

Estudio multicéntrico sobre las causas del cambio del primer régimen antirretroviral basado en no análogos de primera generación: estudio NEXT

José Luis Casado Osorio¹, Pere Domingo Pedrol², Félix Gutiérrez Rodero³, Henar Hevia Pérez⁴, Eugenia Vispo Bustelo⁴, Marta Palazuelos⁴

¹ Hospital Ramón y Cajal, Madrid,

² Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona,

³ Hospital General Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Alicante,

⁴ Janssen, Madrid.

Autor de correspondencia: Dr José Luis Casado

E-mail: jcasado.hrc@gmail.com

RESUMEN

Introducción

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósidos (ITINN) son comúnmente utilizados como parte del tratamiento antirretroviral (TARV) de inicio. Determinadas características de su perfil de tolerabilidad y su baja barrera genética hacen que la suspensión de tratamiento no sea infrecuente. El objetivo del estudio NEXT fue conocer los motivos que provocan el cambio de un régimen inicial con ITINN de primera generación en la práctica clínica y cuáles son las pautas de elección alternativas.

Métodos

Estudio multicéntrico retrospectivo donde se incluyeron pacientes VIH que habían cambiado el régimen inicial basado en un ITINN de primera generación (efavirenz o nevirapina).

Resultados

Se analizaron un total de 316 pacientes, de los cuales 245 interrumpieron efavirenz (EFV) y 71 nevirapina (NVP). La mayoría de interrupciones fueron observadas en el primer mes de tratamiento (52%), especialmente con EFV (86% de todas las discontinuaciones). La toxicidad del sistema nervioso central (SNC) fue la causa más frecuente de cambio en el primer mes (63%). Con respecto al régimen alternativo elegido, incluyó un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) en el 52% de los casos y otro ITINN en el 62%, debido a que 44 pacientes recibieron ambas familias de fármacos de forma concomitante. El motivo principal de elección del régimen alternativo fue seguridad/tolerabilidad en el 58% de los casos.

Conclusiones

Los problemas de tolerabilidad en su conjunto fueron el principal motivo que obligó a modificar el régimen inicial basado en ITINN de primera generación. La toxicidad del SNC fue la más común. El perfil de tolerabilidad del régimen alternativo seleccionado tuvo un papel relevante en el cambio.

Palabras clave: VIH, ARV, ITINN, Efavirenz, Toxicidad, SNC.

A multicenter study about the causes of the discontinuation of first line antiretroviral regimen based in first generation non nucleosides: The NEXT Study

SUMMARY

Introduction

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) are commonly used as part of first-line antiretroviral regimens. Due to the characteristics of their tolerability profile and their low genetic barrier, treatment discontinuation is somehow not unfrequent. The objective of the NEXT study was to evaluate reasons for switching an initial non-nucleoside based regimen in the clinical setting and factors associated with the selection of the alternative regimen.

Methods

Retrospective multicenter study of patients that had switched their first ARV therapy based on efavirenz (EFV) or nevirapine (NVP).

Results

A total of 316 HIV-1 infected patients were analysed, 245 interrupted antiretroviral (ARV) therapy with EFV and 71 NVP. Most of treatment discontinuations were observed within the first month of treatment (52%), primarily related with EFV (86%). Central nervous system (CNS) toxicity was the most common reason for switching therapy (63%) in the short term. Regarding the alternative regimen selected, it included a boosted protease inhibitor (PI/r) in 52% of cases and an alternative NNRTI in 62% of patients, since 44 patients received both drug classes concomitantly. The main reason for selecting the new regimen was safety/tolerability issues in 58% of cases.

Conclusions

In the clinical setting, toxicity represented the main cause of first line treatment discontinuation based on a first generation NNRTI. CNS toxicity was the most common adverse event leading to treatment switch. The tolerability profile of the new chosen drugs played a relevant role when selecting the alternative regimen.

Keywords: HIV, ARV, NNRTI, efavirenz, toxicity, CNS

Introducción

Dentro de las pautas de elección de tratamiento antirretroviral (TARV) de inicio se encuentra la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos (ITIAN) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido¹⁻³ (ITINN). Esta pauta ha demostrado alta eficacia en primera línea de tratamiento^{4,5} pero en muchos casos debido a su baja barrera genética y a la aparición de efectos adversos se plantea la necesidad de cambio de tratamiento⁶⁻¹⁰.

De hecho, diferentes estudios de cohortes revelan que actualmente la mayoría de cambios del TARV se producen por problemas de tolerabilidad o toxicidad, siendo menos frecuentes los cambios por fracaso virológico¹¹⁻¹⁵. Los efectos adversos más frecuentemente relacionados con los ITINN son los dermatológicos y hepáticos⁷ (especialmente con nevirapina, NVP) y las alteraciones neuropsiquiátricas⁸ (más frecuentes con efavirenz, EFV), tanto a corto como a largo plazo¹⁶⁻²¹.

En la literatura existen diferentes estudios que valoran los motivos de cambio del TARV¹¹⁻¹⁵, si bien no hemos encontrado datos en el ámbito nacional de cómo afectan específicamente las distintas razones de cambio a cada ITINN y en qué criterios se basa la elección de la nueva estrategia terapéutica, una información útil para conocer el manejo clínico de las distintas estrategias en nuestro país.

El objetivo del presente estudio es conocer las razones que motivaron el cambio del primer TARV basado en un ITINN de primera generación en España, y la pauta alternativa que fue seleccionada en función de cada situación.

Métodos

Diseño

Estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo, llevado a cabo en 38 unidades de atención a pacien-

tes con infección por VIH, distribuidas por toda España. Los criterios de inclusión fueron infección por VIH confirmada, edad mayor a 18 años, interrupción de un primer TARV basado en un ITINN de primera generación (EFV o NVP) y dar consentimiento por escrito para participar en el estudio. El proyecto JAN-VIH-2009-03/TMC125VIH4009 fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Elche (Alicante) el 29 de junio de 2009.

Procedimiento del estudio y variables

Desde octubre hasta diciembre de 2009 se identificaron de forma consecutiva en cada Unidad pacientes que acudían a revisión y cumplían los criterios de inclusión anteriormente descritos, especialmente que hubieran interrumpido un primer TARV basado en un ITINN de primera generación en los 6 meses previos al inicio del estudio (entre el 15 de abril y el 15 de octubre de 2009), permitiéndose un máximo de 15 pacientes por centro para aumentar la representatividad. Se registraron con carácter retrospectivo, a partir de las historias clínicas, variables socio-demográficas (edad, género, hábitos tóxicos), relacionadas con el VIH (práctica de riesgo para la infección, CD4+ al inicio, carga viral), y clínicas (antecedentes neuropsiquiátricos definidos como depresión mayor o psicosis previa, diagnóstico de sida, hepatopatía por VHB, coinfección por VHC). En todos los casos se recogió el motivo de cambio del ITINN de inicio y el nuevo régimen pautado.

Definiciones

En todos los pacientes era preciso objetivar al menos una causa de cambio, que se clasificaron en toxicidad/ falta de tolerabilidad aguda (aquella que provocaba el cambio o discontinuación durante el primer mes de tratamiento), toxicidad/intolerancia crónica (después del primer mes de tratamiento), fracaso te-

rapéutico, tanto fracaso virológico definido como carga viral VIH >50 copias/ml, como inmunológico, definido como no aumento de CD4), y/o clínico, definido como la aparición de nueva infección oportunista, deseo del paciente, falta de adherencia, problemas de farmacocinética/interacciones, y simplificación. Se consideró cambio como la retirada del ITINN, independientemente de mantener o cambiar los análogos de nucleósido acompañantes. Igualmente, en el nuevo régimen se valoró la familia ARV que sustituía a los ITINN, sin considerar los análogos. Así mismo, se recogieron los motivos que llevaron a la elección del nuevo régimen en condiciones de práctica clínica habitual (eficacia, perfil de seguridad/ tolerabilidad, alta barrera genética, posología y/o resultados de las pruebas genotípicas/fenotípicas). Tanto en el motivo de cambio del ITINN de primera generación como en la elección del nuevo TARV, el clínico podía indicar más de una opción.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables registradas (características socio-demográficas y clínicas de los pacientes) en el total de la muestra, una vez eliminados aquellos pacientes que no cumplían alguno de los criterios de inclusión/exclusión. Las variables cuantitativas se describieron mediante su media, mediana, desviación estándar, mínimo, máximo y el número total de pacientes con datos disponibles. Las variables cualitativas mediante su distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis de los objetivos principales del estudio se calcularon frecuencias relativas y absolutas e intervalos de confianza del 95%. Para comparaciones, se aplicó el Test chi-cuadrado o Estadístico Exacto de Fisher para variables categóricas y el test de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas dependiendo de la distribución normal o no de las mismas, utilizando un nivel de significación estadística de 0,05 en todas las pruebas aplicadas.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SAS v. 8.2.

Resultados

Características de la Población

Se identificaron un total de 391 pacientes que habían cambiado su primer TARV basado en un ITINN de primera generación en los 6 meses previos al inicio del estudio. De éstos, 75 fueron excluidos por no cumplir alguno de los criterios de inclusión o tener datos incompletos por lo que el análisis final incluyó 316 pacientes. Las características socio-demográficas y clínicas basales de la población de estudio se muestran en la **Tabla 1**. Destacar una menor proporción de pacientes con antecedentes de consumo de drogas vía intravenosa en el grupo que cambiaban efavirenz y, una similar incidencia de coinfección por VHC.

Motivo de cambio del régimen ARV

Entre los pacientes incluidos que cambiaron su primer ARV basado en un ITINN, el 77% de los casos recibía EFV y el 22% restante NVP. Con respecto a los ITIAN acompañantes, el 54% de los pacientes recibía FTC/TDF (140 pacientes con EFV y 32 con NVP), el 11% 3TC/ABC (33 con EFV y 2 con NVP) el 9% AZT/3TC (20 con EFV y 8 con NVP) y el resto lo acompañaban de otros ITIAN. La media de tiempo hasta el cambio del ITINN de primera generación en la población de estudio fue de 16,9 meses.

Los problemas de tolerabilidad estaban presentes en el 63% de los pacientes (198/316) que cambiaban un régimen basado en ITINN de primera generación. La toxicidad aguda (en el primer mes de tratamiento) fue la más frecuente observándose en el 52% de los pacientes (141 EFV y 22 NVP). (**Figura 1**).

La toxicidad aguda como causa de cambio fue más frecuente en los pacientes que recibían EFV que en los que recibían NVP (58% vs 31%, $p < 0,001$). También la prevalencia de toxicidad crónica como

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES DE LOS PACIENTES QUE CAMBIARON SU PRIMER TARV BASADO EN UN ITINN DE 1ª GENERACIÓN

Datos Socio-demográficos	EFV (n=245)	NVP (n=71)	p
Edad, años (mediana, RIQ)	42 (37-47)	41 (36-47)	0,915
Sexo masculino, n (%)	176 (72)	58 (82)	0,095
Hábitos Tóxicos, n (%)			
Tabaco	116 (47)	46 (82)	0,009
Alcohol	38 (15)	13 (18)	0,572
Drogas	4 (2)	1 (1)	1,000
Tratamiento con metadona, n (%)	17 (7)	6 (8)	0,666
Datos clínicos			
Tiempo de diagnóstico de VIH, años (mediana, RIQ)	5 (2-12)	10 (2-15)	0,015
UDVP, n (%)	58 (24)	27 (38)	0,016
Categoría Clínica CDC-C, n (%)	69 (28)	14 (20)	0,206
AgHBs positivos, n (%)	20 (8)	5 (7)	0,758
Ac VHC positivos, n (%)	63 (26)	24 (34)	0,179
Antecedentes neuropsiquiátricos, n (%)	43 (17)	56 (79)	0,493
Recuento de CD4 basal, cels/mm ³ (mediana, RIQ)	259 (114-362)	272 (130-413)	0,205
ARN-VIH basal, log ₁₀ copias/ml (mediana, RIQ)	4,6 (3,4-5,3)	4,4 (3,5-5,1)	0,509
Recuento de CD4 en el momento del cambio, cels/mm ³ (mediana, RIQ)	393 (230-607)	357 (209-568)	0,571
ARN-VIH en el momento del cambio, log ₁₀ copias/ml (mediana, RIQ)	1,9 (1,7-3,6)	2,7 (1,7-3,9)	0,019

RIQ, rango intercuartil; UDVP, usuarios de drogas vía parenteral; CDC, Center for Disease Control; AgHBs, antígeno de superficie de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; ARN, ácido ribonucleico.

causa de cambio de tratamiento se observó en el 11% de pacientes y fue también más frecuente observada con EFV (EFV, 31 pacientes, 12%; NVP, 4 pacientes, 6%; p=0,09).

Las toxicidades agudas que llevaron a un mayor número de interrupciones de la pauta fueron: exantema, insomnio, dificultad de concentración, irritabilidad, seguido de sueños vívidos y depresión (**Figura 2**). De hecho de los 163 pacientes que presentaron toxicidad aguda, en 102 (63%) estaba relacionada con el SNC. De esos 102 pacientes, 96 recibían un régimen con EFV y 6 con NVP. De manera que la toxi-

cidad del SNC representaría la toxicidad más frecuente a corto plazo en las pautas basadas en EFV, tanto como fármaco independiente como en combinación a dosis fija. De hecho, se observaron diferencias estadísticamente significativas para todos los síntomas neuropsiquiátricos excepto mareo respecto a los efectos adversos del SNC con NVP (**Figura 2**).

La proporción de pacientes que había cambiado el tratamiento por exantema en las cuatro primeras semanas de tratamiento en el período de estudio fue similar con EFV y NVP (12% vs 11%, p=0,82). El aumento de transaminasas en el primer mes de trata-

FIGURA 1. RAZONES DE CAMBIO DEL TARV BASADO EN ITINN DE PRIMERA GENERACIÓN

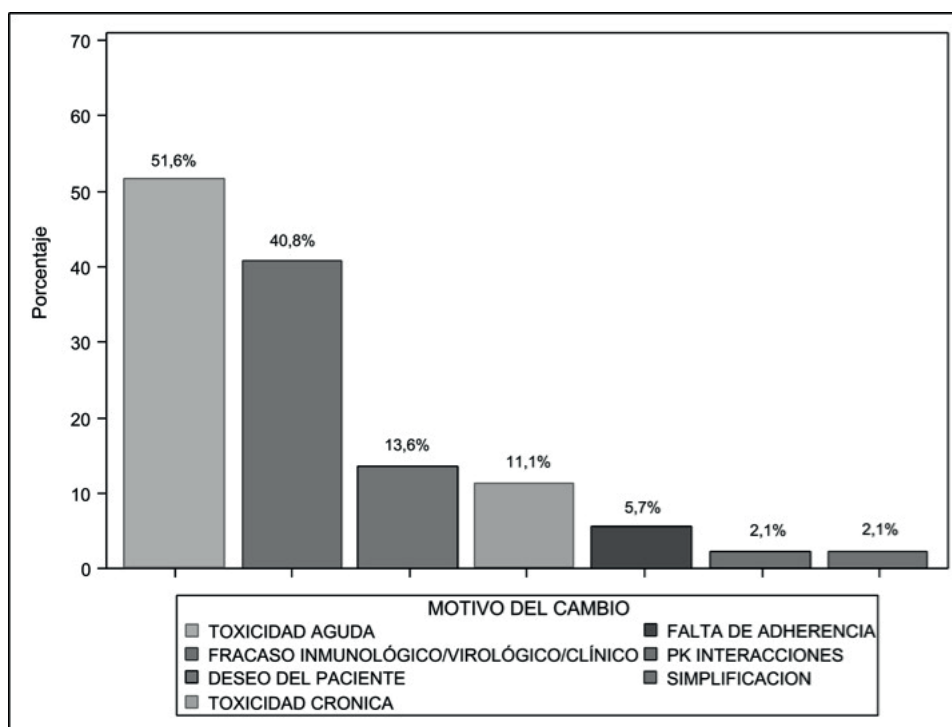
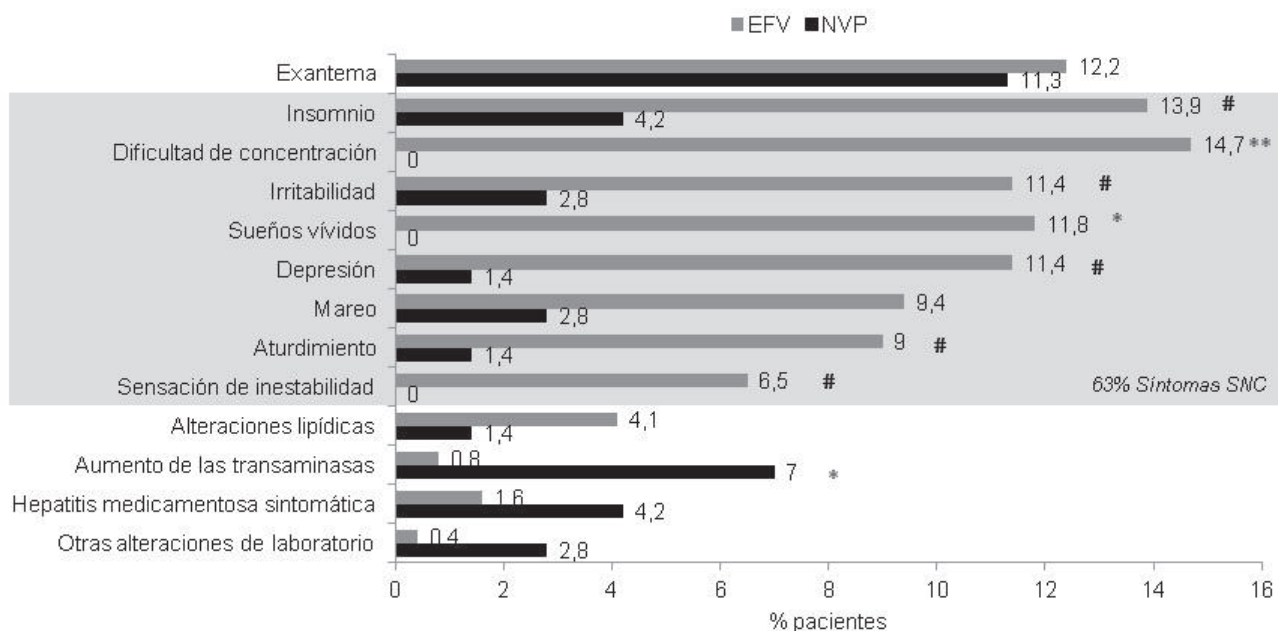


FIGURA 2. TOXICIDADES AGUDAS (DURANTE EL PRIMER MES DE TRATAMIENTO) QUE MOTIVARON EL CAMBIO DEL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL ITINN



El test para medir la significación estadística ha sido el test de la Chi Cuadrado de Pearson, excepto en inestabilidad, aumento de transaminasas, hepatitis medicamentosa y otras alteraciones que se utilizó el test exacto de Fisher.

**p<0,001; *p<0,01; #p<0,05

EFV=efavirenz (regímenes que contienen EFV de base, tanto como fármaco independiente como combinación a dosis fija)
 NVP=nevirapina (regímenes basados en nevirapina)

miento fue causa de interrupción del tratamiento en el 7% (5/71) de pacientes con NVP y, únicamente en el 1% (2/245) de los pacientes con EFV ($p=0,007$). Los cambios por alteraciones de los parámetros lipídicos durante el primer mes de tratamiento, si bien no estadísticamente significativos, fueron más frecuentes con EFV que con NVP (4% vs 1%; $p=0,31$).

La segunda causa de interrupción del tratamiento de los ITINN de primera generación en los pacientes analizados fue el fracaso virológico, inmunológico y/o clínico (41%), siendo la primera causa que había motivado el cambio en más de la mitad de los pacientes con NVP (58%; 41/71). La mediana de tiempo hasta el cambio en caso de fracaso fue de 20,6 meses. Se observó un mayor número de cambios por fracaso de tratamiento en los pacientes que interrumpían NVP respecto a los pacientes con EFV (58% vs 36% respectivamente; $p=0,001$). Las mutaciones emergentes asociadas a los ITINN de primera generación más prevalentes fueron la K103N y la Y181C, aparecidas en el 40% y el 17% de los casos en los que se disponía de test de resistencias (50 pacientes).

Régimen antirretroviral alternativo

El nuevo régimen pautado mostró en general dos tendencias. Una mayoría de pacientes (62%) cambió a un nuevo ITINN, mientras que un 52% cambió a un IP, un porcentaje mayor del 100% porque 44 pacientes recibieron ambas familias de fármacos de forma simultánea. Respecto a la posología del régimen alternativo, en 58% de los pacientes (185/316) era una pauta una vez al día, mientras que el 41% restante tomaban el tratamiento dos veces al día (131/316).

El perfil de seguridad y tolerabilidad fue el principal motivo de elección de la nueva pauta (58%), seguido de la eficacia (55%), y la barrera genética (24%). Se observaron diferencias significativas con respecto a la elección del nuevo régimen en función del ITINN y la causa que motivó el cambio (**Figura 3**). En los pacientes que cambiaron desde NVP se valoró más la

eficacia (69%) en el nuevo régimen que en el grupo de EFV (51%; $p=0,007$). Mientras que la seguridad del nuevo régimen fue el factor decisor con más peso en los pacientes provenientes de EFV (66%) con respecto al grupo de NVP (34%) ($p<0,0001$).

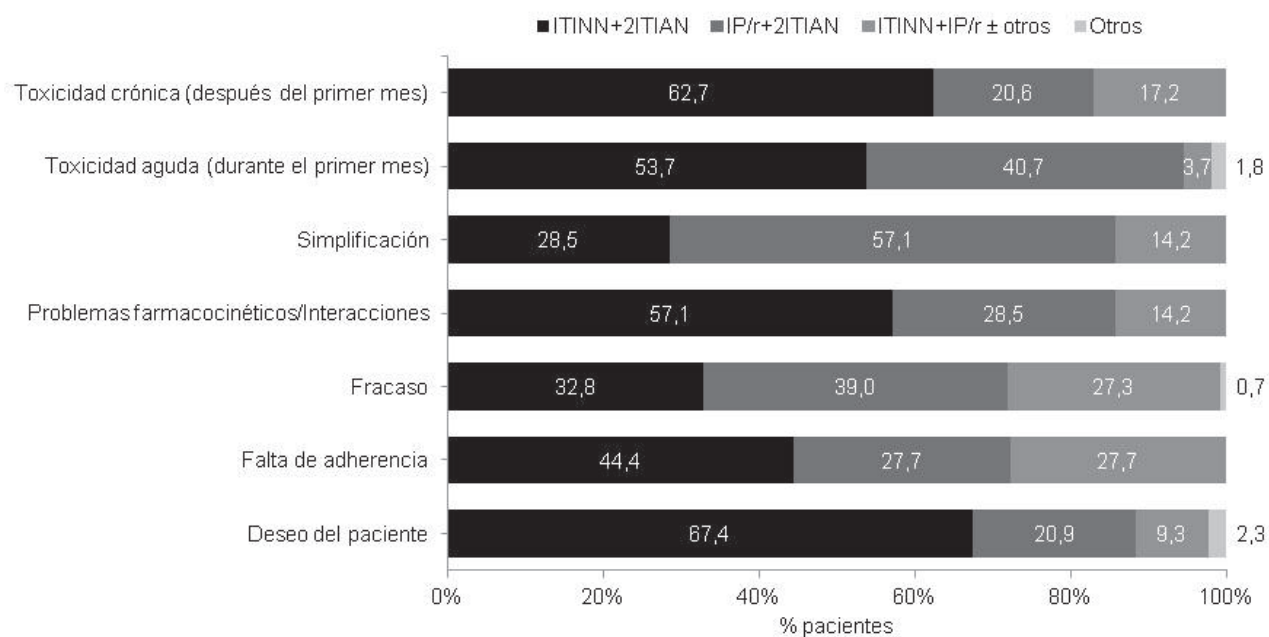
Igualmente, el motivo de cambio influyó en la composición del nuevo TARV. De este modo, se observó que en caso de tolerabilidad aguda como causa principal de cambio se optó por un ITINN alternativo en el 54% de los casos y, por un IP/r en el 41%. En el caso de fracaso virológico se seleccionó una pauta basada en IP/r (39%) o en un ITINN+IP/r (27%) respecto al 33% basada en ITINN. Cuando el motivo de cambio fundamental fue el deseo del paciente se prefirió continuar con pautas basadas en ITINN en el 67% de los pacientes. Sin embargo, a la hora de buscar estrategias de simplificación, los IP/r fueron la pauta seleccionada en el 57% de los casos, probablemente explicable por el uso de monoterapia (Figura 3).

Discusión

Este estudio sobre el manejo del tratamiento antirretroviral en la vida real en España refleja la importancia de la tolerabilidad, especialmente al inicio del tratamiento, como principal causa de interrupción de los regímenes basados en ITINN de primera generación. Además, la presente muestra con más de 300 pacientes de 38 hospitales diferentes aporta datos del perfil del paciente VIH que cambia su primer tratamiento en las consultas del territorio nacional y sobre la actitud de los clínicos en el manejo del tratamiento antirretroviral de primera y segunda línea, difíciles de extraer en los pacientes incluidos en un ensayo clínico.

Nuestros hallazgos sobre la tolerabilidad en pacientes en primera línea de tratamiento con ITINN están de acuerdo con estudios de cohortes más amplios¹¹⁻¹⁵, donde se observó que actualmente es la principal razón de cambio del TARV. Este hecho reflejaría que a pesar de los avances ocurridos en el campo del TARV

FIGURA 3. TARV ALTERNATIVO TENIENDO EN CUENTA EL MOTIVO DE CAMBIO DEL ITINN DE PRIMERA GENERACIÓN



ITINN=inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido
 ITIAN= inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido
 IP/r= inhibidor de la proteasa potenciado

en los últimos 10 años, los fármacos disponibles continúan presentando limitaciones. En un reciente análisis de datos de la cohorte nacional CORIS, un 25% de pacientes discontinuaba al año de tratamiento un régimen con efavirenz¹⁴, datos que nuestro estudio complementa al aportar datos sobre las causas de discontinuación y su importancia temporal.

En nuestro estudio, la intolerancia se observó principalmente en el primer mes y la causa mayoritaria de interrupción fue la toxicidad neuropsiquiátrica relacionada con EFV. Estos datos son consistentes con otros estudios de reciente publicación, donde se analizaron retrospectivamente el motivo y la semana de interrupción del TAR en 472 pacientes *naïve* que iniciaron con EFV/FTC/TDF¹⁶. De los 89 pacientes (19%) que interrumpieron la pauta, 63 lo hicieron por toxicidad neuropsiquiátrica asociada a EFV, e igualmente el 16% lo hizo en las 12 primeras semanas, mientras que el resto entre el mes 3 y los dos años de tratamiento, lo que corrobora nuestros datos sobre la importancia de los efectos adversos del sistema nervioso central (SNC)

asociados a EFV¹⁶⁻²¹. Sin embargo, hasta ahora no existían datos amplios sobre la importancia de la toxicidad neuropsiquiátrica en el cambio en población española, evitando las diferencias en diversos parámetros atribuibles a razones raciales, sociales, económicas, o de acceso al sistema de salud.

Otros efectos adversos en el primer mes que llevaron a la interrupción de la pauta fueron las alteraciones lipídicas y el exantema por EFV, en contraste con NVP, donde predominó el exantema y los aumentos de transaminasas. Estas manifestaciones clínicas ya habían sido observadas en estudios previos como el ACTG 5142²² y el 2NN⁴, respectivamente. En el caso de NVP se observó que el exantema llevó a la interrupción del 6,5% de los pacientes.

Desde el punto de vista de aplicación en la práctica clínica, nuestro estudio describe el distinto perfil de seguridad de efavirenz y nevirapina, como se ha publicado recientemente en un meta-análisis de 34 estudios evaluando los efectos adversos relacionados con el uso de EFV y NVP en primera línea de

TARV.²³ En este estudio EFV se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos de cualquier grado del SNC, menor riesgo de reacciones dérmicas y mismas alteraciones metabólicas que NVP. Mientras que NVP se asoció con un mayor riesgo de hepatotoxicidad de cualquier grado y mayor riesgo de exantema. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de las primeras semanas de tratamiento y la tolerabilidad del mismo. Sin embargo, el artículo también hace hincapié en la alta tasa de interrupción en el largo plazo. En este sentido, encontramos que el 11% de nuestros pacientes cambió su tratamiento por intolerancia durante el seguimiento, en mayor medida con efavirenz. Este número, aunque relativamente pequeño comparado con el cambio agudo, destaca la importancia de la persistencia de los efectos adversos, como se ha descrito en estudios clínicos a largo plazo²⁰. En especial, se ha observado que los efectos del SNC pueden persistir y dar lugar a cambios de regímenes por otra parte bien tolerados, en busca de una mejora en la calidad de vida¹⁹.

La segunda causa más frecuente de interrupción del tratamiento fue el fracaso del tratamiento. Al igual que en otros estudios, lo que en su día fue el principal motivo de interrupción de TARV habría quedado en un segundo o tercer plano¹¹⁻¹⁵. Sin embargo, el hecho de que la causa de cambio en más de la mitad de los pacientes con NVP en nuestro estudio fuera el fracaso virológico como motivo principal, destaca la baja barrera genética como una de las principales limitaciones de los ITINN de primera generación. En el subestudio ACTG A5095, se observó que a las 32 semanas de mediana de tratamiento un 11% de pacientes con EFV experimentaron fracaso virológico²⁴. En el estudio 2NN el 43% de los pacientes con NVP experimentaron fallo virológico a las 48 semanas de tratamiento⁴. En esta situación, el ajuste debe realizarse rápidamente para evitar que se seleccionen mutaciones de resistencia que comprometan la eficacia del nuevo régimen ARV pautado⁹.

Respecto al régimen alternativo, dado que los problemas de tolerabilidad se identificaron como los más prevalentes, los clínicos consideraron claves el perfil de seguridad, seguido de la eficacia y la alta barrera genética. Estos tres aspectos presentan una elevada importancia, puesto que se ha observado que el cambio de pauta con objetivo de mejorar la tolerabilidad y/o la comodidad a fármacos con una menor barrera genética podría comprometer la eficacia^{18,25}.

Aproximadamente la mitad de los pacientes continuó dentro de la familia de los ITINN, especialmente con el uso de ITINN de segunda generación, mientras que la otra mitad cambió a la familia de los IP/r. Se observaron diferentes tendencias en la composición del TARV en función de la razón principal de cambio, con el uso de ITINN alternativo o de segunda generación en el caso de simplificación, deseo del paciente y tolerabilidad, mientras predominó el uso de IP si existía fracaso virológico previo. Esto refleja el interés del clínico por contrarrestar el motivo de interrupción y por la individualización del tratamiento. Pero especialmente demuestra que el papel de los ITINN se ha ampliado más allá de la primera línea de tratamiento al disponer de nuevas opciones.

Las principales limitaciones del presente estudio son que los pacientes que continuaron con el primer tratamiento basado en ITINN de primera generación no fueron incluidos en el estudio y por lo tanto no se puede determinar la incidencia de cambio, las causas de toxicidad crónica no fueron específicamente recogidas y finalmente su diseño retrospectivo. Sin embargo, el carácter multicéntrico y el hecho de que los pacientes ya estuvieran con el nuevo régimen sugieren su utilidad para poder tener una imagen real de las razones de cambio de los ITINN de primera generación y los regímenes utilizados como alternativa, los objetivos principales del estudio.

En conclusión, los resultados del estudio NEXT demuestran que los problemas de tolerabilidad en su conjunto son el principal motivo que obliga a modifi-

car el primer TARV basado en un ITINN de primera generación. Los efectos adversos a nivel de sistema nervioso central relacionados con EFV fueron la causa de interrupción más común, predominando tras inicio pero no excepcionales durante el seguimiento, dado que se han asociado a una menor calidad de vida, problemas de adherencia, y consecuentemente interferir en el resultado del tratamiento²¹. De ahí la importancia del seguimiento estrecho a los pacientes para su posible identificación, incluso en aquellos que llevan años con el mismo TARV. Estos datos pueden ser útiles a la hora de la identificación y manejo de estos efectos adversos en el paciente VIH, así como para la búsqueda de tratamientos alternativos.

Conflicto de intereses

Dr. José Luis Casado, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ha recibido becas o compensación económica para viajes/congresos y/o ha participado en Advisory Boards para Gilead, ViiV, Abbott, BMS, y Laboratorios Janssen.

Dr. Pere Domingo, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona ha recibido becas o compensación económica por charlas o por Advisory Boards por parte de Gilead Sciences, Abbott, MSD, BMS, Pfizer, ViiV Healthcare, Janssen, Boehringer Ingelheim, Theratechnologies, Recordati, Esteve y Ferrer Internacional.

Dr. Félix Gutiérrez, Hospital General Universitario de Elche ha recibido fondos para investigación y/o honorarios por consultorías o conferencias de Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith-Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, y ViiV Healthcare.

Henar Hevia, Eugenia Vispo y Marta Palazuelos trabajan en el Departamento médico de Janssen España.

El estudio ha sido presentado previamente en formato póster en HIV11 GLASGOW CONGRESS 11-15 November 2012, GLASGOW, UK. P271 y IV Congreso

Nacional de GESIDA 27-30 Noviembre 2012, Toledo, España. P043.

Agradecimientos

El estudio ha sido promovido por Janssen-Cilag S.A. España. Los autores agradecen la participación a los pacientes y a todos los investigadores del estudio NEXT.

Relación de investigadores del estudio NEXT

Castaño MA (H. Carlos Haya), Vergara A (H. Clínico Univ. Puerto Real), Hernández Burruezo JJ (H. de Jaén), Terrón JA (H. Jerez de la Frontera), Pujol E (H. Juan Ramón Jiménez), Pérez E. (H. Puerta del Mar), Rivero A. (H. Reina Sofía de Córdoba), Hernández Quero J (H. San Cecilio), Pasquau J (H. Virgen de las Nieves), López LF (H. Virgen del Rocío), Leal M (H. Virgen del Rocio), Lozano F (H. Virgen de Valme), Cartón JA (H. Central de Asturias), Moreno A (H. Central de Asturias), Puig T (H. Arnau de Vilanova de Lleida), Ferrer E (H. de Bellvitge), Mallolas J (H. Clinic i Provincial), Martínez M (H. Clinic i Provincial), Deig E (H. de Granollers), Knobel H (H. del Mar), Fernández R (Complejo hospitalario de Ourense), Rodríguez R (Complejo hospitalario de Ourense), Pedreira J (H. Juan Canalejo), Peñaranda M (H. Son Dureta), Blanco JR (H. San Pedro), Martín L (H. Carlos III), Valencia E (H. Carlos III). Mora M (H. La Paz), Condes E (H. de Móstoles), Sanz J (H. Príncipe de Asturias), Martín T (H. Puerta de Hierro), Torres R (H. Severo Ochoa), Cano A (H. Reina Sofía de Murcia), Vera F (H. Virgen del Rosell), Ferrero OL (H. de Basurto), Camino X (H. de Donosti), Flores J (H. Arnau de Vilanova de Valencia), Galindo MJ (H. Clínico de Valencia), Carmena J (H. Dr. Peset), Cuadrado JM (H. San Juan de Alicante).

Bibliografía

1. Li JZ, Paredes R, Ribaudo HJ, Svarovskaia ES, Kozal MJ, Hullsiek KH, et al. Relationship between minority

- nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutations, adherence, and the risk of virologic failure. *AIDS*. 2012; 26:185-92.
2. Expert Panel of GeSIDA and the National Aids Plan, Berenguer J, Polo R, Lozano F, López Aldeguer J, Antella A, Arribas JR, et al. Executive summary del Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:447-58.
 3. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al.; International Antiviral Society-USA Panel. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014; 312:410-25.
 4. 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.
 5. Rockstroh JK, Lennox JL, Dejesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:807-16.
 6. Miller CD, Crain J, Tran B, Patel N. Rilpivirine: a new addition to the anti-HIV armamentarium. *Drugs Today*. 2011; 47:5-15.
 7. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto de Viramune®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000183/WC500051481.pdf (Consulta julio 2014).
 8. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto de Atripla®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000797/WC500028102.pdf (Consulta julio 2014).
 9. Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, Santos I, Lopez-Aldeguer J, Riera M, et al. Interpreting the reasons for the choice and changing of two drug regimens in an observational cohort: comparison of a ritonavir-boosted protease inhibitor-based versus a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based first-line regimen. *HIV Med*. 2014; 15:547-56.
 10. Llibre JM, Santos JR, Clotet B. Etravirina: barrera genética y desarrollo de resistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27:32-9.
 11. 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. I.C.O.N.A Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS*. 2000; 14:499-507.
 12. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from single treatment centre. *AIDS*. 2001; 15:185-94.
 13. Davidson I, Beardsell H, Smith B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, et al. The frequency and reason for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: The SWITCH study. *Antiviral Res*. 2010; 86:227-9.
 14. Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, Riera M, Navarro G, Bernardino JI, et al. Persistence of novel first-line antiretroviral regimes in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010. *Antivir Ther*. 2013; 18: 161-70.
 15. De La Torre-Lima J, Aguilar A, Santos J, Jiménez-Oñate F, Marcos M, Núñez V, et al. Durability of the first antiretroviral treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2014; 15:27-35.
 16. Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla® as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS*. 2012; 26:1399-401.
 17. Fumaz MA, Muñoz-Moreno JA, Moltó MD, Negredo E, Ferrer MJ, Sirera G, et al. Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38:560-5.
 18. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS*. 2007; 21:367-9.
 19. Gutiérrez F, Navarro A, Padilla S, Antón R, Masiá M, Borrás J, et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy using therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1648-53.
 20. Raines C, Radcliffe O, Treisman GJ. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2005; 16:35-48.
 21. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 358:2095-106.
 22. Gazzard B, Balkin A, Hill A. Analysis of neuropsychiatric adverse events during clinical trials of efavirenz in antiretroviral-naïve patients: a systematic review. *AIDS Rev*. 2010; 12:67-75.

23. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Théry F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013; 27:1403-12.
24. Li L, Eron JJ, Ribaud H, Gulick RM, Johnson BA. Evaluating the effect of early versus late ARV regimen change if failure on an initial regimen: results from the AIDS Clinical Trials Group Study A5095. *J Am Stat Assoc*. 2012; 107:542-54.