



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Posicionamiento de etravirina en la terapia antirretroviral de combinación

Pere Domingo

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Etravirina
No análogos de nucleósido
Efavirenz
Nevirapina
Eficacia virológica
Seguridad
Interacciones
Indicaciones
Embarazo

Etravirina (ETR) es un nuevo fármaco antirretroviral que pertenece a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) y que ha sido recientemente autorizado por las agencias reguladoras para el tratamiento de pacientes con experiencia previa a antirretrovirales, con evidencia de replicación viral activa y que albergan cepas de virus de la inmunodeficiencia humana 1 multirresistentes. En este contexto, en Europa se ha autorizado su uso en combinación con inhibidores de proteasa potenciados e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Dicha indicación se ha establecido basándose en los resultados de los estudios DUET, estudios aleatorizados y doble ciego, en los que los pacientes que se aleatorizaron a ETR evidenciaron una respuesta estadísticamente superior en cuanto a eficacia virológica, recuperación inmunológica y calidad de vida relacionada con la salud. Desde el punto de vista de la seguridad, ETR mostró en dichos estudios ser tan bien tolerada como el placebo, con una única excepción, la aparición de exantema. Éste fue más frecuente que en el grupo placebo, generalmente leve a moderado, y obligó a interrumpir el tratamiento con ETR sólo en un 2% de los pacientes.

Sin embargo, las características de ETR, es decir, su potencia virológica, su excelente perfil de seguridad, su perfil de resistencias, sus propiedades farmacocinéticas y su perfil de interacciones farmacológicas permiten entrever que su utilidad no se halla restringida al perfil de pacientes aprobado por las agencias reguladoras. No obstante, en la mayoría de estos supuestos no hay evidencias formales de su uso, aunque algunos de ellos están en fase de ensayo clínico. Así pues, hay en marcha un estudio en pacientes *naïve* (SENSE) con administración en toma única diaria con el objetivo de demostrar mejor tolerabilidad sobre el sistema nervioso central que efavirenz. En otros supuestos, su perfil de tolerabilidad hepática, neuropsiquiátrica, e incluso cutánea sugieren que ETR puede constituir una buena alternativa cuando haya toxicidad, o peligro de la misma, causada por los ITINAN de primera generación. Cuando hay fracaso virológico a un régimen de inicio con ITINAN de primera generación, el perfil diferencial de resistencias de ETR puede permitir construir una combinación de rescate basada en ETR. Su ausencia de teratogenicidad la hace potencialmente útil en pacientes embarazadas o en mujeres que hayan expresado deseo gestacional. Finalmente, su benigno perfil de interacciones medicamentosas debe permitir una mejor utilización en pacientes que se hallen sometidos a comedicación, y ello puede ser especialmente importante en áreas con elevada prevalencia de tratamiento con metadona puesto que no hay interacción significativa entre ambos fármacos.

ETR se halla aprobada para uso en rescate avanzado. Sin embargo, sus características permiten suponer que hay una serie de indicaciones potenciales basadas en su potencia antiviral, perfil diferencial de resistencias, seguridad y tolerabilidad y perfil de interacciones medicamentosas.

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

Keywords:

Etravirine
Non-nucleoside analogues
Efavirenz
Nevirapine
Virological efficacy
Safety
Drug-drug interactions
Indication
Pregnancy

Role of etravirine in combination antiretroviral therapy

ABSTRACT

Etravirine (ETR) is a new antiretroviral drug of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) family that has recently been approved by the regulatory agencies for the treatment of patients with prior experience with antiretrovirals, evidence of active viral replication, and who harbor multidrug resistant HIV-1 strains. In this context, in Europe, the use of this drug has been authorized combined with boosted protease inhibitors and nucleoside reverse transcriptase inhibitors. This approval was based on the results of the randomized double-blind DUET studies, in which the ETR arm was statistically superior to the placebo arms in terms of virological efficacy, immunological recovery, clinical progression and health-

related quality of life. These studies showed that ETR was as well-tolerated as placebo, except for the appearance of rash, which was more common in the ETR arm. However, rash was usually mild or moderate and caused discontinuation of ETR in only 2% of the patients.

The characteristics of ETR, i.e., potency, benign safety profile, resistance profile, pharmacokinetic characteristics, and drug interactions suggest that the use of this drug may go beyond its currently approved indications. Nevertheless, the evidence supporting these alternative uses is still scarce, although a randomized, double-blind, placebo controlled trial (SENSE) is under way in treatment-naïve patients. In this trial ETR will be administered once daily and the principal objective is to show that ETR has better tolerability in the central nervous system (CNS) than efavirenz. Moreover, the tolerability profile in the CNS, liver, and even skin suggest that ETR may be a good option when there are toxicity problems, or a risk of toxicity, with first-generation NNRTIs. When there is virological failure with an initial first-generation NNRTI-based regimen, the differential resistance profile of ETR may allow this drug to be used to construct a rescue combination. ETR is not teratogenic and can therefore be safely used in pregnant or fertile women. Finally, ETR has an excellent drug-drug interaction profile, which may be useful in patients administered other medications. This interaction profile may be especially important in areas with a high prevalence of methadone treatment, as both drugs can be coadministered safely.

ETR has received approval as advanced rescue therapy. However, the characteristics of this drug suggest that it may be useful in a series of potential indications, due to its antiviral potency, differential resistance profile, safety, tolerability and drug-drug interaction profile.

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

Introducción

La profunda y continua evolución en el tratamiento antirretroviral de combinación (TARc), desde su advenimiento a finales de 1996, ha sido espectacular, especialmente en los últimos años, con la incorporación de nuevas familias y nuevos fármacos que han permitido logros que se antojaban inalcanzables hace tan sólo 10 años¹⁻³. Ello se ha traducido en una mejoría, también espectacular, en las tasas de control virológico de la infección no sólo en los pacientes que inician TARc, sino también en los que habían presentado fracasos previos, de tal forma que los porcentajes de control virológico de la infección se han incrementado, tanto en pacientes sin experiencia previa al tratamiento antirretroviral⁴ como en los pacientes con experiencia y fracasos previos con pautas de TARc, llegando en estos pacientes experimentados a tasas de éxito virológico superponibles cuando no superiores a las de los pacientes *naïve* a antirretrovirales⁵⁻⁷. Sin embargo, la continua innovación y evolución del TARc no se ha restringido a lo que podríamos denominar potencia virológica de los fármacos, sino que, de forma paralela a dicha mejoría, se han producido también avances notabilísimos en cuanto a la farmacocinética de dichos fármacos, lo que permite administraciones más distanciadas en el tiempo y, por ende, mayor facilidad para el cumplimiento terapéutico y eventualmente mejor adherencia del paciente a las pautas recomendadas⁸. No ha sido ajena tampoco a esta positiva evolución del TARc, la mejoría en los perfiles de efectos adversos de los diversos fármacos antirretrovirales (FARV) que han ido incorporándose al arsenal terapéutico disponible hoy en día. Resulta bien conocida la íntima relación que se establece entre la tolerabilidad hacia un determinado fármaco y la adherencia de los pacientes a éste⁹ y ello resulta especialmente relevante en el caso de las toxicidades referidas al tracto gastrointestinal (por su elevada frecuencia), puesto que aun toxicidades menores, que pueden pasar desapercibidas y/o pueden ser minusvaloradas por el terapeuta, tienen una importancia capital en configurar una adherencia subóptima ante una determinada pauta de TARc¹⁰. En los últimos años hemos asistido también a la aparición de fármacos con un perfil de resistencias netamente diferentes a los usados previamente y ello, junto a mejoras farmacocinéticas, ha permitido el tratamiento de pacientes con múltiples fracasos previos a antirretrovirales, frente a los cuales en períodos no demasiado lejanos nos hallábamos completamente inermes^{11,12}. Finalmente, pero no por ello menos importante, se han producido avances también notables en cuanto a los perfiles de interacción farmacológica de los fármacos de reciente incorporación, lo cual permite mayor facilidad en la construcción de pautas de TARc

que incidan de forma positiva en todos los parámetros que se precisan para formular una ecuación de TAR exitosa¹⁻³.

En este contexto es donde debe situarse la aparición de etravirina (TMC125, ETR, Intelence®), un nuevo FARV perteneciente a una nueva generación dentro de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), cuyo desarrollo preclínico y clínico se ha comentado de forma exhaustiva en capítulos anteriores. Basándonos en las características descritas en dichos capítulos, comentaremos en el presente el posicionamiento del fármaco dentro del actual arsenal de antirretrovirales que podemos utilizar en nuestra práctica clínica cotidiana. En Estados Unidos, ETR está autorizada, en combinación con otros FARV, en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1 en adultos previamente tratados que presentan evidencias de replicación viral y están infectados por cepas de VIH-1 resistentes a un ITINAN y otros antirretrovirales¹³. ETR se halla también autorizada en Canadá¹⁴ y otros países en condiciones de uso semejantes. En la Unión Europea, la agencia reguladora (EMA) ha proporcionado una autorización condicional para ETR, en combinación con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado y otros antirretrovirales, en el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos previamente tratados¹⁵. No obstante, el perfil del fármaco vertido en los anteriores capítulos nos permite deducir implicaciones para su uso mucho más amplias que las aprobadas por las agencias reguladoras, que comentaremos en el presente capítulo con las evidencias actualmente disponibles. Iniciaremos esta revisión con la indicación aprobada para ETR por las agencias reguladoras, pero haremos algunas consideraciones de indicaciones en la práctica clínica diaria basadas en su potencia antirretroviral, su tolerabilidad, su perfil de interacciones y su seguridad para el paciente.

Etravirina en pacientes con experiencia previa a fármacos antirretrovirales

La eficacia de ETR para el tratamiento de pacientes con experiencia y fracasos previos a diversas pautas de FARV ha quedado bien ejemplificada por los resultados de los estudios DUET, en los que ETR oral se usó en combinación con un régimen de base optimizado (RBO) que incluía siempre darunavir/ritonavir (DRV/r) junto con 2 o más inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) seleccionados por los investigadores en función de su actividad en el estudio de resistencias y la utilización opcional de enfuvirtida^{5,6}. En dichos estudios se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con cepas de VIH-1 con resistencia definida por al menos 1

mutación asociada a resistencia a ITINAN y 3 o más mutaciones de resistencia a IP, que hubieran recibido tratamiento con un régimen antirretroviral estable durante al menos 8 semanas y que tenían una carga viral plasmática (CVP) > 5.000 copias/ml en el momento de su inclusión en el estudio^{5,6}.

Se trataba de 2 estudios de idéntico diseño (estudios DUET-1 y 2), en fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo⁶. Se consideraron criterios de exclusión una enfermedad activa definitoria de sida, la presencia de hepatitis B o C crónica con transaminasemia 5 veces por encima del límite superior de la normalidad y una esperanza de vida inferior a 6 meses^{5,6}. La aleatorización de los pacientes se realizó en función del uso de enfuvirtida, el uso previo de DRV y la CVP basal. A este respecto, conviene señalar que entre el 59 y el 69% de los pacientes incluidos en los grupos de tratamiento individuales tenía una CVP < 100.000 copias/ml^{5,6}. Las medianas de linfocitos CD4 en el momento basal fueron de 99 y 109 células/μl (DUET-1 y análisis conjunto)⁶ y de 100 y 108 células/μl (DUET-2)⁵. Se identificaron al menos 3 mutaciones de resistencia a ITINAN en el 38 y el 43% de los pacientes tratados, respectivamente, con ETR y placebo en el estudio DUET-1⁶, así como en el 39 y el 36%, respectivamente, en el DUET-2⁵. Se utilizó enfuvirtida de novo en el 26 y el 27% de los pacientes tratados con ETR y placebo en el análisis conjunto¹⁶.

El criterio de valoración principal en ambos DUET fue la proporción de pacientes que lograron una CVP < 50 copias/ml en la semana 24 del estudio^{5,6} en el análisis por intención de tratar (ITT) modificado (es decir, los aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco de estudio). Hay otros parámetros que se han evaluado en ambos estudios, lo que demuestra la exhaustividad de los análisis, e incluyeron: proporción de pacientes que lograron una CVP < 400 copias/ml, variaciones en carga viral y CD4 desde el momento basal, enfermedades definitorias de sida y calidad de vida relacionada con la salud (HR-QOL)^{5,6,17}.

Los resultados a las 24 semanas demostraron que los pacientes aleatorizados a ETR lograron de forma significativamente superior ($p < 0,0001$) a los aleatorizados a placebo, tanto en los análisis individuales^{5,6} como conjuntos¹⁶, una CVP < 50 copias/ml. Los análisis estratificados por uso previo o reutilización de enfuvirtida y CVP basal (< 30.000 , ≥ 30.000 - 100.000 y ≥ 100.000 copias/ml), mostraron también diferencias estadísticamente significativas con respecto al uso de ETR y la obtención de CVP < 50 copias/ml¹⁶, con el consabido peaje que significa para todos los grupos de tratamiento el tener una CVP basal elevada. ETR resultó también significativamente más eficaz cuando se utilizó el criterio de evaluación secundario (< 400 copias/ml), tanto en los análisis individuales como en el conjunto^{5,6,16}. La eficacia virológica medida en decremento medio absoluto de la CVP con respecto a la basal fue también significativamente mayor en el grupo de ETR que en el de placebo^{5,6}. Por otro lado, el incremento de linfocitos CD4 fue significativamente mayor en el grupo de ETR en el análisis conjunto¹⁶. En estudios de años recientes, resulta muy difícil observar cambios significativos en lo que denominamos variables "duras" de la infección por VIH-1, es decir, en la aparición de condiciones definitorias de sida o en la mortalidad. Sin embargo, en el análisis conjunto de los estudios DUET, la incidencia de cualquier enfermedad definitoria de sida o muerte entre los pacientes tratados con ETR fue significativamente menor a las 24 semanas que en el grupo de los tratados con placebo, aunque ello sólo se observó en el subgrupo de pacientes que no estaban utilizando o que habían vuelto a utilizar enfuvirtida¹⁸.

Los resultados a 48 semanas han corroborado los observados a las 24 semanas con resultados prácticamente idénticos en el análisis conjunto de eficacia (CVP < 50 copias/ml; el 61 frente al 40% para ETR y placebo, respectivamente; $p < 0,0001$) y en cuanto a una probabilidad significativamente menor de presentar una enfermedad definitoria de sida o muerte en el grupo de pacientes tratados con ETR (el 6 frente al 10%, respectivamente; $p = 0,0408$)¹⁹. Lo mismo ocurre en

el análisis de eficacia a 96 semanas, con un 57% de los pacientes con CVP < 50 copias/ml frente a un 36% en el brazo de ETR y placebo, respectivamente ($p < 0,0001$)²⁰.

Con respecto a la seguridad y tolerabilidad, tanto en los análisis a las 24 semanas como a las 48 y 96, el grupo de ETR fue similar al grupo placebo (incluyendo los relacionados con el sistema nervioso central [SNC] y hepáticos), con la excepción del exantema, que ocurrió de forma significativamente más frecuente en el grupo de ETR (el 19 frente al 11%; $p < 0,0001$) y de forma precoz (segunda semana de tratamiento), con intensidad moderada, de predominio en mujeres y de duración limitada (12-16 días)^{5,6,19,21-24}. El exantema fue motivo de suspensión en el 2,2% de los pacientes tratados con ETR²². Las suspensiones de tratamiento (el 7 y el 6% para ETR y placebo, respectivamente) y las muertes (no relacionadas con los fármacos en estudio) fueron similares en el grupo de ETR y en el de placebo^{5,6,21,25}.

La eficacia clínica de ETR como integrante de regímenes de rescate se ha comprobado también en 2 estudios realizados en el "mundo real"^{26,27}. En ambos estudios no comparativos, se explora la eficacia de la combinación de ETR con raltegravir y DRV/r con un RBO (ITIAN o enfuvirtida) en pacientes infectados por VIH-1, con múltiples tratamientos previos y un elevado grado de resistencia a antirretrovirales. En ambos estudios, a las 24 semanas de tratamiento se consigue CVP < 50 copias/ml en más del 90% de los pacientes^{25,26}, porcentaje no sólo equiparable sino incluso superior a las tasas de control virológico conseguidas en ensayos clínicos en pacientes sin experiencia previa a antirretrovirales. También, de forma similar a lo ocurrido en los estudios DUET, el tratamiento de rescate fue muy bien tolerado y no se detectaron efectos adversos que obligaran a la interrupción del tratamiento^{26,27}.

Los resultados de los estudios DUET han sido determinantes para la aprobación de ETR en las condiciones de uso que han establecido las agencias reguladoras. No hay que olvidar que la utilización de ETR en pacientes como los que se incluyeron en los estudios DUET con el diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, permite determinar, al comparar el grupo placebo con el grupo experimental, la aportación de ETR en este contexto que es estadísticamente significativa en todos los estratos analizados, que van desde la eficacia virológica e inmunológica, pasando por la eficacia en las condiciones más adversas para un fármaco (CVP elevadas y CD4 bajos) y hasta una menor incidencia de enfermedades definitorias de sida y, por ende, una mejor calidad de vida en el grupo de pacientes que han estado expuestos a ETR. Todo ello, junto al excelente perfil de tolerabilidad del fármaco, conforma una opción de características únicas y que viene a llenar un hueco en el arsenal antirretroviral largamente demandado, como es un ITINAN de segunda generación que es activo aun en presencia de mutaciones que confieren resistencia frente a los ITINAN hasta ahora disponibles. Los datos procedentes de 2 pequeños estudios observacionales¹⁹, con resultados virológicos e inmunológicos espectaculares, confirman la validez de una estrategia como la planteada en los estudios DUET y, por tanto, en pacientes cuyas características sean similares a las de los estudios DUET, ETR ofrece una alternativa potente, fiable y segura para construir una pauta de TARc efectiva.

Etravirina en otros escenarios del tratamiento antirretroviral de combinación

¿Puede ser etravirina un fármaco potencialmente útil en pacientes naïve a antirretrovirales?

El desarrollo clínico de ETR se focalizó, debido en parte a su perfil de resistencias, hacia una ulterior utilización en pacientes experimentados que albergaran cepas con mutaciones de resistencia a los ITINAN. Fruto de dicha concepción fue el diseño y resultados de los estudios DUET, que han servido para registro del fármaco en las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras^{13,15}. No obstante,

ETR posee una serie de características que la hacen potencialmente atractiva, si no para todos los pacientes *naïve* en general sí para algunos subgrupos de dichos pacientes. En primer lugar, los estudios en fase II han demostrado que el fármaco posee una actividad antiviral suficiente para ser útil en este contexto^{28,29}; en segundo lugar, ha demostrado tener un excelente perfil de tolerabilidad y seguridad procedente de los estudios en fases III y IV, lo que puede también avalar potencialmente su uso en pacientes sin experiencia previa a antirretrovirales^{5,6,19}, y, por último, la cada vez más frecuente polimedicación de los pacientes con infección por VIH-1 secundaria al envejecimiento de la población infectada y a la presencia de comorbilidades intrínsecas al paciente puede constituir un hecho a considerar cuando se instaura TARc³⁰. Las escasas interacciones medicamentosas descritas con ETR (revisadas en el capítulo 6) pueden ser una ventaja relativa frente a otros antirretrovirales indicados en el TARc de inicio y, en este sentido, pueden contribuir a considerar a ETR para dicha indicación³¹.

ETR posee un perfil de resistencia notoriamente diferente a las de sus congéneres de familia (ITINAN de primera generación) y en este contexto debe señalarse que la mutación *K103N* no afecta en modo alguno la actividad antiviral del fármaco³². Las resistencias primarias a FARV tienen una prevalencia distinta según el área geográfica de la que se trate, y en la actualidad todas las guías de TAR recomiendan la realización de un estudio genotípico de resistencias antes del inicio del TARc^{1,2}. En nuestro medio se estima que entre el 9 y el 12% de las infecciones recientes por VIH-1 tienen mutaciones de resistencia, manteniéndose estable en los últimos años^{33,34}. Sin embargo, en la población inmigrante pueden llegar hasta el 13,6% con un 11,1% de mutaciones a ITINAN³³. La mutación frente a ITINAN detectada con mayor frecuencia es la *K103N*³². Así pues, si en un paciente *naïve* se detecta en el estudio de resistencias primarias la presencia de dicha mutación y el paciente y el clínico consideran que debe realizarse un tratamiento con ITINAN, puede utilizarse ETR sin menoscabo de la potencia antiviral del régimen.

En el momento actual, se prioriza en el TARc de inicio la utilización de regímenes compactos de administración única diaria, dado su positivo impacto sobre la adherencia al TARc a largo plazo³⁵. En este sentido, hay evidencias farmacocinéticas de que, dada su prolongada vida media, es posible administrar ETR en toma única diaria manteniéndose de forma adecuada valores plasmáticos del fármaco³⁶. De hecho, en un estudio en pacientes *naïve* que se halla actualmente en fase de reclutamiento (estudio SENSE, identificador: NCT00903682), se utiliza ETR en administración 1 vez al día³⁷. El número de comprimidos de un determinado régimen resulta también un factor significativo cuando se considera el TARc de inicio, aspecto que ETR (dosis actual 2 comprimidos/12 h) debería también optimizar si se pretende su utilización en pacientes *naïve*. En cualquier caso, la posibilidad de disolver los comprimidos en agua permite solucionar este problema en la mayoría de los casos. En el caso de nevirapina (NVP) en pacientes *naïve*, su uso se halla limitado por determinados valores de CD4, extremo que puede obviarse en el caso de ETR dado que no se han hallado diferencias de toxicidad en función del recuento de CD4 basal³⁸.

Todas las consideraciones vertidas anteriormente se basan en ejercicios teóricos o su base clínica la constituyen experiencias puntuales, pero no hay ensayos clínicos aleatorizados que avalen dicha indicación, que por otra parte no es reconocida por las agencias reguladoras. No obstante, hay en marcha, como se ha comentado, el estudio SENSE³⁷, que es un estudio aleatorizado, doble ciego, que compara la combinación 2 ITIAN + ETR frente a 2 ITIAN + EFV, y aunque no se halla dimensionado para establecer la no inferioridad frente a un pauta de TARc de inicio estándar, sí puede proporcionar información valiosa acerca del comportamiento de ETR en estos pacientes en cuanto a eficacia y seguridad, sobre todo en la referida a los efectos secundarios sobre el SNC, que constituye el objetivo principal del estudio.

Etravirina en fases iniciales del tratamiento antirretroviral de combinación

En regímenes de inicio basados en ITINAN, el fracaso del régimen puede acompañarse de la aparición de mutaciones de resistencia, variables en su frecuencia de aparición dependiendo del ITINAN utilizado (*K103N* con EFV, *Y181C* con NVP), y en muchos casos el fracaso suele también acompañarse de mutaciones de resistencia a ITIAN, siendo la más frecuente la *M184V*³⁹. En el supuesto de fracaso al primer régimen basado en ITINAN, si sólo aparece la mutación *K103N* puede, en teoría, construirse un régimen eficaz con 2 ITIAN activos añadiendo un tercer fármaco que puede ser ETR o un IP potenciado. Si no pueden utilizarse 2 ITIAN plenamente activos, la combinación de tratamiento podrá incluir ETR si el perfil de resistencias lo aconseja, pero en cualquier caso deberá acompañarse de un IP potenciado y, dependiendo de la disponibilidad de ITIAN, de un tercer fármaco como raltegravir o un antagonista CCR5. Hay algunas evidencias en este contexto procedentes del estudio TMC125-C227, que fue un estudio exploratorio abierto en fase IIb en pacientes infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento previamente con un IP y en los que había fracasado un régimen de primera línea que contenía un ITINAN⁴⁰. En este estudio la rama de tratamiento con ETR y 2 ITIAN se interrumpió prematuramente debido a una supresión virológica subóptima con respecto al régimen alternativo (2 ITIAN + IP)⁴⁰. En el fracaso de la rama de ETR en este estudio contribuyeron diversos factores: los pacientes tenían un elevado grado de resistencia a ITINAN y a ITIAN, mientras que eran *naïve* a IP. A pesar de ello, se reciclaron los ITIAN para construir pautas de rescate obviamente poco adecuadas. Además, la mayor parte de pacientes se reclutaron en países en vías de desarrollo, con los inconvenientes logísticos que para la realización de un ensayo clínico puede ello conllevar. En todo caso, la enseñanza del estudio radica en que no deben permitirse acumulos de mutaciones para ITINAN en el gen de la transcriptasa inversa, así como que la base de ITIAN para construir un régimen de rescate debe ser plenamente activa si se quiere asegurar su eficacia virológica.

La toxicidad de un determinado régimen antirretroviral sigue siendo, en la actualidad, la causa más frecuente por la que se cambia o modifica un TARc inicial^{9,41,42}. En este contexto de cambio por toxicidad o tolerabilidad, el excelente perfil de seguridad de ETR, según los datos obtenidos durante su desarrollo preclínico y clínico, le confiere una ventaja sustancial respecto a sus congéneres de clase^{5,6,19,21-24}. En un estudio prospectivo que comparó la tolerabilidad de un régimen antirretroviral que incluía EFV o NVP, las tasas de los efectos adversos fueron similares en ambos brazos y determinaron la discontinuación en el 11,5 y 12% de los pacientes⁴³. El perfil de toxicidad era diferente para ambos fármacos; con EFV predominaron los trastornos del SNC, alteraciones metabólicas y, posiblemente, ginecomastia, mientras que con NVP eran más frecuentes el exantema y la hepatotoxicidad⁴³. Tanto en lo que respecta a los trastornos del SNC, las alteraciones metabólicas, el exantema y la hepatotoxicidad, ETR se comporta de forma segura si exceptuamos la frecuencia (que no la gravedad y duración) del exantema^{5,6,19,21-24}, por lo que en caso de cambio por toxicidad constituye una alternativa segura para pacientes virológicamente controlados que experimentan toxicidad intolerable por ITINAN de primera generación. Un elemento adicional de seguridad es que no hay reactividad cruzada entre los diversos ITINAN y así la aparición de exantema por ITINAN de primera generación no predispone a su aparición si se usa ETR³⁸. La seguridad hepática de ETR se ha demostrado incluso en el peor de los escenarios (coinfección por virus de la hepatitis B o C), en un subanálisis de los estudios DUET con estabilidad de los valores de transaminasas a lo largo de las 48 semanas del estudio⁴⁴.

Hay un único estudio que ha explorado las causas de interrupción de un primer TARc basado en ITINAN en el contexto del programa de acceso expandido a ETR⁴⁵. En una proporción sustancial de pacientes

(31,6%), ETR sustituyó al tercer fármaco de primera línea por intolerancia, y entre los fármacos sustituidos se incluyó tanto ITINAN (mayoritariamente EFV) como IP. Estos pacientes cambiaron el tratamiento con una CVP indetectable, y el 94 (ITT) y el 100% (OT) de ellos permanecían indetectables a las 48 semanas de seguimiento. ETR fue muy bien tolerada, con muy pocas interrupciones de su administración durante el estudio⁴⁵.

Las mismas premisas pueden ser aplicables a la toxicidad inducida por IP en sujetos virológicamente controlados, aunque en este supuesto hay evidencias procedentes de ensayos clínicos con el cambio del IP implicado por EFV o NVP⁴⁶.

Etravirina en embarazadas y mujeres con deseo gestacional

EFV está contraindicado en mujeres embarazadas, ya que se han observado importantes defectos congénitos del SNC en monos expuestos intraútero a concentraciones similares a las que se observan en humanos tras una dosis terapéutica estándar⁴⁷. Ello aconseja evitar su uso en mujeres embarazadas y en edad fértil, perteneciendo a la categoría D de la Food and Drug Administration (FDA)⁴⁷. NVP no es teratogénico y puede utilizarse en embarazadas, pero su uso se halla sometido a las mismas restricciones de CD4 impuestas al resto de pacientes del sexo femenino, lo que excluye un importante porcentaje de éstas. ETR no ha sido estudiado en embarazadas, pero los estudios en animales han demostrado que no hay teratogenicidad en ratas y conejos a niveles de exposición equivalentes a los recomendados para situaciones clínicas en humanos⁴⁸. Está catalogado en la categoría B de la FDA, por la que no se prohíbe expresamente su uso en este contexto, recomendándose que ETR no se use durante el embarazo a menos que los potenciales beneficios superen los riesgos potenciales de su uso⁴⁷. Así pues, en el caso de usar un régimen basado en ITINAN en pacientes embarazadas o con deseo gestacional, EFV queda excluido y NVP limitada por el recuento de CD4, mientras que puede usarse ETR.

Etravirina en pacientes psiquiátricos

Los efectos neuropsiquiátricos son frecuentes con el uso de EFV, y se han descrito hasta en el 52% de los pacientes expuestos. Con menor frecuencia puede aparecer conducta inapropiada o apatía, depresión aguda o ideas de suicidio, y éstos se han descrito preferentemente en pacientes con historia previa de trastornos psiquiátricos o abuso de drogas⁴⁹. Aunque suelen ser de aparición precoz, en algunos estudios se ha demostrado también su persistencia a largo plazo^{46,50}.

Si bien una historia de enfermedad mental no es una contraindicación formal para el uso de EFV, muchos clínicos se sienten más cómodos con el uso de fármacos sin impacto sobre la esfera neuropsiquiátrica, entre los cuales puede ocupar un lugar potencial ETR, dado que en los estudios DUET la toxicidad psiquiátrica de ETR es superponible a la del placebo⁵¹. Como en otros aspectos comentados en este capítulo, no hay estudios aleatorizados que hayan examinado este punto, aunque en un estudio observacional la sustitución de EFV por ETR se ha efectuado con resultados satisfactorios⁴⁵. Para la sintomatología neurológica, básicamente en forma de inestabilidad y mareos, hay una capacidad para condicionar según que actividades laborales como las que requieran trabajo en alturas, trabajos en situaciones de riesgo físico y los que requieran de una elevada concentración. En este contexto, la sustitución de EFV por ETR puede representar una opción de optimización del TARc sin cambiar la familia del tercer fármaco⁴⁵.

Miscelánea

El perfil favorable de interacciones medicamentosas de ETR hace que la utilización potencial de este fármaco gane enteros en pacientes sometidos a tratamientos adicionales, en los que si el paciente

debe utilizar una pauta de TARc basada en ITINAN el terapeuta deberá esforzarse en hallar los fármacos que, como ETR, presentan un mejor perfil de interacciones farmacológicas⁵¹. Un ejemplo lo constituyen los pacientes que son o han sido usuarios de drogas por vía parenteral y que precisan de tratamiento sustitutivo con metadona. Es bien conocida la interacción de los ITINAN de primera generación con la metadona, mientras que no se ha demostrado una interacción significativa entre metadona y ETR. Hay un estudio que evaluó el efecto de ETR sobre la farmacocinética y farmacodinamia de metadona, y no se observaron síntomas de abstinencia ni fue necesario el ajuste de la dosis de la metadona, por lo que se concluyó que la administración concomitante de ETR y metadona es segura, bien tolerada y que ETR no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de la metadona⁵².

En resumen, ETR ha demostrado pluripotencialidad como fármaco pudiendo ser útil en diversos escenarios del TARc, tanto en etapas precoces de éste como en etapas avanzadas, como integrante de regímenes de rescate. El desarrollo actual del fármaco abrirá, con toda seguridad, nuevas posibilidades de uso para un fármaco potente, seguro y con elevada barrera genética.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios por charlas o Advisory Boards de Boehringer Ingelheim, Abbott, Janssen-Cilag, Glaxo SmithKline, Bristol Myers Squibb y Merck Sharp and Dohme.

Bibliografía

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139 [consultado 1-9-2009]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
2. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008;300:555-70.
3. Gazzard BG; BHIVA Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med*. 2008;9:563-608.
4. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009;23:1679-88.
5. 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.
6. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370:29-38.
7. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:339-54.
8. Viciano P, Rubio R, Ribera E, Knobel H, Iribarren JA, Arribas JR, et al. Longitudinal study on adherence, treatment satisfaction, and effectiveness of once-daily versus twice-daily antiretroviral therapy in a Spanish cohort of HIV-infected patients (CUVA study). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:127-34.
9. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *ICONA Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients*. *AIDS*. 2000;14:499-507.
10. Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med*. 2006;7:156-62.
11. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007;369:1169-78.
12. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006;368:466-75.
13. Food and Drug Administration. Intelence™ (etravirine) tablets: US prescribing information [consultado 18-8-2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/022187.pdf>

14. Janssen-Ortho Inc. Pr[Intelence (etravirine tablets 100 mg): product monograph [consultado 18-8-2009]. Disponible en: <http://cpe0013211b4c6d-cm0014e88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/dpdonline/searchRequest.do>
15. European Medicines Agency. Intelence 100 mg tablets: summary of product characteristics [consultado 1-8-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/intelence/H-900-PI-en.pdf>
16. Katlama C, Gatell JM, Molina JM, Peeters M, Vingerhoets J, Woodfall B, et al. Pooled 24-week results of DUET-1 and DUET-2: efficacy of TMC125 in treatment-experienced HIV-1-infected patients. 11th European AIDS Conference. Madrid. Oct 24-27, 2007.
17. 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. 11th European AIDS Conference. Madrid. Oct 24-27, 2007.
18. Gatell JM, 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. Oct 24-27, 2007.
19. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. AIDS. 2009. Epub ahead of print.
20. Trottier B, Mills A, Cahn P, et al. Durable efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 infected patients: pooled Week 96 results from the Phase III DUET-1 and DUET-2 trials. 18th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research. Vancouver, Canada. April 23-26 2009. P148.
21. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, Lalezari J, 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 TMC125 vs. placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston (MA). Feb 3-6, 2008.
22. 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. 11th European AIDS Conference. Madrid. Oct 24-27, 2007.
23. Campbell T, Mills A, Morlat P, Schechter M, De Smedt G, Peeters M, et al. TMC125 safety and tolerability in treatment-experienced hepatitis B or C coinfecting patients in DUET-1 and DUET-2- HEP DART Conference. Lahaina (HI). Dec 9-13, 2007.
24. Data on file. Little Island, County Cook, Ireland: Tibotec Pharmaceuticals Ltd.; 2007.
25. Johnson M, Campbell T, Clotet B, Katlama C, Lazzarin A, Townner W, et al. DUET-2: week-48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs. placebo in 591 treatment-experienced patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston (MA). Feb 3-6, 2008.
26. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. Clin Infect Dis. 2009;49:1441-9.
27. Imaz A, Del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falcó V, et al. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009. Epub ahead of print.
28. 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 naive, HIV-1 infected subjects. AIDS. 2003;17:2487-94.
29. 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 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. AIDS. 2003;17:F49-54.
30. Bhavan KP, Kampalath VN, Overton ET. The aging of the HIV epidemic. Curr HIV/AIDS Rep. 2008;5:150-8.
31. Deeks DD, Keating GM. Etravirine. Drugs. 2008;68:2357-72.
32. Llibre JM, Santos JR, Puig T, Molto J, Ruiz L, Paredes R, et al. Prevalence of etravirine-associated mutations in clinical samples with resistance to nevirapine and efavirenz. J Antimicrob Chemother. 2008;62:909-13.
33. 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.
34. 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.
35. Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ, et al. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. HIV Med. 2008;9:667-72.
36. 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. Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV9). Glasgow. November 9-13, 2008.
37. A Clinical Trial Comparing Etravirine to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors in Treatment-naïve HIV-1 Infected Patients [consultado 12-9-2009]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00903682?term=etravirine+in+naive+patients&rank=3>
38. Mills A, Grinsztejn B, Katlama C, Peeters M, Janssen K, Kakuda T, et al. The incidence of rash observed with the NNRTI etravirine (TMC125, ETR) in the phase III DUET trials using pooled 48-week data. XVII International AIDS Conference. México DF. Aug 3-8, 2008.
39. 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.
40. Ruxrungtham K, Pedro R, Latiff G, Conradie F, Domingo P, Lupo S, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. HIV Med. 2008;9:883-96.
41. 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.
42. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. AIDS Res Hum Retroviruses. 2005;21:527-36.
43. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;35:492-502.
44. 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. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK. 9-13 November 2008.
45. Scott C, Teague A, Bower M, Gazzard B, Nelson M. Etravirine use in clinical practice: 48 week data from a single centre cohort—an update. 15th British HIV Association (BHIVA) meeting. Liverpool. April 1-3, 2009.
46. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczak D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. JM. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. AIDS. 2007;21:367-9.
47. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. April 29, 2009; p. 1-90 [consultado 12-9-2009]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>
48. Raoof A, Lachau-Durand S, Verbeeck J, et al. Etravirine has not effect on fetal development in rats and rabbits. XVII International AIDS Conference. México City. August 3-8 2008.
49. 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.
50. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Negro 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.
51. Katlama C, Campbell T, Schechter M, Peeters M, Bicer C, Sinha 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. XVIIth International AIDS Conference. México City. August 3-8 2008.
52. Schöller-Gyüre, 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.