimen de base optimizado; SNC: sistema nervioso central; TAR: tratamiento antirretroviral.

^a $p < 0,001$.

^b 8 pacientes.

^c Un paciente con síndrome de Stevens-Johnson atribuido al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol.

Adaptada de Haubrich²⁷ y Johnson²⁸.

ml, frente al 39% de los asignados al grupo placebo²⁷. Los resultados del estudio DUET-2 fueron similares²⁸.

Desafortunadamente, todavía no disponemos de datos de ensayos clínicos que señalen la seguridad y tolerabilidad de ETR en pacientes *naïve* que inician TAR o en el tratamiento de rescate precoz, donde este nuevo ITINAN fuera acompañado de otros fármacos con toxicidad limitada y evaluar con mayor fiabilidad la toxicidad atribuida directamente a ETR. A pesar de la limitación de estudios, ETR fue bien tolerada en los pacientes que participaron en los estudios DUET, con un perfil de tolerabilidad similar al grupo placebo²⁹. Todos los pacientes recibían DRV/r y un porcentaje importante de ellos, el 40% en el grupo de ETR y el 41% en el grupo con placebo, recibió enfuvirtida, fármaco que produce reacciones cutáneas dolorosas en los lugares de punción en la práctica totalidad de los pacientes que lo utilizan. Probablemente por esta razón se describieron efectos adversos discretos o moderados en la gran mayoría de pacientes (el 92,5% en ambos grupos), y efectos adversos grado 3/4 en el 24,7% de los pacientes del grupo de ETR y en el 27,2% del grupo placebo. En la semana 24^{24,25,29}, los efectos adversos graves atribuidos al fármaco en estudio fueron reportados en el 2,3% de los pacientes con ETR y el 2,5% del grupo placebo. Los resultados a las 48 semanas siguieron demostrando un buen perfil de seguridad, ya que aunque un 96% de los pacientes refirió efectos adversos, estos fueron leves o moderados^{27,28} (tabla 1).

La toxicidad analizada en los estudios DUET fue:

Reacciones cutáneas. El exantema cutáneo fue el efecto adverso más frecuente y el único atribuido directamente a ETR. La mayor incidencia de exantema asociado a ETR mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo placebo (el 19 frente al 11%; $p = 0,0001$). El exantema, generalmente macular o maculopapular, apareció entre el día 11-14 con una mediana de duración de 12-16 días. En ambos estudios, menos del 1,5% de los pacientes refirió nuevos casos de exantema tras la sexta semana de tratamiento. El exan-

tema apareció con más frecuencia en mujeres que recibían ETR que en varones (el 34 frente al 18%; $p = 0,01$), aunque la intensidad del exantema fue similar y no hubo una mayor frecuencia de suspensión del tratamiento en mujeres. Su aparición no se relacionó con el recuento de linfocitos CD4+ o la coinfección por VHB o VHC. Es interesante señalar que el exantema por ETR no apareció con mayor frecuencia en los pacientes que previamente habían presentado exantema por NVP o EFV ($n = 46$). La gran mayoría de los exantemas cutáneos fueron leves o moderados y no se reportaron casos de exantema grado 4 en los pacientes que recibieron ETR. Salvo en situaciones de gravedad, el exantema cutáneo raramente obliga a suspender el tratamiento con ETR, suele resolverse espontáneamente en 1 o 2 semanas y, generalmente, no precisa añadir antihistamínicos. El síndrome de Stevens-Johnson o el eritema multiforme han sido descritos muy raramente en relación con ETR ($< 0,1\%$).

Toxicidad neuropsiquiátrica. Los resultados a las 24 semanas del estudio no demostraron diferencias entre ETR y el grupo placebo respecto a la incidencia de efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC) (el 14,9 frente al 18,5%) o psiquiátricos (el 12,9 frente al 15,1%). Estos resultados se mantienen en el análisis a las 48 semanas, con una frecuencia de aparición de trastornos neuropsiquiátricos del 17% en el grupo con ETR frente al 20% en el grupo placebo, respectivamente. Cuando se analizó si había una mayor incidencia de toxicidad neuropsiquiátrica en pacientes con antecedentes psiquiátricos, tampoco se demostró una mayor incidencia en el grupo de ETR (el 40 frente al 40%), por lo que podría usarse en pacientes con antecedentes neuropsiquiátricos.

Toxicidad hepática. La toxicidad hepática apareció en el 11 y el 6% de los pacientes del grupo con ETR o placebo, respectivamente, que presentaban coinfección por VHB o VHC, y sólo en el 5% de los pacientes de ambos grupos no coinfectados por virus de la hepatitis. El porcentaje de pacientes que presentaron elevaciones de las transaminasas AST/ALT o hiperbilirrubinemia grado 3/4 fue del 0-7% en el grupo ETR frente al 1-6% en el grupo placebo, y cuando sólo se analizó a los pacientes sin coinfección, del 2,2-2 frente al 0,4-1,2% en los grupos de ETR y placebo, respectivamente. Ningún paciente presentó insuficiencia hepática aguda grave ni falleció por causa hepática durante el seguimiento³⁰.

Alteraciones metabólicas y otras alteraciones de laboratorio. No se detectaron diferencias en el perfil lipídico entre los pacientes incluidos en ambos brazos terapéuticos. Los datos de laboratorio mostraron un incremento de colesterol total en un 5,8% de los pacientes con ETR frente al 4,1% en el grupo placebo, de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en el 5,2 y 5,4%, de triglicéridos en el 7 frente al 4,3% y de glucemia en el 2,5 frente al 2%. Los incrementos detectados de amilasa en suero (el 7,5 frente al 7,9%) y lipasa (el 2,7 frente al 1,7%) fueron similares en ambos brazos terapéuticos²⁹.

Toxicidad gastrointestinal. Los efectos adversos gastrointestinales fueron frecuentes en los pacientes incluidos en los estudios DUET, aunque no se observó una mayor frecuencia de trastornos digestivos en los pacientes asignados al grupo de ETR respecto al grupo placebo: diarrea (el 15 frente al 20,4%) y náuseas (el 13,9 frente al 11,1%), respectivamente.

Alteraciones electrocardiográficas. ETR no se asocia a alargamiento del intervalo QT. Este hecho se comprobó en un estudio cruzado y aleatorizado, doble ciego y realizado en voluntarios sanos sin infección por VIH, donde se compararon los efectos de la administración de ETR 200 mg 2 veces al día, 400 mg en dosis qd o moxifloxacino 400 mg qd. Los resultados del estudio fueron concluyentes: ETR no prolonga el intervalo QT ni produce cambios en el electrocardiograma con relevancia clínica²³.

En los estudios DUET, la suspensión del tratamiento por efectos adversos antes de la semana 24 ocurrió en el 5,8% de los pacientes con ETR frente al 4,5% del grupo placebo. La causa más frecuente de suspensión del tratamiento en los pacientes que recibían ETR fue la aparición de exantema, lo que ocurrió en el 2,2% de los pacientes. En la semana 48, un 7% de los pacientes con ETR había suspendido el tratamiento por cualquier causa frente a un 6% del grupo placebo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes que falleció durante las primeras 24 semanas de tratamiento por efectos adversos en ambos grupos terapéuticos, en el DUET-1: un 1% (4/304) en el grupo de ETR y un 3% (8/308) en el grupo placebo; en cambio, en el estudio DUET-2 sí hubo diferencias estadísticamente significativas: un 1% (4/295) en el grupo de ETR y 2% (7/296) en el grupo placebo. Ninguna de las muertes fue atribuida directamente al fármaco a estudio, y se relacionaron con progresión de la infección o comorbilidad relacionada con el VIH. En los pacientes que recibieron ETR las causas de muerte fueron por insuficiencia renal, infecciones respiratorias o infección por *Mycobacterium avium complex*³¹.

Respecto a la posible teratogenicidad de ETR, no hay estudios adecuados acerca de la seguridad de ETR en la mujer embarazada. Aunque se ha demostrado que en animales de laboratorio ETR atraviesa la placenta, no se han detectado daños en los embriones o fetos en desarrollo de estos animales. ETR puede darse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales sobre la madre justifiquen los posibles riesgos fetales (categoría B de la Food and Drug Administration)²².

Etravirina y calidad de vida

En los estudios DUET se analizó la calidad de vida medida mediante el cuestionario HR-QOL en los pacientes que recibieron ETR frente a los que recibieron placebo³². En el análisis a las 24 semanas, los pacientes que recibieron ETR experimentaron una mejoría significativa ($p < 0,01$) respecto a su situación basal en los parámetros que definían el bienestar físico (+2,2 frente a +1,4) o emocional (+2,5 frente a +1,6), la capacidad funcional y la mejoría en la calidad de vida global (+1,0 frente a +0,3). En cambio, los pacientes que recibieron placebo sólo mejoraron de forma significativa respecto a su situación basal en el parámetro bienestar físico. No se detectó mejoría o deterioro del parámetro bienestar social ni deterioro cognitivo en ninguno de los grupos terapéuticos.

Cambio a etravirina por toxicidad a fármacos antirretrovirales

Los cambios del TAR fuera del fracaso virológico pueden realizarse por diferentes motivos: por toxicidad a uno o varios de los componentes del TAR; para prevenir las complicaciones metabólicas, renales o la lipodistrofia relacionada con el tratamiento; para mejorar la adherencia, aumentando la comodidad y tolerancia del tratamiento; en estrategias de simplificación, reduciendo el número de comprimidos o el número de dosis diarias; por interacciones farmacocinéticas con otros fármacos que reciba el paciente, y, finalmente, por embarazo o deseo de éste. En la actualidad, el motivo más frecuente de cambio del TAR en la práctica diaria es por alguna de las causas señaladas, y especialmente en la búsqueda de regímenes antirretrovirales con escasa toxicidad y que resulten cómodos para el paciente.

En un estudio realizado en el Royal Free Hospital de Londres, en el que se analizó la frecuencia de cambio del TAR por toxicidad en 912 pacientes con infección por VIH que recibían un TAR que había conseguido la supresión de la viremia plasmática del VIH tras 6 meses de tratamiento con 2 ITIN más un ITINAN o un IP, los autores observaron que 140 pacientes tuvieron que cambiar el tratamiento por toxicidad (15,4 por 100 personas-año, intervalo de confianza, 12,8-17,9). Los motivos más frecuentes de cambio del tratamiento

Tabla 2

Frecuencia de aparición y gravedad de los efectos adversos atribuidos a nevirapina (NVP), efavirenz (EFV) y etravirina (ETR)

	NVP	EFV	ETR	Consideraciones
Exantema cutáneo				
– Grado 1/2	13%	1-5%	19%	El exantema por NVP o EFV obliga a suspender el fármaco
– Grado 3/4	1,50%	< 1%	< 1%	El exantema por ETR no obliga a suspender el fármaco (excepto grado 3/4)
– Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	0,10%	< 0,1%	< 0,1%	
Hepatotoxicidad				
– Elevación AST/ALT	4-18%	1-18%	5%	Las diferencias observadas en la frecuencia de elevación de AST/ALT dependen de la definición de hepatotoxicidad empleada y la presencia o no de coinfección por virus de la hepatitis
– Hepatitis por hipersensibilidad	3%	Excepcional	No	La elevación de AST/ALT por ETR ocurre en el 11% pacientes coinfectados ³⁰
– Hepatitis fulminante	Excepcional	No	No	No debe iniciarse NVP en mujeres con CD4+ > 250 células/μl y varones con CD4+ > 400 células/μl por el riesgo de hepatitis grave ⁴
Síntomas neuropsiquiátricos	No	Sí	No	Son frecuentes y transitorios en pacientes que inician EFV
				Los síntomas neuropsiquiátricos son causa de suspensión del tratamiento con EFV en un 22,9% de pacientes ³³
Dislipemia	No	Sí	No	En el estudio 2NN, EFV tiene mayor potencial de dislipemia aterógena que NVP ¹³
				NVP eleva el cHDL
				Los resultados de los estudios DUET sugieren que ETR no produce hiperlipidemia, aunque estudios sin IP/r deben confirmarlo
Lipodistrofia	No	Posible	No	EFV se ha relacionado con lipodistrofia en el estudio ACTG 5142 ¹⁴
Teratogenicidad	No	Sí	No (estudios en animales)	Evitar NVP en mujeres embarazadas con recuentos de linfocitos CD4+ > 250 células/μl
				ETR puede darse en el embarazo si el beneficio esperado es superior al posible riesgo ²²

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IP/r: inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

fueron: insomnio y alteraciones del SNC (22,9%), lipodistrofia (19,4%), anemia (18%), diarrea (19%) y alteraciones del metabolismo lipídico (14%)³³. Aunque no hay ensayos clínicos en este escenario, ETR aporta una serie de características que deben hacer considerar a este fármaco en los cambios por toxicidad crónica o por intolerancia. ETR no produce alteraciones del sueño ni alteraciones neuropsiquiátricas y puede darse sin problemas en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica, su perfil metabólico es favorable incluso en compañía de un IP potenciado, como DRV/r, en los estudios realizados no se han detectado casos de hepatotoxicidad grave y, aunque la incidencia de reacción exantemática cutánea es elevada, el exantema es leve o moderado en la gran mayoría de casos y no obliga a retirarlo (tabla 2). Por otra parte, aunque el número de comprimidos diarios es elevado, la posibilidad de darlos en dosis qd y dispersados puede modificar parcialmente estos inconvenientes.

La actividad de ETR frente a cepas de VIH-1 con resistencias previas a ITINAN de primera generación, su coste económico inferior a otros FARV de reciente aparición, la posibilidad de administrarlo durante el embarazo y las escasas interacciones farmacocinéticas sustentan que ETR podría utilizarse en sustitución de otros FARV que inducen toxicidad. Se precisan estudios que demuestren su eficacia en las terapias de cambios por toxicidad o intolerancia con el objetivo de realizar secuenciaciones adecuadas de las familias de FARV para evitar el desarrollo de fenómenos de multiresistencias que comprometan a las principales familias de FARV, incluidas las nuevas familias³⁴.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios como consultor, y por la realización de conferencias, de Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Glaxo SmithKline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp and Dohme, Novartis y Pfizer.

Bibliografía

- Pauwels R. New non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in development for the treatment of HIV infections. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4:437-46.
- Scott LJ, Perry CM. Delavirdine. A review of its use in HIV infection. *Drugs.* 2000;60:1411-44.
- Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:342-6.
- Panel de Expertos de Gesida, Plan Nacional Sobre El Sida. Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update February 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:222-35.
- Montaner JS, Cahn P, Zala C, Cassetti LI, Losso M, Hall DB, et al. Randomized, controlled study of the effects of short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33:41-6.
- Knobel H, Miró JM, Mahillo B, Domingo P, Rivero A, Ribera E, et al. Failure of cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37:1276-81.
- Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B. 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.
- Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med.* 2005;143:714-21.
- Blanch J, Martínez E, Rousaud A, Blanco JL, García-Viejo MA, Peri JM, et al. Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:336-43.
- Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó 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.
- Journot V, Chene G, De Castro N, Rancinan C, Cassuto JP, Allard C, et al. Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1790-9.
- Arroyo E, Valenzuela B, Portilla J, Climent-Grana E, Pérez-Ruixo JJ, Merino E. Pharmacokinetics of methadone in human-immunodeficiency-virus-infected patients receiving nevirapine once daily. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:669-75.
- Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med.* 2004;1:e19.
- Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS.* 2009;23:1109-18.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:74-8.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendía CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1038-46.
- Sustiva®, ficha técnica [consultado 15-7-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sustiva/sustiva.htm>
- Viramune®, ficha técnica [consultado 15-7-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/viramune/viramune.htm>

19. Deeks ED, Keating GM. Etravirine. *Drugs*. 2008;68:2357-72.
20. Johnson LB, Saravolatz LD. Etravirine, a next-generation nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1123-8.
21. Garvey L, Winston A. Rilpivirine: a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:1035-41.
22. Intelence®, ficha técnica [consultado 15-7-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/intelence/intelence.htm>
23. Peeters M, Janssen K, Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Lachaert R, Hoetelmans RM, et al. Etravirine has no effect on qt and corrected QT interval in HIV-negative volunteers. *Ann Pharmacoth*. 2008;42:757-65.
24. Lalezari J, DeJesus E, Osiyemi O, Ruane P, Haigney Z, Ryan R, et al. Pharmacokinetics of once-daily etravirine without or with once-daily darunavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients. Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV9). Glasgow. November 9-13, 2008. Abstract O413.
25. 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 randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007;370:49-58.
26. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370:39-48.
27. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, Lalezari J, Valdez Madruga J, Mills A, et al. DUET-1: week-48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) versus placebo in 612 treatment-experienced HIV-1 infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. 2008, Feb 3-6. Abstract 790.
28. Johnson M, Campbell T, Clotet B, Katlama C, Lazzarin A, Towner W, et al. DUET-2: week-48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) versus placebo in 591 treatment-experienced HIV-1 infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. 2008, Feb 3-6. Abstract 791.
29. Di Perri G, Girard PM, Clumeck N, Peeters M, Janssens M, De Smedt G, et al. Pooled 24-week results of DUET-1 and -2; TMC125 (etravirine) safety and tolerability in treatment-experienced HIV-1-infected patients. 11 th European AIDS Conference. Madrid. 2007, Oct 24-27. Abstract P7.3/17.
30. Campbell T, Mills A, Morlat P, Schechter M, De Smedt G, Peeters M, et al. TMC125 safety and tolerability in treatment experienced patients hepatitis B or C coinfecting patients in DUET-1 and DUET-2. HEP DART: Frontiers in Drug Development for Antiretroviral Therapies. Lahaina (HI), USA. 2007, Dec 9-13. Abstract 96.
31. Gatell J, Beatty G, Johnson M, Martin S, Peeters M, Woodfall B. Impact of TMC125, a next generation NNRTI, on clinical outcomes (AIDS-defining illnesses and deaths): 24-week findings from a planned pooled analysis of the DUET studies. 11th European AIDS Conference. Madrid. 2007, Oct 24-27. Abstract P4.3/67.
32. Peeters K, Viala M, Gilet H, Woodfall B, Dubois D, Cella D. Health-related quality of life (HRQL) as measured by the Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) questionnaire in treatment-experienced HIV-1 infected patients: 24-week results from the pooled DUET trials. 11 th European AIDS Conference. Madrid. 2007, Oct 24-27. Abstract P7.2/109.
33. Lodwick RK, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Tyrer M, Bhagani S, et al. Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression. *AIDS*. 2008;22:1039-46.
34. Martínez-Cajas JL, Wainberg MA. Antiretroviral therapy. Optimal sequencing of therapy to avoid resistance. *Drugs*. 2008;68:43-72.