

Avances en el manejo de resistencia a los antirretrovirales y nuevos fármacos: Etravirina

Los avances en el manejo de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), mejorando su calidad de vida y llevando a esta infección retroviral al estado de una enfermedad crónica y controlable, implican además manejar nuevas herramientas terapéuticas.

Con esta orientación, la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina y la Sociedad de Infectología del Uruguay (SIDU), efectuaron el 12 de agosto de 2009 el Taller "Avances en el Manejo de la Resistencia a Antirretrovirales". El mismo fue coordinado por el Profesor Eduardo Savio y el Profesor Agr. Jorge Facal, contando como expositores las Doctoras Isabel Casetti (Argentina), Susana Cabrera (Uruguay) y el Doctor Leonardo Lourtau (Argentina).

Posteriormente la Dra. Casetti, investigadora clínica de la Fundación Helios de Buenos Aires, presentó la conferencia "Replanteando el enfoque para un tratamiento exitoso", siendo el núcleo central de la misma el nuevo antirretroviral Etravirina.

Haciendo un resumen del desarrollo clínico de Etravirina (Intelence®), éste es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (NNRTI) de nueva gene-

ración que ha demostrado potente actividad frente a cepas salvajes del VIH-1 y cepas con diferente grado de resistencia a NNRTIs de primera generación. La barrera genética de Etravirina es mayor que la de sus predecesores, posibilitando que el desarrollo de resistencia sea más lento, necesitándose habitualmente la acumulación de varias mutaciones para la pérdida de eficacia.

El desarrollo clínico fue extenso e incluyó estudios de fase II y fase III. Los estudios que llevaron a la aprobación de la droga son los DUET 1 y DUET 2, cuyo análisis primario fue planeado en conjunto a las 24 semanas.

En el estudio DUET, se incluyeron pacientes que fracasaron con terapias previas, altamente experimentados, con mutaciones en el genotipo de resistencia a NNRTIs de primera generación y al menos 3 mutaciones primarias para inhibidores de la proteasa. En general los sujetos tenían enfermedad avanzada (el promedio de células CD4⁺ en ambos estudios, se halló en torno a las 100 células/ μ L). Se comparó Etravirina versus placebo, en ambos casos, con un régimen optimizado (RO) que incluía Darunavir y otras drogas antivirales seleccionadas por el investigador. El objetivo del estudio fue demostrar la superioridad de Etravirina versus placebo.

En el análisis primario conjunto de DUET, a las 24 semanas, los pacientes que recibieron Etravirina + RO (n= 599) alcanzaron significativamente mejor respuesta virológica (carga viral < 50 copias/mL) y aumento en el recuento de células CD4⁺. en comparación con los que recibieron placebo + RO (n=604). El 59 % de los pacientes con Etravirina alcanzó carga viral < 50 copias/mL versus 41 % (p=0.0001)

mientras que el aumento de células CD4⁺ fue de 86 células en la rama con Etravirina y 67 con placebo (p=0.0001)¹. Estos datos fueron consistentes a las 96 semanas, mostrando respuesta sostenida². La tolerancia fue buena, la discontinuación por erupción cutánea fue muy limitada lo mismo que los eventos adversos vinculados al sistema nervioso central que fueron muy escasos³. A su vez Etravirina redujo el desarrollo de nuevos eventos definidores de sida⁴.

En conclusión, Etravirina, combinada con otros agentes activos contra el VIH-1, como los inhibidores de proteasa potenciados, constituye una opción segura y eficaz para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes experimentados.

La dosis de Etravirina es de 400 mg por día, dividida en dos tomas de dos comprimidos de 100 mg cada una. Para la absorción adecuada debe consumirse con alimentos. Dado el metabolismo hepático a través del citocromo P-450, existen interacciones potenciales con otras drogas.

Dr. Eduardo Savio

1 Katlama C et al. Pooled 24-week results of DUET-1 and -2: efficacy of TMC125 in treatment-experienced HIV-1-infected patients. [poster no. P7.3/11]. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27; Madrid.

2 Mills A et al. Etravirine demonstrates durable efficacy in treatment-experienced patients in the DUET trials: pooled 96-week results. MOPEB036 Presented at the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009

3 Campbell T et al. Long-term safety profile of etravirine in treatment-experienced, HIV-1-infected patients: pooled 96-week results from the Phase III DUET trials. MOPEB038 Presented at the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009

4 Eron J et al. Clinical endpoints reduced through etravirine use in treatment-experienced, HIV-1-infected patients: pooled 96-week results from the Phase III DUET trials. MOPEB043 Presented at the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22