



## Switch de un inhibidor de la proteasa a efavirenz: eficacia y tolerancia

Juan Jacobo Ayala Gaytán,\* Eduardo Roger Zapata de la Garza,\*\* Salvador Bruno Valdovinos Chávez,\*\* Pedro Mario González Martínez\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** comparar la reacción a dos años de un grupo de pacientes con tratamiento antirretroviral a quienes se cambió de indinavir a efavirenz con los que continuaron el régimen original.

**Pacientes y método:** se estudió una cohorte de 53 adultos que mantuvieron una carga viral no detectable durante más de un año, con tratamiento antirretroviral basado en indinavir. A 33 de estos pacientes se les cambió (*switch*) a efavirenz como base y los restantes con el esquema basado en el inhibidor de la proteasa continuaron como grupo control.

**Resultados:** no hubo diferencias en lo referente a la carga viral inicial ni en el tiempo promedio que habían recibido el esquema previo a la sustitución (28.75 meses en el grupo con inhibidor de la proteasa y 30.64 meses en el grupo de *switch*). Durante el primer año un paciente con inhibidor de la proteasa abandonó el control (IT = 95%), y ninguno del grupo de *switch* (IT = 100%). Al terminar el seguimiento dos pacientes más del grupo del inhibidor de la proteasa lo abandonaron (IT = 85%), al igual que uno del grupo de *switch* (IT = 97%), sin diferencia significativa. No hubo fallas al tratamiento por episodios adversos graves. El conteo de CD4 mostró aumento progresivo pero sin diferencias significativas entre los grupos a las 96 semanas, con incremento de  $77.47 \pm 129.7$  en el grupo del inhibidor de la proteasa y de  $88.34 \pm 280$  en el de *switch*. Ningún paciente experimentó progresión de su padecimiento, nueva enfermedad indicadora de SIDA o muerte.

**Conclusiones:** reemplazar el inhibidor de la proteasa por efavirenz de un esquema antirretroviral altamente activo en pacientes con más de un año de carga viral no detectable es inocuo virológica e inmunológicamente y favorece el mejor apego al tratamiento.

**Palabras clave:** SIDA, infección por VIH, antirretrovirales, *switch*, efavirenz, inhibidor de la proteasa.

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the two-year response from a group of patients with antiretroviral therapy that was switched from indinavir to efavirenz with those that continued the original regimen.

**Patients and method:** A cohort of 53 adult HIV-infected patients with antiretroviral therapy based on indinavir, which were sustaining undetectable viral load at least for one year were studied. Thirty-three of these patients changed to efavirenz as base and the remaining subjects with the protease inhibitor based scheme continued as control.

**Results:** There were no differences as for the initial viral load or in the length of time with protease inhibitor before switching (28.75 months in the protease inhibitor group, and 30.64 months in the switch group). During the first year a patient with protease inhibitor left the control (IT = 95%), and none of the switch group did (IT = 100%). At the end of the follow-up two more patients from the group of protease inhibitor quit (IT = 85%) and one from the switchers did (IT = 97%); there was no significant difference. There were no treatment failures due to severe adverse events. At week 96 CD4 counts increased progressively but without significant differences among both groups, with a mean increase of CD4 count of  $77.47 \pm 129.7$  cells/mm<sup>3</sup> in patients with protease inhibitor and of  $88.34 \pm 280$  in the switch group. No patient experienced illness progression, new AIDS defining condition or death.

**Conclusions:** Switching protease inhibitors to efavirenz in patients sustaining undetectable viral load for a year or more seems to be both immunologically and virologically safe, and favors better adherence to therapy.

**Key words:** AIDS, HIV infection, antiretroviral therapy, switch, efavirenz, protease inhibitors.

\* Servicio de infectología.

\*\* División de medicina interna.

Unidad Médica de Alta Especialidad número 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, NL, México.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. Unidad Médica de Alta Especialidad número 25 del IMSS. Av. Fidel Velázquez y Lincoln, Monterrey, NL, CP 64320, México. Tel.: (52-81) 8346-3860, fax: (52-81) 8347-5217. E-mail: jjag@hsj.com  
Recibido: agosto, 2005. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Los efectos adversos, los problemas con el apego al tratamiento o, bien, el deseo del paciente de simplificar su esquema con nuevas opciones de manejo, potentes y de fácil administración, son los motivos para cambiar a un tratamiento antirretroviral altamente activo basado en un inhibidor de la proteasa, con el que se está obteniendo buena respuesta clínica, virológica e inmunológica. De estos motivos, la toxicidad es la causa más común; 21% de los pacientes cambian su primer tratamiento antirretroviral altamente

activo durante el primer año de iniciado debido a efectos secundarios,<sup>1</sup> 5% lo cambian por falla virológica y 7% debido a problemas con el apego. A largo plazo la lipodistrofia y otras anormalidades metabólicas también son causa importante para cambiar el tratamiento; por lo general, se sustituye al inhibidor de la proteasa con un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos (ITRnAN) o abacavir.<sup>2,3</sup> Esta simplificación, conocida como *switch*, mejora el apego al tratamiento y la calidad de vida. Para exponer al paciente a este cambio se sugiere que la carga viral haya permanecido no detectable cuando menos seis meses durante el esquema de tratamiento antirretroviral altamente activo, que incluye al inhibidor de la proteasa a sustituir.<sup>4,5</sup>

En 1996, en el servicio de infectología del Hospital número 25 del IMSS de Monterrey, Nuevo León, empezaron a administrarse, con buenos resultados, tratamientos antirretrovirales altamente activos basados en indinavir como inhibidor de la proteasa.<sup>6</sup> Cuatro años más tarde se tuvo acceso al inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos, efavirenz. Por lo tanto, en el año del 2001 la cohorte de pacientes en tratamiento con indinavir, que tenía toxicidad relacionada con el inhibidor de la proteasa, que solicitaba cambiar a un esquema más cómodo y que tenía cuando menos un año de carga viral no detectable, se incluyó en un protocolo de *switch* de indinavir a efavirenz. En este trabajo se reportan los resultados a dos años de su seguimiento.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyó a pacientes mayores de 18 años, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que no hubieran recibido previamente efavirenz u otro inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos, que se encontraran tomando indinavir como único inhibidor de la proteasa, que no manifestaran afecciones asociadas con el VIH, y que se hubiesen mantenido cuando menos un año con carga viral no detectable (realizada mediante el método de Amplicor® de Roche, con límite de detección menor de 400 copias/mL de ARN del VIH-1). No existieron limitaciones respecto a los antirretrovirales recibidos con anterioridad.

El estudio fue prospectivo, controlado, abierto y comparativo para determinar la eficacia y tolerabilidad de la sustitución del inhibidor de la proteasa por efavirenz.

Para el cambio se seleccionó a los pacientes con efectos tóxicos por el inhibidor de la proteasa o, bien, si existía el interés de simplificar el esquema de manejo.

El estudio lo autorizó el comité local de investigación y todos los pacientes firmaron su consentimiento informado. A éstos se les asignó ya fuera para reemplazar el inhibidor de la proteasa con efavirenz (600 mg una vez al día) o para continuarlo. El resto del esquema no se modificó y consistió en un comprimido cada doce horas de la combinación comercial de zidovudina con lamivudina, 300/150 mg (Combivir®, GSK), o lamivudina a la misma dosis asociada con estavudina, 40 mg dos veces al día. Los mismos inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos se administraron en el grupo que tomaba el inhibidor de la proteasa y en éstos se continuó el indinavir, a dosis de 800 mg tres veces al día.

Los pacientes se evaluaron cada cuatro semanas durante un periodo de 96. En cada visita, además de un examen físico completo, se buscaron intencionadamente los episodios indicadores de SIDA y los efectos adversos de los medicamentos. Al inicio y de manera periódica se realizó: biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, colesterol y triglicéridos. Las determinaciones de CD4 y de la carga viral se hicieron al inicio y cada tres meses. Las cuentas de linfocitos se procesaron mediante citometría de flujo y la carga viral mediante el método antes descrito.

La principal variable de valoración de los resultados fue la proporción de pacientes con falla virológica, definida como un resultado de carga viral con más de 400 copias/mL del ARN del virus, corroborada en dos o más ocasiones a lo largo de 96 semanas. Otras variables estudiadas fueron los cambios en el recuento celular de CD4, nuevos episodios indicativos de SIDA y muerte. Toda la información se almacenó en una base de datos computarizada al momento de cada visita.

El análisis estadístico de las variables continuas se realizó con la prueba de la *t* de Student y con el análisis de variancia, para grupos independientes o para lotes apareados según el caso. Las variables categóricas se analizaron con las pruebas de la *ji* al cuadrado y exacta de Fisher, cuando fue necesario.

El nivel de significado estadístico se estableció con  $p < 0.05$ . El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS, versión 12.0.

**Cuadro 1.** Características de los pacientes

	EFV (n = 33)	IP (n = 20)	Diferencia
<b>Edad (años)</b>			
Media	38.7	35.9	NS
Rango	17-58	20-56	
<b>Sexo masculino</b>			
Núm. (%)	30 (90.9)	19 (95)	NS
<b>Grupo de riesgo, núm. (%)</b>			
Homo/bisexuales	30 (90.9)	20 (100)	
Heterosexuales	3 (9.09)	0 (0)	NS
<b>Etapa clínica</b>			
A	15	8	
B	11	6	
C	7	6	NS
<b>Recibieron TARAA por primera vez, núm. (%)</b>	21 (63.63)	12 (60)	NS
<b>TARV subóptimo, núm. (%)</b> (antes del esquema con IP)	12 (36.36)	8 (40)	NS
<b>Células CD4/mm<sup>3</sup></b>			
Media	531.09	428.50	
Rango	95-1625	56-821	NS
<b>Duración del TARAA</b>			
Meses al momento del cambio			
Media	30.64	28.75	
Rango	15-57	15-48	NS
<b>Duración de carga viral no detectable</b>			
Meses al momento del cambio			
Media	24.64	22.75	
Rango	9-51	9-42	NS
<b>ITRAN que continuaron, núm. (%)</b>			
AZT + 3Tc	23	13	
D4t + 3Tc	10	7	NS

**RESULTADOS**

Se incluyeron 53 pacientes, de los cuales 20 continuaron con el inhibidor de la proteasa y 33 cambiaron a efavirenz. Las características y hallazgos de laboratorio basales se muestran en el cuadro 1. No se apreciaron diferencias significativas en los grupos.

De los pacientes que cambiaron a efavirenz, 21 no habían recibido antirretrovirales previos al tratamiento antirretroviral altamente activo basado en indinavir y 12 continuaron con el inhibidor de la proteasa. Nueve de los 12 pacientes restantes del grupo que cambió a efavirenz sólo habían recibido previamente inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los

nucleósidos, así como siete de los ocho que siguieron con el inhibidor de la proteasa (no significativo). No se encontraron diferencias en cuanto al tiempo promedio que habían recibido tratamiento antirretroviral altamente activo previo a la sustitución (30.64 meses en el grupo de *switch* y 28.75 meses en el que siguió con el inhibidor de la proteasa), ni diferencias en lo referente a la carga viral inicial.

Durante las primeras 48 semanas los 33 pacientes del grupo de *switch* continuaban en seguimiento y con carga viral no detectable (IT = 100%), mientras que uno de los pacientes del grupo con inhibidor de la proteasa abandonó el control al cuarto mes (IT = 95%). Al terminar las 96 semanas de seguimiento

uno de los pacientes del grupo de *switch* abandonó el tratamiento (IT = 97%) y dos pacientes más del grupo del inhibidor de la proteasa (IT = 85%). No hubo diferencias significativas en la proporción de fallas del tratamiento.

No ocurrieron fallas del tratamiento debidas a efectos adversos clínicos graves o de laboratorio, grado III/IV.

La respuesta inmunológica mostró aumento progresivo, pero sin diferencias significativas, entre los grupos a las 96 semanas (mediana 368 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo con inhibidor de la proteasa y 567.5 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo con efavirenz). El incremento de la cuenta de células CD4 al final del seguimiento fue de 77.47 ± 129.7 en el grupo del inhibidor de la proteasa y de 88.34 ± 280 en el de *switch*.

Ningún paciente tuvo progresión de su enfermedad, nuevo episodio definitorio de SIDA o muerte.

## DISCUSIÓN

En este estudio se sustituyó un inhibidor de la proteasa por efavirenz para evaluar su efectividad, su perfil de toxicidad y mejorar el apego al tratamiento. Los pacientes no manifestaban falla virológica pero sí al tratamiento, ya que si el inhibidor de la proteasa se cambia por cuestiones de toxicidad o conveniencia, a pesar de que no exista rebote virológico, debe considerarse que hay falla al tratamiento.<sup>7</sup>

Se eligió efavirenz para sustituir al inhibidor de la proteasa debido a su potencia, cómoda administración y buena tolerancia.<sup>8</sup> Con el tiempo demostró ser elemento primordial en los esquemas de primera elección para el manejo de los pacientes sin tratamiento previo.<sup>9</sup> El inhibidor de la proteasa que se sustituyó fue indinavir, debido a que en su época demostró ser un inhibidor de la proteasa potente y de efecto sostenido.<sup>10</sup>

Drechsler y Powderly<sup>11</sup> revisaron más de 35 reportes de *switch*, diez de los cuales se realizaron al cambiar el inhibidor de la proteasa por efavirenz. La mayor parte se presentaron como resumen en congresos y, por lo general, sin grupo control.

Tres estudios publicados (cuadro 2) evalúan la eficacia del *switch* de inhibidor de la proteasa a efavirenz<sup>12-14</sup> y dos más lo comparan, además, con abacavir o con nevirapina y abacavir.<sup>15,16</sup> En este reporte, al

**Cuadro 2.** Estudios de *switch* en los que se cambia con efavirenz al inhibidor de la proteasa

Referencia	Descripción	Grupo control	Núm. de pacientes EFV/IP	Tiempo de seguimiento	1er TARAA	Tiempo medio del TARAA	Falla virológica	Falla por abandono	Falla por efectos secundarios	Cambio en la cuenta de CD4
12	EFV/<50	No	62/0	64 semanas	58% (36)	18 m	11.3% (7/62)	9.6% (6)	6.4% (4)	21
13	EFV x LPD/<400	No	41/0	1 año	ND	20.7 m	2.4% (1/41)	19.5% (8)	9.7% (4)	94
14	EFV con grupos de heroínomanos/<400	Sí	184/361	1 año	25%	29 m	9.4/27.3%	ND	6.6% (en heroínomanos 22.6%)	Sin diferencias entre grupos
15	EFV/ABV/IP/<500	Sí	70/70	2 años	25%	20.6 m	2.9/5.7%	4.2/8.6%	21.4/47.1%	127/123
16	EFV/ABV/NEV/<200	Sí	156/0	1 año	ND	31 m	4.4% (7)	3.8% (6)	17% (27)	49
21	EFV/IP/<400	Sí	178/177	1 año	53% (95)	36 m	3.3 (6)/4.5% (8)	1.6 (3)/10.7% (19)	8.9 (16)/9.6% (17)	16/15
Actual	EFV/IP/<400	Sí	33/20	2 años	63.63% (21)	30.6 m	0/0	3/15%	0/0	ND

EFV = efavirenz; IP = inhibidor de la proteasa; TARAA = tratamiento antirretroviral altamente activo; LPD = lipodistrofia; ABV = abacavir; NEV = nevirapina

igual que en el de Maggiolo y colaboradores,<sup>15</sup> se evalúa a los pacientes durante dos años después del cambio; en el resto, el seguimiento es a 12 meses. En todas las series, incluida ésta, el motivo del cambio fue disminuir las alteraciones metabólicas y mejorar el apego al tratamiento.

En dos reportes<sup>14,16</sup> el número de pacientes en los que se sustituye el inhibidor de la proteasa sobrepasa los 100; el resto se parece a esta serie y varía de 41 a 70 pacientes. Sin embargo, en este estudio ninguno manifestó falla virológica durante los dos años de seguimiento. Ello puede explicarse debido a que alrededor del 60% de los individuos se encontraban en su primer tratamiento antirretroviral altamente activo y en éstos las fallas son menores que en los que han recibido antirretrovirales con anterioridad.<sup>17</sup> Se considera que lo que más influyó en este resultado fue que los cambios se hicieron después de haber estado un año con carga viral no detectable en el esquema original y no cuatro a seis meses, como en la mayor parte de los reportes de *switch*, lo que apoya las estrategias de cambio recomendadas por Youle y colaboradores<sup>4</sup> y por Leen y su equipo.<sup>5</sup>

Durante el primer año de seguimiento ninguno de los pacientes con el esquema simplificado abandonó el tratamiento, mientras que uno (5%) del grupo con inhibidor de la proteasa sí lo hizo. Al terminar los dos años, uno (3%) lo suspendió en el grupo de efavirenz y tres (15%) en el de inhibidor de la proteasa. Maggiolo y colaboradores<sup>15</sup> señalan que los esquemas simplificados reducen dos veces el riesgo de falla, lo que favorece el apego.<sup>18</sup>

Los efectos adversos serios reportados varían del 6 al 9%, incluso se refieren hasta en 22%.<sup>12-16</sup> Sin embargo, en este estudio no hubo alguno que obligara a abandonar el tratamiento, quizá porque no había pacientes usuarios de drogas, que son los que más a menudo manifiestan efectos adversos al efavirenz.<sup>14</sup>

El estudio no se diseñó para medir de manera prospectiva los potenciales efectos del *switch* en las concentraciones plasmáticas de lípidos o glucosa, pero en la actualidad se señala que la reducción de éstos es más consistente cuando el esquema se simplifica con abacavir o nevirapina.<sup>16,19-21</sup>

Los pacientes de esta serie no sufrieron progresión de su enfermedad, afecciones indicadoras de SIDA o

muerte. El aumento de la cuenta de CD4 fue semejante en ambos grupos y con resultados similares a otros estudios.<sup>12-15</sup>

## CONCLUSIONES

Reemplazar el inhibidor de la proteasa por efavirenz de un tratamiento antirretroviral altamente activo en pacientes con más de un año de carga viral no detectable es inocuo virológica e inmunológicamente. Asimismo, favorece el mejor apego al tratamiento.

## REFERENCIAS

1. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, et al. Insights into reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. ICONA Study Group. Italian cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS* 2000;14:499-507.
2. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med* 2002;3:146-55.
3. Mallon PW. Switch therapy studies: a review. *J HIV Ther* 2001;2:45-48.
4. Youle M. Strategies of HIV management-when to switch. *AIDS* 2002;16:S151-S5.
5. Leen CL. Perspectives on HAART: switch maintenance therapy. *Int J STD AIDS* 2003;14:577-82.
6. Ayala-Gaytán JJ, Zapata de la Garza ER, Chávez-García M, Valdovinos-Chávez S, Pérez-Cristóbal M. Experiencia con indinavir en la práctica clínica. *Med Int Mex* 2003;19:197-201.
7. Phillips AN, Walker AS. Drug switching and virologic-based endpoints in trials of antiretroviral drugs for HIV infection. *AIDS* 2004;18:365-70.
8. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima K, Rachlis A, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV infection in adults. *N Engl J Med* 1999;341:1865-73.
9. DHHS panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2005.
10. DHHS panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2001.
11. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis* 2002;35:1219-30.
12. Rey D, Schmitt MP, Partisani M, Hess-Kempf G, et al. Efavirenz as a substitute for protease inhibitors in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART: a median follow-up of 64 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:459-62.
13. Estrada V, de Villar NGP, Martínez MTL, González AL, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipoatrophy. *Clin Infect Dis* 2002;35:69-76.

14. Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, Zellweger C, et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz. Differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002;16:381-5.
15. Maggiolo F, Ripamonti D, Ravasio L, Gregis G, et al. Outcome of simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2003;37:41-49.
16. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349:1036-46.
17. Raffi F, Bonnet B, Ferré V, Esnault JL, et al. Substitution of a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in the treatment of patients with undetectable plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. *Clin Infect Dis* 2000;31:1274-8.
18. Miller LG, Golin CE, Hays RD, Liu H, et al. Impact of antiretroviral regimen switches on adherence. *HIV Clin Trials* 2002;3:355-60.
19. Barreiro P, Garcia-Benayas T, Soriano V, Gallant J. Simplification of antiretroviral treatment-how to sustain success, reduce toxicity and ensure adherence avoiding PI use. *AIDS Rev* 2002;4:233-41.
20. Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, Nielsen JO, Andersen O. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: a review. *Scand J Infect Dis* 2004;35:244-53.
21. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, Yeni P, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1- infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis* 2005;19:830-9.

## Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Estimados colegas:

Informamos a ustedes que a partir de estas fechas el Colegio de Medicina Interna cuenta con un despacho de asesoría jurídica (Solución Integral Empresarial), servicios que se hacen extensivos a todos ustedes como socios de este Colegio.

Esta asesoría será sin costo alguno para ustedes, de requerir la participación del profesional en trámite o litigio, el costo será siempre menor al 50% del importe ordinario.

Servicios jurídicos:

Laboral (todo tipo de demandas o emplazamientos).

Civil (representación de diversos tribunales, revisión de contratos, obligaciones en general).

Mercantil (cartera vencida, cobranzas en general, judicial o extrajudicial).

Administrativo (todo tipo de revisión o verificación de empresas, multas impuestas o cobros indebidos).

Penal (asesoría y atención en toda averiguación previa y representación en juicios penales ante juzgados).

Arrendamiento (elaboración y revisión de contratos de arrendamiento y representación en juzgados).

Familiar (cualquier problema familiar, divorcios, intestados, pensiones alimenticias, etc.).

Este servicio estará disponible las 24 horas del día los 365 días del año, de requerirse, ofrecemos asistencia inmediata por el profesionista.

Informes :

**Lic. David López Moreno**

Tel.: 10421948, cel.: 044-55-1279-1857.

Nextel: ID 54363\*12

E-mail: dlmus@terra.com.mx