

# Características químicas, mecanismo de acción y actividad antiviral de darunavir

Juan Pasquau Liaño y Carmen Hidalgo Tenorio

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España.

**Darunavir es el resultado de una amplia y profunda investigación en el campo de la farmacología del bloqueo de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se trata de un inhibidor de la proteasa (IP) no peptídico, con una estructura química distinta que, confiriéndole una mayor y mejor afinidad por la diana y una mayor estabilidad frente a su disociación, lo hace más potente que el resto de los IP conocidos.**

Sus características farmacocinéticas exigen la coadministración de dosis bajas de ritonavir y permiten bien la administración oral (preferentemente con las comidas), la administración una vez al día frente a cepas del VIH no resistentes y una dosificación cómoda en muy variadas situaciones, incluyendo las insuficiencias renal y hepática leves-moderadas.

Su potencial de interacciones farmacológicas se asume fácilmente y puede administrarse sin ajuste de dosis con casi todos los antirretrovirales, excepto maraviroc, lopinavir, saquinavir y tipranavir. Tampoco hay problemas de antagonismo farmacodinámico con ninguno de ellos. Las dosis citotóxicas están muy por encima de las dosis terapéuticas, lo que le otorga un amplio margen de seguridad.

Su espectro de acción es muy amplio, y resulta eficaz frente a todos los subtipos del VIH-1 y frente al VIH-2, y actúa bien en las líneas celulares mononucleares y monocitocomacrofágicas. Además, es activo frente a la mayoría de los VIH resistentes al resto de los IP, y su robustez frente a los mecanismos conocidos de resistencia del VIH es también superior al del resto de los IP disponibles, de tal manera que la inducción y selección de mutaciones que confieren resistencia a este fármaco parece ser más lenta y difícil, lo que le podría permitir mantener su efecto antiviral inalterado durante largos periodos.

**Palabras clave:** Darunavir. Farmacología. Actividad antiviral.

Chemical characteristics, mechanism of action and antiviral activity of darunavir

**Darunavir is the result of wide and in-depth investigation into HIV protease inhibitors (PIs). This drug is a non-peptide PI, with a distinct chemical structure that, by conferring it drug with enhanced binding affinity and a slower dissociation rate, makes it more potent than the remaining PIs developed to date.**

Because of its pharmacokinetic characteristics, darunavir must be coadministered with low doses of ritonavir.

Furthermore, these characteristics allow oral administration (preferably with meals), once-daily administration in non-resistant HIV strains, and a less complicated treatment regimen with improved convenience in highly varied contexts, including mild-to-moderate renal and hepatic impairment.

The potential of darunavir for pharmacological interactions is highly acceptable and this drug can be administered without dose adjustments with almost all antiretroviral agents except maraviroc, lopinavir, saquinavir and tipranavir. There are no problems of pharmacodynamic antagonism with any of these drugs.

Cytotoxic doses are well above therapeutic doses, providing a wide safety margin.

The spectrum of action is very wide, and darunavir is effective against all subtypes of HIV-1 and against HIV-2 and acts well in mononuclear and monocyte/macrophage cell lines. Darunavir is also active against most HIV strains resistant to the remaining PIs and the robustness of this drug against the known mechanisms of resistance of HIV is also superior to that of the other available PIs.

Consequently, the induction and selection of mutations conferring resistance to this drug may be slower and more difficult, resulting in its antiviral effect remaining unchanged for prolonged periods.

**Key words:** Darunavir. Pharmacology. Antiviral activity.

## Estructura química

Darunavir (DRV) es un inhibidor de la proteasa (IP) no peptídico que, aunque estructuralmente se relaciona con amprenavir (APV), tiene una estructura química única. Es un péptido-mimético que contiene en una fracción 2 anillos de uretano tetrahidrofuránil (THF) y en otra una sulfonamida; este doble anillo (THF), que no posee el resto

Correspondencia: Juan Pasquau Liaño.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves.  
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2. 18014. Granada. España.  
Correo electrónico: jpasquau@nacom.es

de IP, le permite una interacción adicional con el aminoácido de la proteasa Asp29<sup>1</sup>, lo que le confiere mayor afinidad por la diana (la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]).

## Mecanismo de acción

DRV tiene un mecanismo de acción similar al resto de los IP, que consiste en la inhibición de la formación de poliproteínas virales gag y gag-pol por parte de las células infectadas por el VIH, evitando así la formación de viriones maduros; esto lo lleva a cabo mimetizando la secuencia de fenilalanina en la posición 167 y 168 del polipéptido gag-pol de la proteasa<sup>2</sup>.

Los estudios cristalográficos muestran cómo DRV se une apropiadamente y queda contenido en la envoltura del sustrato de la proteasa, formando enlaces potentes entre las 2 moléculas de oxígeno de los 2-THF y los átomos Asp29 y Asp30 de la cadena principal de la zona activa de la proteasa; esta propiedad de DRV explica su potencia y amplio espectro frente a virus que muestran resistencias a fármacos de las 3 familias<sup>3</sup>. Otra nueva propiedad de DRV que lo diferencia del resto de IP, es su capacidad para disociarse unas 1.000 veces más lentamente de la proteasa de la cepa del virus salvaje<sup>3</sup>.

DRV, a pesar de ser un IP relacionado químicamente con APV y compartir su capacidad de unión con la envoltura del sustrato de la proteasa, tiene mejor actividad que APV frente a cepas del VIH-1 resistentes a otros IP. La gran diferencia entre estos 2 fármacos estriba en el enlace de átomos de hidrógeno que une el antirretroviral a la proteasa; en el caso de DRV al menos hay 6 enlaces que le confieren mayor estabilidad que APV (figs. 1 y 2). Hasta la aparición de DRV, los IP previos poseían en la zona de enlace con la proteasa átomos que sobresalían y producían una disminución sustancial de esta unión, dando lugar a una reducción en la eficacia antirretroviral<sup>4</sup>. DRV se une a esta enzima casi con el doble de potencia que APV y sobresale de la envoltura; esta protrusión le permite formar más enlaces de hidrógeno que aumentan su afinidad por ésta<sup>4</sup>. DRV, al mismo tiempo, posee mayor afinidad que otros IP, tanto por la proteasa del virus salvaje como por la de virus con múltiples mutaciones de resistencia<sup>2</sup>. En consecuencia, para que el VIH-1 desarrolle resistencia a DRV es imprescindible la aparición simultánea de diversas mutaciones de la proteasa<sup>4</sup>.

En resumen, DRV por su potente y estable unión con la proteasa, y lentitud en la dimerización constituye un IP con mayor potencia frente al VIH-1, generando una dificultad superior en la aparición de mutaciones de resistencia, fenómeno mucho más rápido de aparición para otros IP como nelfinavir, APV y lopinavir (LPV)<sup>1</sup>.

## Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de DRV se han estudiado en sujetos sanos<sup>5</sup> y pacientes con VIH<sup>6</sup>.

Siguiendo el ejemplo de la mayoría de los IP, la coadministración del DRV con dosis bajas de ritonavir incrementa la exposición global al DRV hasta 14 veces, por lo que el esquema posológico del DRV incluye siempre la coadministración de dosis bajas de ritonavir (100 mg cada 12 o 24 h)<sup>7</sup>.

## Absorción

En los ensayos clínicos POWER 1 y 2, realizados en pacientes con VIH pretratados con resistencia a IP, donde se comparaba la eficacia y seguridad de DRV/ritonavir (r), a diferentes dosis, con otros IP<sup>8</sup>, se detectó, en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, que:

- La dosis de DRV/r que conseguía mayores beneficios farmacocinéticos-dinámicos en pacientes pretratados era la de 600 mg/100 mg/12 h.
- DRV vía oral se absorbía rápidamente.
- DRV vía oral alcanzaba su concentración máxima ( $C_{max}$ ) plasmática en 2,5 a 4 h.
- Sus concentraciones del área bajo la curva (AUC) y plasmática basal ( $C_0$ ,h) eran 123,336 (67,714-212,980) y 3.539 ng/ml (1.255-7.368), respectivamente<sup>6</sup>.

Estos datos fueron similares a los obtenidos posteriormente en el estudio POWER-3<sup>9</sup>.

En el estudio ARTEMIS, realizado en pacientes con VIH *naïves*, en el que se analizaba la eficacia y seguridad de DRV/r frente a LPV/r, se halló que la dosis de 800 mg/100 mg una vez al día (qd) de DRV/r era suficiente para superar la  $EC_{50}$  de la cepa del VIH salvaje<sup>10</sup>.

La biodisponibilidad del DRV es del 37% cuando se administra solo, y del 82% cuando se administra con ritonavir a dosis bajas<sup>7</sup>. Cuando se administraba con la comida, los valores plasmáticos ( $C_{max}$  y AUC) se incrementaban en

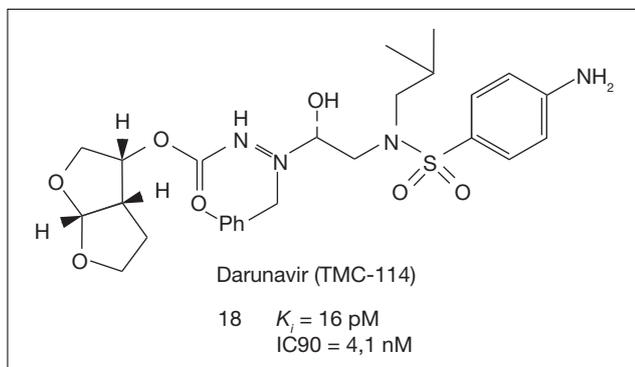


Figura 1. Darunavir.

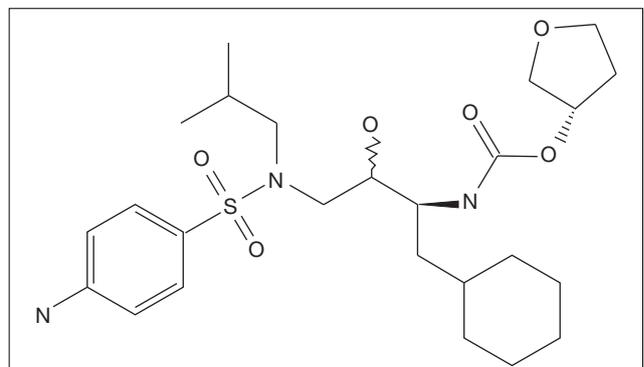


Figura 2. Amprenavir.

un 30%<sup>11</sup>, lo que hace recomendable su administración con las comidas<sup>7</sup>.

### Distribución

DRV se une a las proteínas del plasma en un 95%, principalmente a la ácido-alfa-1-glucoproteína y, en menor proporción, a la albúmina. Su vida media es de unas 15 h, aproximadamente, lo que da pie al planteamiento del tratamiento en qd, que ya se ha probado con éxito en los pacientes sin tratamiento previo<sup>10</sup>. Posee al menos 3 metabolitos oxidativos activos, que se han identificado en humanos, todos con menos del 90% de actividad que la molécula completa del DRV frente a la cepa del virus salvaje<sup>12</sup>.

### Metabolismo

El metabolismo de DRV está marcadamente reducido cuando se coadministraba con ritonavir; así, tras la administración intravenosa de DRV (150 mg/día) con o sin ritonavir el aclaramiento de DRV difiere de 5,9 a 32,8 l/h, respectivamente<sup>12</sup>.

DRV se metaboliza principalmente en el hígado mediante el citocromo p450 y su isoenzima CYP3A4, eliminándose fundamentalmente por las heces, tan sólo de un 7 a un 14% se hace por la orina<sup>13</sup>.

No necesita ajustar la dosis en el caso de insuficiencia renal leve-moderada, al igual que con otros IP se debe utilizar con precaución en los pacientes con disfunción hepática a leve-moderada<sup>11</sup>.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Pediatría

En el estudio DELPHI realizado en niños con VIH con experiencia previa a tratamiento antirretroviral y fracaso viroinmunológico, se analizó la seguridad, eficacia y tolerabilidad de DRV/r junto a un tratamiento antirretroviral optimizado. DRV/r resultó ser eficaz, seguro y tolerable en este tipo de pacientes, y en cuanto a la farmacocinética fue similar a la obtenida en los estudios POWER<sup>14</sup>.

#### Geriatría, sexo y raza

En un subestudio del POWER, 1, 2 y 3 en el que se analizó la influencia del sexo, la raza y la edad en la seguridad y eficacia del DRV/r en pacientes adultos pretratados en fracaso terapéutico; se halló que ninguna de estas variables tenía influencia significativa en los resultados obtenidos en farmacocinética, seguridad, eficacia o tolerancia<sup>15</sup>.

## Actividad antiviral

### Espectro de acción

Las características farmacológicas descritas otorgan al DRV un amplio espectro de actividad, que le permiten inhibir de manera similar a todos los subtipos y recombinaciones circulantes descritas del VIH-1 (subtipos A-H del grupo M, grupo O) y al VIH-2<sup>17</sup>. No ocurre exactamente igual con el resto de los IP, y en un estudio reciente sólo LPV y DRV (y no ATV, APV ni tipranavir) presentaron una actividad frente al VIH-2 equiparable a la que tenían con el VIH-1<sup>18</sup>. Esta amplitud de espectro tiene cierta im-

portancia en un momento en el que el predominio occidental del subtipo B del VIH-1 está siendo amenazado por la proliferación de subtipos no-B y O, y de recombinaciones en relación con la inmigración y la transmisión heterosexual<sup>19</sup>.

### Potencia

La acción antiviral del DRV es muy potente, y permite que las concentraciones inhibitorias ( $EC_{50}$ ,  $EC_{90}$ ) estén muy por debajo de las concentraciones plasmáticas alcanzables con las dosis propuestas para todos estos subtipos salvajes (en el rango nanomolar, con mediana de la  $EC_{90} < 13$  nmol, e IQR  $< 16$  nmol, y con  $EC_{50}$  entre  $< 0,1$  y  $8,5$  nmol, o  $< 5$  ng/ml)<sup>17</sup>. En un estudio comparativo de potencia antiviral<sup>20</sup>, se obtuvieron los siguientes valores para la IC50 (en  $\mu$ mol) frente al VIH salvaje, ordenados de mayor a menor potencia: DRV 0,003, SQV 0,009, LPV 0,015, nelfinavir 0,016, IDV 0,021, APV 0,025 y ritonavir 0,030.

Además, actúa con similar intensidad en las células mononucleares linfocitarias y en las células monocitoma-crofoagocitarias; y lo hace tanto en los cultivos celulares in vitro del laboratorio como en presencia de suero y proteínas plasmáticas humanas. Se sabe que el suero y las proteínas plasmáticas inhiben la entrada de los IP en las células y, por tanto, reducen su actividad in vivo. Ocurre de manera similar con todos los IP (salvo, quizás, con el IDV, que modifica menos su  $EC_{50}$  en presencia de suero y proteínas), pero la relevancia clínica de este efecto parece que es muy escasa. Cuidadosos experimentos realizados por De Meyer et al<sup>17</sup> y otros autores demuestran que esta reacción de inhibición tiene un sustrato saturable, y que a las concentraciones relevantes en clínica, en el rango micromolar, esta inhibición es inversamente proporcional a la  $EC_{50}$  que presenta el virus en ausencia de proteínas.

También se ha comprobado que inhibe la replicación del VIH en la misma fase del ciclo vital del VIH que el resto de los IP, la que se corresponde con la inhibición de la proteasa, y que le permite inhibir efectivamente una infección por VIH in vitro si se añade al cultivo celular infectado hasta 19 h después de iniciada la infección<sup>17</sup>.

### Citotoxicidad

Conseguir un incremento de la potencia con un buen perfil de seguridad es otro de los objetivos básicos de la investigación farmacológica, que en el caso del DRV se ha atendido con mucho interés. Así, los estudios de citotoxicidad que buscan la concentración del fármaco que provoca alteraciones en la viabilidad del 50% de las células expuestas (CC50), han permitido establecer que el DRV posee un gran margen de seguridad, con una  $CC_{50} > 100$   $\mu$ mol, muy por encima de las necesarias para inhibir la replicación del VIH, y con una relación  $CC_{50}/EC_{50} > 20.000$  para las cepas salvajes del VIH<sup>17</sup>.

### Resistencias y barrera genética

Es obvio que el principal objetivo de la investigación para obtener un nuevo IP era conseguir un producto que pudiera ser activo frente a las cepas resistentes a los IP disponibles.

A pesar de que la llamada barrera genética (la capacidad de evitar la selección y emergencia de mutaciones que confieren resistencia fenotípica) de los IP es aceptablemente buena, hemos podido asistir en la práctica clínica a una continua progresión de las resistencias del VIH a los IP y a la constatación de que las mutaciones que las sustentan ejercen su efecto, con la misma o distinta intensidad, frente a todos los componentes de la familia (lo que se llama «resistencia cruzada»). De ahí que las opciones para tratar a pacientes con fracasos terapéuticos múltiples estuviesen bastante comprometidas.

Por tanto, la oportunidad para sacar adelante un nuevo IP tenía que residir en un incremento de la actividad y robustez frente a los mecanismos de resistencia del VIH, algo que la investigación básica del DRV ha podido comprobar y demostrar cuidadosamente<sup>17</sup>.

Lo primero que se hizo fue comprobar la efectividad in vitro comparada del DRV frente al resto de los IP ante un panel seleccionado de cepas recombinantes del VIH procedentes de aislados clínicos que albergaban múltiples mutaciones de resistencia y una resistencia fenotípica  $\geq 5$  IP (resistencia definida como un incremento de la  $EC_{50}$  de  $\geq 4$  veces). De las 19 cepas testadas, todas eran resistentes ( $EC_{50} > 100$  nmol) a nelfinavir, 18 a IDV y ritonavir, 16 a APV, 15 a SQV y 10 a LPV. Sin embargo, la  $EC_{50}$  de DRV fue  $< 10$  nmol para 18 de las 19 cepas.

Después se hicieron estudios de sensibilidad fenotípica ante una amplia muestra aleatoria de cepas recombinantes del VIH procedentes de muestras clínicas. De las 4.024 muestras analizadas, 1.666 (41%) mostraban una  $EC_{50}$  incrementada en  $\geq 4$  veces para al menos un IP. Frente a ellas, DRV mostró una  $EC_{50} < 10$  nmol en el 75% de los casos, una  $EC_{50}$  entre 10 y 100 nmol en el 21%, y en el 4% restante la  $EC_{50}$  fue  $> 100$  nmol, algo que ocurrió para aproximadamente entre el 30 y 90% de los casos para el resto de los IP. Los cambios en la  $EC_{50}$  con respecto al VIH salvaje tuvieron un comportamiento similar o paralelo. Ante DRV, el 80% de las cepas mostraron un cambio en la  $EC_{50} < 4$  veces con respecto a la del VIH salvaje, y sólo en el 10% de los casos el incremento relativo de la  $EC_{50}$  fue  $> 10$  veces, algo que ocurrió también apro-

ximadamente entre el 30 y 80% de los casos para el resto de los IP (fig. 3).

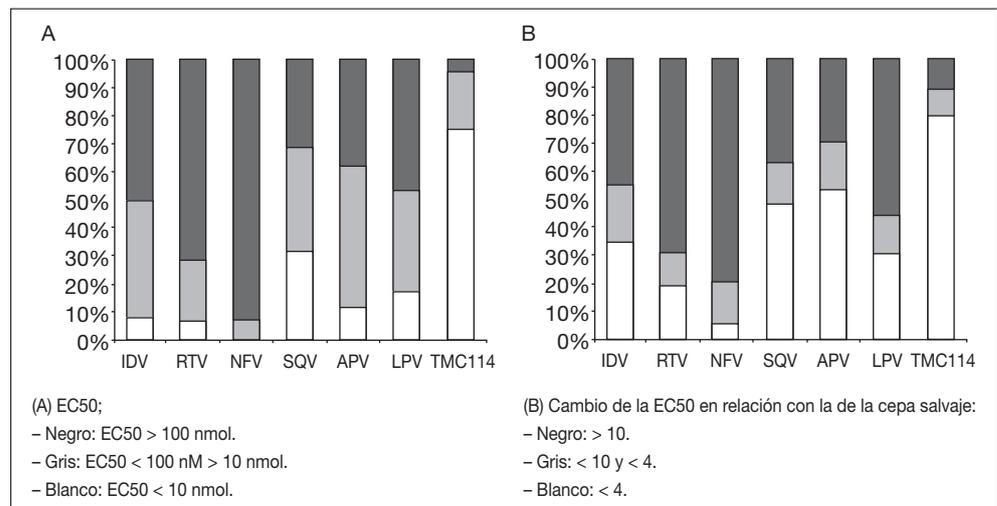
Esta robustez frente a los mecanismos de resistencia del VIH probablemente se basa en las características fisicoquímicas inicialmente comentadas del DRV. Experimentos de titulación isotérmica calorimétrica demuestran la extrema resistencia a la disociación de la molécula una vez que se ha unido a su diana<sup>4</sup>, y las pruebas de cristalografía con rayos X muestran que el DRV se adapta mejor a la estructura de la proteasa que el resto de los IP, con uniones más potentes y en zonas más activas de la diana<sup>21</sup>.

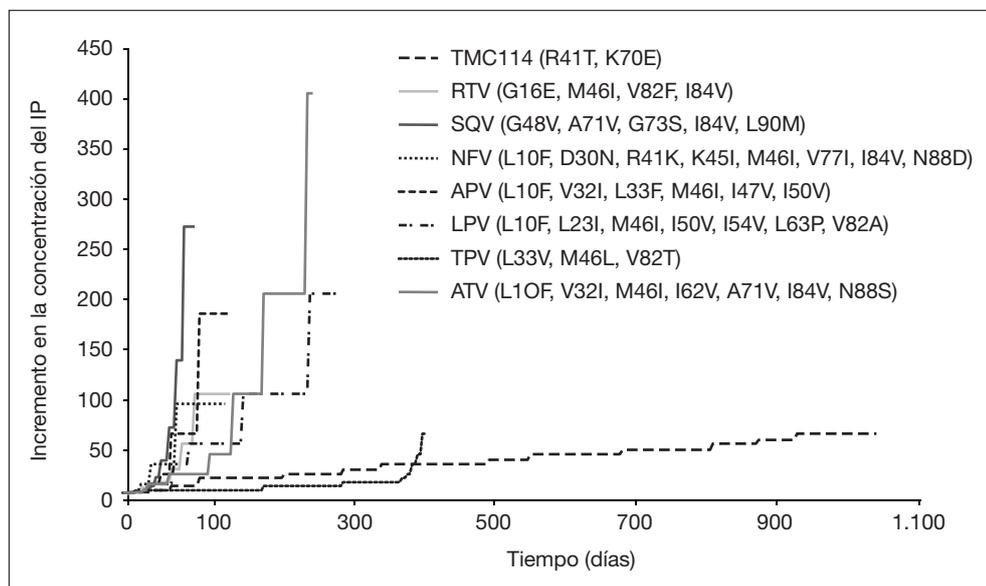
Además, estas características podrían condicionar una mayor dificultad para la selección y emergencia de resistencias en presencia del fármaco, lo que constituiría el mejor aval para garantizar la durabilidad del tratamiento, el mantenimiento de su eficacia a largo plazo.

Una buena manera de comprobar esto es con los experimentos de mutagénesis que se realizan en el laboratorio, exponiendo al VIH a concentraciones sucesivamente crecientes de fármacos antivirales, que inducen la aparición y selección de cepas de resistencia progresivamente creciente, que se parecen a las cepas resistentes obtenidas de los pacientes y que anticipan el comportamiento de los fármacos en el futuro.

En los experimentos en el laboratorio de De Meyer et al<sup>17</sup>, se volvió a comprobar que con los IP previos (nelfinavir, IDV, APV) podían incrementarse rápidamente las dosis de exposición (hasta  $> 1$   $\mu$ mol) y que con concentraciones en el orden nanomolar seleccionaban con rapidez cepas progresivamente resistentes que acumulaban mutaciones conocidas de resistencia. Este proceso fue mucho más lento para DRV, y no se pudieron incrementar las dosis de exposición más allá de 200 nmol porque con esa concentración el VIH no pudo replicarse, ni siquiera después de una exposición prolongada (fig. 4) (conviene recordar aquí que la  $C_{min}$  del DRV con la dosificación propuesta varía entre 480 y 1.450 nmol/ml). Con 100 nmol se pudieron aislar cepas de VIH que contenían las mutaciones *R41T* y *K70E*. Estas mutaciones se sitúan en un lugar distante de las zonas más activas de la proteasa, no generan resistencia fenotípica clara al DRV y podrían conferir cierto déficit en la capacidad de repli-

**Figura 3.** Actividad antiviral de diferentes inhibidores de la proteasa (IP) frente a un panel de 1.051 especies de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aislados de muestras clínicas recientes y resistentes al menos a un IP. Tomada de De Meyer et al<sup>17</sup>.





**Figura 4.** Barrera genética para el desarrollo de resistencias. La selección in vitro de mutantes resistentes a partir del virus salvaje es más lenta y más difícil con darunavir que con el resto de los inhibidores de la proteasa. APV: amprevir; ATV: atazanavir; IP: inhibidores de la proteasa; LPV: lopinavir; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir. Tomada de Meyer et al<sup>17</sup>.

cación del VIH, puesto que estas cepas que contenían dichas mutaciones crecían muy dificultosamente en los cultivos celulares. Y aunque una cepa de las que crecían con la concentración de 100 nmol de DRV y que tenían estas 2 mutaciones exhibió una discreta resistencia fenotípica al DRV (multiplicación de la  $EC_{50}$  por 10 con respecto a la de la cepa salvaje), se mostró más sensible ( $EC_{50} < 10$ ) al resto de los IP, salvo SQV (y ATV, que no se probó), lo que sugería un menor potencial de resistencia cruzada en comparación con el resto de los IP conocidos. Además, cuando en el laboratorio se «reeditaron» estas cepas en experimentos de mutagénesis dirigida para hacer aparecer especies con dichas mutaciones (*R41T* y *K70E*), se vio que no mostraban resistencia al DRV ni al resto de los IP. Si estas mutaciones no confieren resistencia, es posible que haya otras mutaciones no detectadas, posiblemente al margen de las variantes minoritarias —que se buscaron en este estudio— fuera de la proteasa, por tanto en el área de anclaje del gag por ejemplo, que podrían alterar la sensibilidad del VIH al DRV.

Otros estudios posteriores<sup>20</sup> han confirmado la idea de que, en general, las cepas multiresistentes del VIH presentan una  $IC_{50}$  más baja para el DRV (0,006  $\mu$ mol, lo que implica tan sólo una duplicación de la  $IC_{50}$  del virus salvaje) que para el resto de los IP: SQV 0,034 ( $IC_{50} \times 4$ ), APV 0,28 ( $IC_{50} \times 11$ ), LPV 0,26 ( $IC_{50} \times 17$ ), NFV 0,68 ( $IC_{50} \times 43$ ), RTV  $> 1$  ( $IC_{50} \times >33$ ), IDV  $> 1$  ( $IC_{50} \times >48$ ). Y que, en los experimentos de mutagénesis por exposición a dosis crecientes del fármaco, se necesitan más pases y más tiempo para generar cepas con alta resistencia al DRV. En este caso, en el que la cepa basal ya era resistente ( $IC_{50} > 1 \mu$ mol) a IDV y RTV, se necesitaron 10 pases para que apareciera dicha resistencia a NFV, 20 pases para APV, 30 para LPV y 39 para DRV, sin que, en este momento del experimento, hubiese aparecido resistencia de alto nivel al SQV.

Se está avanzando mucho en el conocimiento de la resistencia al DRV (hay un capítulo en esta monografía dedica-

do exclusivamente a este problema) y se mantiene la idea de que en general se necesita un número elevado de mutaciones de resistencia y una gran elevación de la  $EC_{50}$  para que se exprese la resistencia clínica.

#### Actividad en combinación con otros antirretrovirales

Puesto que todo tratamiento antirretroviral consiste en una combinación de fármacos, era importante estudiar las variaciones en la actividad antiviral que podían obtenerse con las distintas combinaciones de antirretrovirales. De hecho, hay descritas combinaciones antagónicas (IDV con SQV o NFV) y combinaciones sinérgicas (SQV con LPV o ATV).

Los estudios realizados con DRV<sup>7,17</sup>, mostraron que no había antagonismo entre DRV y el resto de los fármacos antivirales utilizados en la actualidad (incluido T-20 y TPV). Se observó una ligera sinergia con NFV, ritonavir y APV.

#### Primeras experiencias clínicas

Con los datos que hemos visto de la fase preclínica de la investigación del DRV se sentaron las bases para considerarlo como un fármaco activo frente a cepas de VIH resistentes al resto de los IP utilizados previamente, y con una gran barrera genética, que dificultaría la aparición y selección de mutaciones de resistencia en la proteasa del VIH y que, por tanto, permitiría el mantenimiento a largo plazo de su eficacia antiviral.

Pero había que comprobar que estos datos podían trasladarse al escenario clínico.

En el primer estudio clínico de eficacia realizado con DRV, el TMC114-C207 (fase IIA, de tipo «prueba de concepto») se trató a diversos pacientes que ya mostraban amplia exposición y resistencias a los IP y que estaban en fracaso con alguno de ellos, sustituyendo el IP fracasado por DRV (con 3 diferentes dosificaciones), con el que se obtuvo, en 14 días, una caída máxima de la carga viral de  $-2,49 \log_{10}$  copias/ml, con una mediana de  $-1,35$ .

El 76% de los tratados (con 3 dosificaciones diferentes de DRV) consiguió un descenso de la viremia de  $\geq 1 \log_{10}$  copias/ml, frente a sólo el 17% de los controles; y mientras que un 40% de los tratados con DRV consiguió una carga viral  $< 400$  copias/ml, sólo lo hizo el 8% de los controles<sup>22</sup>.

Con los estudios en fase IIb del desarrollo clínico del DRV (TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215/C208) se aprendieron aspectos importantes del desarrollo de resistencias<sup>7</sup>. En los virus de este tipo de pacientes multitratados aparecieron mutaciones en el momento del fracaso virológico que disminuían la susceptibilidad al DRV. Algunas de ellas lo hicieron con cierta frecuencia (*V32I* en el 30% de los fracasos, en la posición *I54* en el 20%, y en *I15*, *L33*, *I47*, *G73* y *L89* entre el 10 y el 20%). La mediana del incremento de la  $EC_{50}$  con respecto a la de la cepa salvaje fue de 21 en el momento basal y de 94 en el momento del fracaso.

Estos estudios, además, mostraron que las cepas del VIH que eran resistentes a DRV en general lo eran también frente al resto de los IP. Sin embargo, se apreció que hasta el 50% o más de esas cepas conservaba susceptibilidad al tipranavir (16, tibotec), lo que permitió seguir manteniendo la idea de que el potencial para las resistencias cruzadas del DRV no era extremo y que era posible la rescatabilidad de sus fracasos virológicos.

Bastante más tarde, en el estudio TITAN<sup>23</sup>, se pudo ver que los fracasos virológicos con DRV eran menos dañinos (en términos de mutaciones de resistencia y rescatabilidad) que los fracasos con LPV/r.

Estos estudios también confirmaron que la presencia de determinadas mutaciones en el momento previo al inicio del tratamiento influía en la susceptibilidad al DRV y en la respuesta clínica viroinmunológica. Se inició ahí un largo y complejo proceso de aprendizaje continuo acerca del valor relativo de cada mutación de resistencia y de las combinaciones entre estas mutaciones, que ha mejorado nuestra capacidad de predecir la respuesta al tratamiento y el tipo de mutaciones que emerge en el fracaso. No es el momento de exponer los datos concretos de mutaciones que se aprendieron entonces porque son conocimientos que se han modificado y perfeccionado, y se exponen en el capítulo acerca de las resistencias.

Vino después la fase de desarrollo clínico, cuyos datos y conclusiones se presentarán en los siguientes capítulos de esta monografía, y que ha confirmado todas las conclusiones importantes que ya se obtuvieron en esta fase preclínica de la investigación. Hay que admitir que, desde hace tiempo, la calidad de la investigación de la industria farmacéutica nos ha acostumbrado a que no se produzcan sorpresas importantes en la fase del desarrollo clínico de los fármacos. En plena fase de expansión comercial y con una muy amplia experiencia acumulada en el uso de DRV, este fármaco sigue pareciéndonos lo que ya apuntaba en la fase preclínica: el IP más potente y con mayor barrera genética.

A nadie sorprende, sin embargo, que tengamos ya, como ha ocurrido y ocurre con el resto de los fármacos antirretrovirales, casos de resistencia y fracaso clínico con DRV. Sin duda estos casos entrañan lecciones que van a permitir mejorar nuestra estrategia de lucha frente al VIH.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Back D, Sekar V, Hoetelmans RMW. Darunavir: pharmacokinetics and drug interactions. *Antiviral Ther.* 2008;13:1-13.
2. Molina JM, Hill A. Darunavir (TMC114): a new HIV-1 protease inhibitor. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;12:1951-64.
3. Dierynck I, de Wit M, Keuleers I, et al. Kinetic characterisation of protease inhibitor binding to HIV-1 variants with decreased darunavir (TMC-114) susceptibility. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2006. p. 217.
4. King NM, Prabu-Jeyabalan M, Nalivaika EA, Wigerinck P, Bethune MP, Schiffer CA. Structural and thermodynamic basis for the binding of TMC-114, a next generation human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol.* 2004;78:12012-21.
5. Kakuda T, Schöller-Gyüre M, Peeters M, et al. Pharmacokinetic interaction study with TMC125 and TMC114/RTV in HIV-negative volunteers. Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference. Toronto, Canada, August 13-18, 2006 (abstract TUPE0086).
6. Sekar V, De Meyer S, Vangeneugden T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of TMC114 in the POWER 1 and POWER 2 trials in treatment-experienced HIV-infected patients. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, February 5-8, 2006 (abstract 639b).
7. TIBOTEC, INC.: PREZISTA (darunavir). Prescribing information. 2006.
8. Clotet B, Bellos N, Molina J, Cooper D, Goffard J, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet.* 2007;369:1169-78.
9. Molina JM, Cohen C, Katlama C, et al. Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:24-31.
10. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22:1389-97.
11. Busse KH, Penzak SR. Darunavir: a second-generation protease inhibitor. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:1593-602.
12. Sekar V, Spinosa-Guzman S, Lefebvre E, Hoetelmans R. Clinical pharmacology of TMC-114 a new HIV protease inhibitors. 16th International AIDS Conference. Toronto; 2006. P83.
13. El-Atrouni WI, Temesgen Z. Darunavir. *Drugs of Today.* 2007;43:671-9.
14. Bologna R, Rugina S, Cahn P, et al. Safety and efficacy of darunavir co-administered with low-dose ritonavir in treatment-experienced children and adolescents at week 24. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February 3-6, 2008 (abstract 78LB).
15. Collier AC, Goffard J, Katner HP, Rozemaum W, Vangeneugden T, Lefebvre E. Safety and efficacy of TMC114/r (darunavir/ritonavir) by gender, age and race: combined 24-week analysis of POWER 1, 2 and 3. Program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, California, September 27-30, 2006 (abstract H-1396).
16. Back D, Sekar V, Lefebvre E, et al. Use of darunavir (TMC114) in combination with other drugs: guidance from pharmacokinetic studies. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infections. Glasgow; 2006. P5.1.
17. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A, Pauwels R, et al. TMC 114, a novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitor active against Protease Inhibitor-Resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2314-21.
18. Desbois D, Peytavin G, Matheron S, et al. Phenotypic susceptibility in vitro to Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir and Tipranavir of HIV-2 clinical isolates from the French ANRS HIV-2 Cohort. 14th CROI. Los Angeles; 2007 (abstract 615).
19. Perrin L, Kaiser L, Yerly S. Travel and the spread of HIV-1 genetics variants. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:22-7.
20. Koh Y, Towata T, Ghosh AK, Mitsuya H. In vitro selection of HIV-1 variants highly resistant to Darunavir using a mixture of HIV-1 isolates resistant to multiple protease inhibitors. 14th CROI. Los Angeles; 2007 (abstract 606).

21. Koh Y, Nakata K, Maeda H, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3123-9.
22. Arastéh K, Clumeck N, Pozniak A; for the TMC114-C207 Study Team. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS.* 2005;19:943-7.
23. Valdez-Madruga J, Berger DS, McMurchie M, et al. from TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *The Lancet.* 2007;370:49-58.