

Introducción

Bonaventura Clotet

Unitat VIH. Fundació IrsiCaixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

La terapia antirretroviral actualmente disponible es muy eficaz en el control de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y evita la progresión de la enfermedad. Sin embargo la eficacia de los regímenes activos reside en gran parte en el propio paciente. La adherencia al tratamiento es un factor clave determinante para una prolongada eficacia. Desafortunadamente, en muchas ocasiones los pacientes no siguen correctamente las recomendaciones médicas, toman inadecuadamente la medicación y entonces la terapia no consigue valores plasmáticos suficientes para inhibir al VIH, favoreciéndose la emergencia de resistencias al tratamiento.

No siempre son los enfermos los responsables de que la adherencia sea mala sino que los propios médicos tienen un gran papel en el éxito o fracaso de ésta. Generalmente no se dedica el tiempo suficiente, en cada visita, a que los pacientes comprendan la trascendencia de tomar correctamente la medicación prescrita y para advertirles de las posibles interacciones farmacocinéticas con otros compuestos. Por dicho motivo debe invertirse más tiempo en comunicar a nuestros enfermos lo que significa "adherencia", pero también es bueno poder seleccionar fármacos sencillos de tomar y, sobre todo, con pocos efectos adversos que nos ayuden a la buena tolerancia de la medicación y, por lo tanto, a un óptimo cumplimiento.

Por todo lo citado anteriormente, es necesario poder disponer de nuevos antirretrovirales, con escasa toxicidad y fácil posología, para cualquiera de los estadios de tratamiento de la infección por el VIH.

Darunavir (DRV) es un nuevo inhibidor de la proteasa (IP) perteneciente a lo que podríamos denominar segunda generación de inhibidores de dicha enzima. Presenta una gran afinidad, estabilidad y potente unión con la proteasa del VIH, así como una muy lenta disociación del receptor, lo que le confiere una gran potencia anti-VIH como IP.

Diversos estudios, que serán analizados a lo largo de esta monografía, han demostrado la eficacia de DRV en diferentes líneas de tratamiento, que van desde los pacientes *naïve* (estudio ARTEMIS) a los multitratados que albergan virus multiresistentes (estudios POWER y DUET). Respecto a las resistencias, DRV reúne unas características muy interesantes ya que mantiene su actividad frente a la mayoría de los virus multiresistentes a IP y, a la vez, muestra una alta barrera genética al desarrollo de resistencias, lo que hace que DRV sea también un fármaco muy atractivo en primeras líneas de tratamiento.

Por ejemplo, en estudios genotípicos realizados en nuestro laboratorio, con muestras obtenidas de pacientes muy evolucionados, hemos podido observar una muy baja prevalencia de resistencias al DRV que no se ha modificado a lo largo de los últimos años.

Se estudiaron cerca de 5.000 genotipos practicados entre 1999 y 2006. Se identificaron 2.000 que contenían al menos una resistencia primaria a los IP, de acuerdo con la lista de la International AIDS Society. A través de la base de datos de Stanford se halló que únicamente había resistencia completa al DRV en el 1% de las muestras.

Recientemente, en el congreso europeo sobre resistencias celebrado en Budapest (2008), se ha analizado también el perfil de mutaciones que se observan en bases de datos muy amplias como las de Virco. Se ha constatado que incluso después del lanzamiento de DRV en Estados Unidos y Europa, el 75% de las muestras no contienen mutaciones relacionadas con el DRV (DRV RAM) y únicamente el 6% presentó 3 o más mutaciones asociadas a respuesta disminuida.

Así pues, aunque las resistencias serán abordadas extensamente en esta monografía, de acuerdo con lo anteriormente expuesto, observamos ya que este nuevo IP de segunda generación, DRV, presenta unas características muy favorables en lo referente a la actividad anti-VIH, tanto en el marco de individuos previamente tratados con otros IP como en individuos *naïve* al tratamiento antirretroviral o *naïve* a IP.

En todos los estudios realizados hasta la fecha, DRV/ritonavir (r) ha mostrado un excelente perfil de tolerabilidad. Así, el estudio TITAN en primeras líneas de tratamiento y a la dosis de 600/100 2 veces al día (bid), ha demostrado que con DRV/r las diarreas se producen en la mitad de los pacientes en comparación con los que reciben lopinavir (LPV)/r y las elevaciones de los triglicéridos son marcadamente inferiores a las de los tratados con LPV/r.

La farmacocinética y farmacodinamia de DRV/r hace posible su administración 1 vez al día (qd), lo que sin duda beneficiará mucho a los pacientes facilitándoles la adherencia necesaria para que no fracase la terapia antirretroviral.

La pauta qd conllevará otro beneficio adicional al de la adherencia, y es el de posibilitar la reducción de la dosis de ritonavir, ya que se precisarán tan sólo 100 mg qd en lugar de los 200 mg necesarios cuando se administra bid. Esta reducción favorece un menor impacto en el metabolismo lipídico, lo cual es muy importante en los pacientes con VIH que, por el momento, es probable que deban realizar la terapia de por vida. Esto se demuestra en el estudio ARTEMIS en pacientes *naïve* y en un estudio en voluntarios sanos frente a atazanavir (ATV)/r donde DRV/r muestra un perfil lipídico y glucídico al menos tan favorable como ATV/r.

Correspondencia: Dr. B. Clotet.
Unitat VIH. Fundació IrsiCaixa.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Carretera del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: bclotet@irsicaixa.es

Ante un nuevo fármaco como DRV, los clínicos siempre se plantean como mejor utilizarlo dentro del arsenal terapéutico ya disponible. No cabe duda de que esta monografía ayudará a situarlo adecuadamente dentro de las distintas líneas de tratamiento antirretroviral.

Una serie de especialistas españoles de reconocido prestigio y con larga trayectoria en el manejo de la terapia anti-VIH se encargarán de revisar todos los aspectos relacionados con DRV, abarcando las características químicas, el mecanismo de acción, la actividad anti-VIH, los resultados de los diferentes estudios realizados con el fármaco, su seguridad y tolerabilidad, incluyendo la coinfección con los virus de la hepatitis B y C, las interacciones medicamen-

tosas, las resistencias y, finalmente, el posicionamiento de DRV en las distintas líneas de tratamiento antirretroviral.

El editor y los autores de esta monografía deseamos que resulte de gran utilidad para el posicionamiento óptimo de DRV en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado haber recibido honorarios como consultor y como conferenciante de los siguientes laboratorios: Abbot, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Tibotec, Merck, Pfizer, Roche y Siemens.