



## Sustitución con análogos no nucleósidos (nevirapina o efavirenz) en un régimen de inhibidor de proteasa en pacientes con infección por VIH

José Marcelino Chávez García,\* Eduardo Roger Zapata de la Garza,\* Luis Antonio Sánchez López,\* Salvador Bruno Valdovinos Chávez,\* Pedro Mario González Martínez,\* Carlos Albarrán del Regil,\* Juan Jacobo Ayala Gaytán\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el tratamiento antirretroviral fue diseñado a base de inhibidores de proteasa, fármacos que requieren un número importante de cápsulas, tienen más interacciones medicamentosas, restricciones dietéticas y efectos adversos metabólicos. Recientemente se demostraron excelentes resultados con tratamiento antirretroviral a base de inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos, nevirapina y efavirenz.

**Objetivo:** conocer la respuesta de un grupo de pacientes con tratamiento antirretroviral, que pasaron de un régimen a base de inhibidores de proteasa a otro basado en análogos no nucleósidos; comparada con un grupo control que recibió inhibidor de proteasa.

**Pacientes y método:** se incluyeron 83 adultos con tratamiento antirretroviral basado en inhibidor de proteasa que mantuvieron una carga viral no detectable durante más de un año, a 63 se les cambió a efavirenz (33) o nevirapina (30).

**Resultados:** no hubo diferencias con referencia a la carga viral inicial ni en la concentración de CD4+ basal. Se observó diferencia significativa respecto al tiempo promedio que habían recibido el esquema previo a la sustitución, que fue mayor en el grupo con nevirapina (38.4 meses), que en el de efavirenz (30.64) y el de inhibidor de proteasa (28.75) ( $p = 0.024$ ). Ningún paciente experimentó progresión del padecimiento.

**Conclusiones:** la sustitución de un inhibidor de proteasa por efavirenz o nevirapina en pacientes con carga viral no detectable durante más de un año, es eficaz tanto virológica como inmunológicamente, no representa mayor riesgo de toxicidad y favorece el apego al tratamiento.

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

### ABSTRACT

**Background:** Antiretroviral therapy was designed on the basis of protease inhibitors, these drugs need an important number of pills, have higher drug interaction, dietetic restrictions, and metabolic side effects. Recently there were demonstrated excellent results with this kind of therapy based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: nevirapine and efavirenz.

**Objective:** To assess the response in a group of patients with antiretroviral therapy switched with non-nucleosides (nevirapine or efavirenz) for a protease inhibitor (PI) based regime in comparison to a group of patients that remained on PI-based therapy.

**Patients and method:** A cohort of 83 adult patients, with PI-based antiretroviral treatment, who maintained undetectable viral load for one year or more. Sixty-three of these patients were switched; whereas to efavirenz (33) or nevirapine (30), while 20 remained unswitched as control group.

**Results:** Mean baseline levels of viral load and CD4+ counts were similar for the three groups, but baseline length of time in months with the PI regime, was different for each group as follows: nevirapine 38.4, efavirenz 30.4, and controls (PI-based) 28.75 months, ( $p = 0.024$ ). From the PI group, two patients dropped (ITT = 90%), two from the nevirapine group (ITT = 93.3%), and no patient with efavirenz (ITT = 100%). CD4+ counts showed an increase of 152 cells in the nevirapine group ( $p = 0.018$ ), such counts decreased respectively to -17 in the efavirenz group, and -11 in the PI group. One patient in the nevirapine group was discontinued because of severe skin rash. No patients in this study experienced progression of disease, AIDS defining events, or death.

**Conclusions:** The substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitors in patients with undetectable viral load for more than one year, demonstrated efficacy on virologic and immunologic grounds, did not represent an increment in toxicity, and favors better adherence to therapy.

**Keywords:** AIDS, HIV infection, antiretroviral therapy, switch, nevirapine, efavirenz, protease inhibitors.

El tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) ha tenido una gran repercusión en los pacientes con infección por VIH-SIDA, al reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas, mejorar su estado de salud y lograr su reincorporación a las actividades cotidianas, laborales y sociales.<sup>1,2</sup>

El tratamiento antirretroviral altamente activo inicialmente fue diseñado a base de inhibidores de proteasa (IP);<sup>1-3</sup> fármacos que requieren de un número importante de cápsulas, tienen más interacciones medicamentosas, restricciones dietéticas y están asociados con mayores efectos adversos metabólicos, como: resistencia a la insulina, dislipidemias, cambios en la distribución corporal de grasa y osteopenia entre otros, lo que ha generado preocupación por los efectos y riesgos a largo plazo.<sup>3-5</sup>

En los últimos años se han demostrado excelentes resultados con esquemas de tratamiento antirretroviral altamente activa a base de inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNAN), nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV).<sup>6,7</sup>

Debido a que no es posible la erradicación del VIH y se requiere mantener al paciente en tratamiento antirretroviral de forma crónica, es importante replantear los esquemas terapéuticos y buscar opciones más cómodas, con mejor tolerancia y menos efectos adversos, pero que mantengan la efectividad a largo plazo, determinada por la supresión viral y la recuperación inmunológica.<sup>7-9</sup>

Los tratamientos de simplificación o switch son estrategias que buscan mejorar el apego al tratamiento a través de regímenes menos tóxicos, con dosis más simples.<sup>8-10</sup> Estos tratamientos constituyen una demanda cada vez más frecuente por parte de los pacientes que logran suprimir la carga viral plasmática con un régimen complejo. Debido a esto y apoyados en lo reportado en la bibliografía<sup>6,8,11,12</sup> decidimos efectuar el cambio a esquemas basados en ITRNAN en un grupo de pacientes que se encontraban bien controlados con un esquema basado en inhibidores de proteasa, en quienes se propuso la simplificación del tratamiento antirretroviral, con el propósito de evaluar la inocuidad y eficacia de nevirapina y efavirenz.

## MÉTODOS

El estudio fue prospectivo, controlado, abierto y comparativo de tres brazos, en una cohorte de sujetos que recibían un esquema basado en inhibidores de proteasa y que habían mantenido carga viral no detectable (CV ND), al menos durante 48 semanas; el objetivo fue determinar la eficacia y tolerabilidad de la sustitución de inhibidores de proteasa por un ITRNAN. Para el cambio se seleccionó a los pacientes con reacciones tóxicas por el inhibidor de proteasa, o bien, si existía el interés de simplificar el esquema de manejo. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que no hubieran recibido previamente nevirapina o efavirenz, que estuvieran tomando un esquema a base de inhibidores de proteasa, que no tuvieran enfermedades asociadas con SIDA, y que se hubieran mantenido cuando menos un año con carga viral no detectable (realizada mediante el método de Amplicor® de Roche, con límite de detección de 400 copias/mL del ARN del VIH-1). No existieron limitaciones respecto a los antirretrovirales recibidos con anterioridad, ni con respecto a la cuenta de linfocitos CD4+.

El estudio fue autorizado por el comité local de investigación. Los pacientes, después de firmar su consentimiento informado, fueron asignados a tres grupos, ya fuera para reemplazar al inhibidor de proteasa con nevirapina o efavirenz y aquellos pacientes que no aceptaron el cambio a ITRNAN continuaron como grupo control. El resto del esquema no se modificó.

Los pacientes fueron evaluados cada cuatro semanas durante un periodo de 48. En cada visita, además del examen físico completo, se buscaron intencionalmente condiciones asociadas con SIDA así como efectos adversos relacionados con los medicamentos. Al inicio, y de manera periódica se realizó: biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, colesterol y triglicéridos. Las determinaciones de CD4+ y carga viral se efectuaron al inicio a las 24 y 48 semanas. Las cuentas de linfocitos se procesaron mediante citometría de flujo y la carga viral mediante el método descrito. La principal variable fue la proporción de pacientes con falla virológica en cada

grupo, 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 del seguimiento. Otras variables estudiadas fueron los cambios en el recuento celular de CD4+, nuevos episodios indicativos de SIDA, efectos adversos y muerte.

La información se almacenó en una base de datos computada al momento de cada visita. El análisis estadístico de las variables continuas se realizó con la prueba *t* de Student y con análisis de varianza, para grupos independientes o para lotes apareados según el caso. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de la  $\chi^2$  y la prueba 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.

## RESULTADOS

Se incluyeron 83 pacientes, de los cuales 33 fueron asignados a efavirenz, 30 a nevirapina y 20 continuaron con el inhibidor de proteasa que recibían. Las características y hallazgos de laboratorio basales se muestran en el

cuadro 1. No se apreciaron diferencias significativas en los grupos, excepto respecto al tiempo durante el cual recibieron inhibidor de proteasa previo al switch; en el grupo con nevirapina fue de 38.4 meses, en el grupo con efavirenz, de 30.64 y en el de inhibidor de proteasa, de 28.75 ( $p = 0.024$ ). Habían recibido un tratamiento subóptimo previo al tratamiento antirretroviral altamente activo 36% de los pacientes del grupo con efavirenz (12/33), 33% (10/30) en el grupo con nevirapina y 40% (8/20) en el grupo con inhibidor de proteasa ( $p < 0.001$ ).

A las 24 semanas de seguimiento todos los pacientes asignados a efavirenz mantuvieron carga viral no detectable, un paciente del grupo con nevirapina (1/30) fue retirado del estudio a las cuatro semanas por manifestar rash y uno del grupo con inhibidor de proteasa (1/20) abandonó la consulta; análisis de intención de tratamiento (IT) 100, 96.6 y 95% respectivamente ( $p = 0.474$ ); a las 48 semanas los pacientes del grupo de efavirenz continuaron con carga viral no detectable, un paciente en nevirapina y otro del grupo inhibidor de proteasa manifestaron falla virológica (IT 100, 93.3 y 90%) ( $p = 0.720$ ).

**Cuadro 1.** Características demográficas

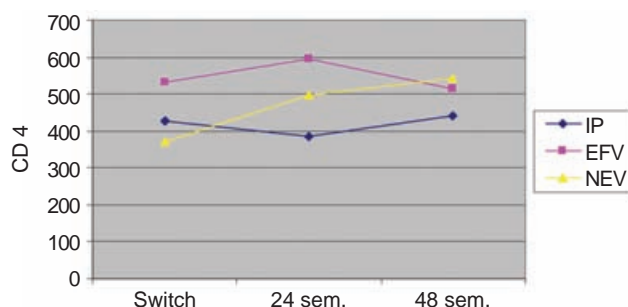
Características	Efavirenz (n = 33)	Nevirapina (n = 30)	Inh. Proteasa (n = 20)	p
Edad en años				
media	38.7	42.5	35.9	
Rango ( )	(17-58)	(28-69)	(20-56)	.36
Sexo masculino				
n (%)	28(84.8)	24 (72.7)	19(95)	.11
Nadir CD4+ (cel/mm3 )				
media	167	181	109	.09
rango	(3-404)	(2-513)	(3-356)	
CD4+ al switch (cel/mm3 )				
media	531	371	429	
Rango	(95-1625)	(133-924)	(56-821)	.28
Tratamiento previo subóptimo n(%)*	12 (36)	10 (33)	8 (40)	.74
Tiempo en meses	27.6	27.9	22.3	
Tx con IP previo al switch en meses**	30.6	38.4	28.7	.024
Combinación de ITRNAN n(%)				
zidovudina-lamivudina	23 (70)	18 (60)	13 (65)	.84
estavudina-lamivudina	10 (30)	8 (27)	7 (23)	
Otras combinaciones***	0	4 (13)	0	

\* Tratamiento solo con ITRAN en mono o biterapia antes de iniciar el tratamiento antirretroviral altamente activo.

\*\* Tiempo en tratamiento antirretroviral altamente activo a base de inhibidor de proteasa previo al switch.

\*\*\* Se encontraba un paciente en cada una de las combinaciones siguientes: zidovudina-didanosina, estavudina-didanosina, estavudina-abacavir, abacavir-lamivudina.

El promedio de CD4+ al momento del switch fue de 596 cel/mm<sup>3</sup> en el grupo con efavirenz, 371 cel/mm<sup>3</sup> en el de nevirapina y 429 cel/mm<sup>3</sup> en el grupo con inhibidor de proteasa, (no hubo diferencias significativas entre los grupos  $p = 0.1$ ); a las 48 semanas se observó un incremento de CD4+ de 152 cel/mm<sup>3</sup> en el grupo con nevirapina, una disminución en 17 en el grupo con efavirenz y 11 en el grupo con inhibidor de proteasa, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0.018$ ) (figura 1).



**Figura 1.** Cambio en la cuenta de linfocitos T CD4+ (cel/mm<sup>3</sup>) a partir del switch, a las 24 y 48 semanas de seguimiento en los tres grupos de pacientes con infección por VIH, en tratamiento estable con un esquema basado en inhibidores de proteasa, en quienes se sustituyó el tratamiento por efavirenz, nevirapina, o continuaron con inhibidor de proteasa.

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

Dos pacientes del grupo con nevirapina fueron retirados del estudio: uno tuvo rash y fue reinstalado en el esquema que recibía con zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y nelfinavir (NFV) y manifestó falla virológica a los seis meses de seguimiento. Un genotipo mostró la mutación K101E (la cual ha sido aislada en suero de pacientes con tratamiento previo a nevirapina y confiere resistencia a ITRNAN) y la M36I que aparece posterior a tratamientos con inhibidor de proteasa, entre ellos nelfinavir. No se encontraron mutaciones asociadas a ITRAN.

Al paciente que tuvo falla virológica a 24 semanas del switch, se le realizó estudio de genotipo que reportó mutaciones a transcriptasa reversa: Y181C, M184V, T215F, que confieren resistencia a nevirapina, lamivudina y zidovudina, respectivamente. No se encontraron mutaciones de resistencia a los inhibidores de proteasa.

En ambos pacientes se estableció un nuevo esquema antirretroviral que hasta ahora, ha resultado efectivo.

## DISCUSIÓN

Se evaluó la eficacia e inocuidad seguridad de la sustitución de un régimen de inhibidores de proteasa a uno basado en ITRNAN. A 48 semanas de seguimiento logró mantenerse una supresión viral en el 100, 93 y 90% de los pacientes en los grupos de efavirenz, nevirapina e inhibidores de proteasa, de manera respectiva. Estos resultados son comparables con lo observado por Negro y su grupo,<sup>12</sup> quienes reportan una carga viral no detectable a 48 semanas en 92, 96 y 92% en los grupos de efavirenz, nevirapina e inhibidores de proteasa; también concuerdan con el ensayo mas amplio en tratamiento de sustitución realizado por Martínez y su grupo<sup>13</sup> (el estudio NEFA), que evaluó el switch a nevirapina, efavirenz o abacavir (ABC) (en ese estudio no hubo grupo control en inhibidores de proteasa). Se manifestó falla virológica en el 6, 4 y 12%, respectivamente, siendo el grupo con abacavir el que tuvo mayor tendencia a fracaso virológico. Se demostró además que la probabilidad de falla era más frecuente si el paciente había recibido tratamiento subóptimo previo al tratamiento antirretroviral altamente activo.

En el presente estudio la respuesta inmunológica se mantuvo de manera consistente, lo cual concuerda con lo reportado en la bibliografía,<sup>6,8,9,12,13</sup> incluso se observó un incremento significativo de linfocitos CD4+ en el grupo con nevirapina.

Cuando iniciamos nuestro estudio no se habían establecido las recomendaciones para evitar el uso de nevirapina en pacientes naives de acuerdo con género y concentración de CD4+ (hombres CD4+ >400 cel/mm<sup>3</sup> y mujeres CD4+ >250 cel/mm<sup>3</sup>) por riesgo de hepatotoxicidad o rash,<sup>14,15</sup> aunque debe mencionarse que de acuerdo con el panel de la IAS-USA<sup>16</sup> no se ha definido si existe un riesgo mayor de efectos adversos asociados con nevirapina cuando se realiza la sustitución en pacientes con concentraciones por arriba de las consideradas de riesgo. En nuestro estudio una paciente (con cuenta de CD4+ de 596 cel/mm<sup>3</sup> al momento del switch) fue retirada por rash asociado a nevirapina (incidencia de 3.3%). A pesar de que en el

grupo con nevirapina 9 de 24 hombres (37.5%) y 5 de 6 mujeres (83%) tenían concentraciones por arriba de las de riesgo, ningún paciente desarrolló hepatotoxicidad; lo que coincide con lo reportado por De Lazzari y su grupo,<sup>17</sup> quienes evaluaron el riesgo de hepatotoxicidad y rash a nevirapina cuando ésta se utilizó en pacientes estables como sustitución de un régimen de inhibidor de proteasa. Se incluyeron 410 pacientes y se agruparon como de bajo riesgo (133) y de alto riesgo (277) de acuerdo con género y concentración de CD4+ al momento del switch. La hepatotoxicidad o rash se manifestó en el 2 y 4%, respectivamente ( $p = 0.54$ ), concluyendo que a diferencia de los pacientes naives, los pacientes experimentados no tienen un riesgo mayor de padecer estos efectos adversos a nevirapina cuando se analizan por género y CD4+.

## CONCLUSIONES

Reemplazar el inhibidor de la proteasa por efavirenz o nevirapina en pacientes estables que se mantienen con carga viral no detectable durante un año o más, es eficaz desde el punto de vista virológico e inmunológico, bien tolerado y consideramos que favorece un mejor apego al tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
2. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006;194:11-19.
3. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
4. Grinspoon SK, Carr A. Cardiovascular risk and body fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62.
5. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
6. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar 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.
7. Barreiro P, Soriano V. Simplificación de los regímenes antirretrovíricos. Una necesidad para garantizar el control de la infección por VIH a largo plazo. *Revista Clínica Española* 2004;204(4):212-14.
8. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med* 2002;3:146-55.
9. Mallon PW. Switch therapy studies: a review. *J HIV Ther* 2001;2:45-48.
10. Youle M. Strategies of HIV management-when to switch. *AIDS* 2002;16:S151-S155.
11. Rivera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, y col. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2002;(suppl 2):48-57.
12. Negredo E, Cruz L, Paredes R, y col. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002;34:504-10.
13. Martinez E. The NEFA study: results at three years. *AIDS Rev* 2007;9(1):62.
14. DHHS panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2006 <http://AIDSinfo.nih.gov> (accesado el 12 de diciembre de 2006).
15. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, 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.
16. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, et al. Treatment for adult HIV infection, 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2006;7:827-43.
17. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, et al. Risk of hepatotoxicity in virologically suppressed HIV patients switching to nevirapine according to gender and CD4+ count. 46th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Francisco, EU. Sept. 27-30, 2006; abstract H-1064.