

Darunavir en pacientes avanzados con multirresistencias. Estudios POWER, DUET y BENCHMRK

Piedad Arazo Garcés^a y Teresa Omiste Sanvicente^b

^aServicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Darunavir (DRV) es un nuevo inhibidor de proteasa (IP) muy activo frente a cepas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) salvajes y multirresistentes, que se une firmemente a la proteasa del VIH-1, presenta una potente afinidad por la proteasa, y potenciado con una dosis subterapéutica de ritonavir tiene un perfil de resistencias favorable y no coincidente con los IP actuales.

En los ensayos clínicos en fase IIb (estudios POWER 1 y 2), tras determinar la dosis óptima, se observó su gran eficacia virológica e inmunológica muy superior a la de los IP con los que se comparó. Los resultados del estudio en fase III (POWER 3) ratifican de nuevo la eficacia y seguridad de DRV, y los 3 estudios POWER demuestran su elevada barrera genética frente a las mutaciones que confieren resistencias a otros IP, aunque la sensibilidad basal de DRV y las mutaciones específicas a este IP influyen en su respuesta virológica.

Se ha demostrado que cuando hay 2 o más antirretrovirales activos frente al VIH con multirresistencias se obtienen mejores respuestas terapéuticas. En los estudios en fase III (DUET 1 y DUET 2) en los que se administra junto con un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa, la etravirina, se observa que si se administran estos 2 fármacos en pacientes con alta experiencia en el tratamiento antirretroviral puede conseguirse, en una elevada proporción de casos, la supresión de la viremia plasmática y la recuperación inmunológica. Estos datos se ratifican con los resultados de los estudios BENCHMRK, en los que el DRV estaba incluido en el tratamiento optimizado en un importante número de pacientes. En estos ensayos se observó que cuando se administraba con el inhibidor de la integrasa, el raltegravir, la indetectabilidad tanto en la rama del raltegravir como en la del control mejoraba de forma importante respecto a los resultados globales de la rama control.

Palabras clave: Infección VIH. Multirresistencia. Darunavir. Etravirina. Raltegravir.

Darunavir in patients with advanced HIV and multiresistance. The POWER, DUET and BENCHMRK studies

Darunavir is a new protease inhibitor. This drug is highly active against wild-type and multiresistant HIV strains, binds strongly to the HIV-1 protease, has extremely high affinity for the protease and, when enhanced by subtherapeutic doses of ritonavir, has a favorable resistance profile differing from that of current protease inhibitors (PIs).

After determining the optimal dose, phase IIb clinical trials (POWER studies 1 and 2) observed much higher virological and immunological efficacy with darunavir than with the comparator PIs. The results of a phase III clinical trial (POWER 3) provide further support for the safety and efficacy of darunavir, and the three POWER studies demonstrate the high genetic barrier of this drug against mutations conferring resistance to other PIs, although the baseline sensitivity of darunavir and the specific mutations to this PI influence the virological response.

Better therapeutic responses have been obtained when there are two or more antiretroviral drugs active against multiresistant HIV strains. The phase III trials (DUET 1 and 2), in which darunavir was administered with the new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, etravirine, found that if these two drugs were administered in highly treatment-experienced patients, a large percentage showed suppression of plasma viremia and immunological recovery. These data have been supported by the results of the BENCHMARK studies, in which darunavir was included in an optimized regimen in a substantial number of patients. In these trials, when darunavir was administered with the integrase inhibitor, raltegravir, undetectable viral loads both in the raltegravir arm and in the control group were substantially improved with respect to the overall results obtained in the control group.

Key words: HIV infection. Multiresistance. Darunavir. Etravirin. Raltegravir.

Introducción

Desde los primeros casos del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida), se han realizado grandes avances en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La terapia antirretroviral de

Correspondencia: Dra. P. Arazo Garcés.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Paseo Isabel La Católica, 1-3.
50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: parazo@salud.argon.es

gran actividad ha conseguido disminuir drásticamente la morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados, de tal forma que el VIH/sida se ha transformado en una enfermedad crónica¹. En la actualidad una importante proporción de afectados por el VIH que tienen acceso a la terapia permanece sin síntomas, con buena situación inmunológica y con replicación viral suprimida. Sin embargo otros pacientes infectados presentan una viremia plasmática demostrable producida por cepas de VIH con múltiples mutaciones genotípicas, y resistencia cruzada a fármacos de la misma clase; entre el 76 y el 91% de los pacientes infectados en fallo virológico y en tratamiento tiene un virus resistente a uno o a varios fármacos antirretrovirales^{2,3}.

Esta situación de infección por VIH multirresistente y la resistencia cruzada a fármacos de una misma familia ha limitado las opciones de tratamiento efectivas y ha supuesto un gran reto en la terapia antirretroviral, por lo que se ha creado la necesidad de nuevas clases de fármacos antirretrovirales, con una potencia mejorada frente al VIH resistente y una mayor barrera genética frente al desarrollo de resistencias.

En los últimos años se ha producido un cambio espectacular, gracias al mayor conocimiento acerca del ciclo viral, la inmunología, la adherencia, la farmacocinética y las resistencias, lo que ha generado la aparición de nuevos antirretrovirales. Algunos de éstos pertenecen a nuevas familias, como enfuvirtida, antagonistas del CCR5 y raltegravir, un inhibidor de la integrasa. Otros, como darunavir (DRV) y tipranavir, pertenecen a una nueva generación de inhibidores de la proteasa (IP) no afectados por resistencias cruzadas con otros IP con los que se ha fracasado.

La disponibilidad de estos nuevos fármacos ha permitido construir regímenes de tratamiento con posibilidades de éxito en pacientes con cepas de VIH multirresistentes y que ya habían fracasado en varias líneas de tratamiento, de tal forma que el objetivo terapéutico en estos pacientes ha cambiado de ser conservador, con terapia no supresiva y salvaguardando opciones futuras, a lograr la supresión completa de la replicación viral⁴.

Estudios clínicos que incluyen darunavir

DRV es un nuevo IP que muestra actividad frente a cepas del VIH-1 y frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 en las líneas celulares de linfocitos T. Es muy activo frente a cepas de VIH salvajes y multirresistentes a otros IP, se une firmemente a la proteasa del VIH-1, y presenta una afinidad a la proteasa mayor que otros IP y una elevada barrera genética. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva del anclaje del VIH a la célula infectada, y ejerce su acción, al igual que tipranavir, en la proteína Gag. Todo ello puede explicar la eficacia de DRV potenciado con ritonavir en pacientes con resistencias a fármacos de las 3 familias⁵.

Los ensayos clínicos que demuestran la eficacia de DRV en pacientes avanzados con multirresistencias son: los estudios POWER 1, POWER 2 y POWER 3, en los que el fármaco que se evalúa es el DRV; los estudios DUET-1 y DUET-2, en los que el DRV estaba incluido en el tratamiento optimizado en todos los pacientes incluidos en ambos ensayos clínicos, y los estudios BENCHMRK-1 y BENCHMRK-2, en los que se administró DRV en el 35% de los pacientes en el contexto de la terapia optimizada.

En este capítulo se describen los ensayos clínicos mencionados con el objetivo de aportar información en la elección de un régimen de rescate adecuado para cada paciente.

Estudios POWER 1 y POWER 2

Los estudios POWER 1 y POWER 2 son 2 ensayos clínicos en fase IIb, aleatorizados y controlados, con 2 partes: una parte inicial, parcialmente ciega de búsqueda de dosis óptima de DRV en pacientes infectados por el VIH con multifracaso, y una segunda parte más prolongada en la que todos los pacientes asignados a DRV recibieron la dosis recomendada para los pacientes pretratados de 600 mg potenciado con 100 mg de ritonavir 2 veces al día. Estos estudios se encuentran en curso y se ha previsto que se prolonguen hasta la semana 144^{6,7}.

Se incluyeron pacientes infectados por el VIH-1 con edad mayor o igual a 18 años, que presentaban fallo virológico (mayor de 1.000 copias/ml del ARN del VIH en plasma), habiendo recibido tratamiento previo con otros IP, inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) e inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido (ITIAN), que presentaran al menos una mutación primaria de resistencia a IP (*D30N, M46I/L, G48V, I50L/V, V82A/C/V, L90M*) en el momento de la selección, y que siguieran un régimen estable con IP desde al menos 8 semanas antes a la visita de selección^{6,7}.

En el estudio POWER 1 se incluyeron un total de 318 pacientes procedentes de Australia, Brasil, Canadá y Europa, mientras que en el POWER 2 se incluyeron 319 pacientes procedentes de Argentina y Estados Unidos. La aleatorización se estratificó según el número de mutaciones a IP, la carga viral inicial y el uso de enfuvirtida^{6,7}.

En ambos estudios POWER se diseñó un tratamiento basal optimizado (TBO) tras conocer los resultados del estudio de resistencias realizado en la visita de selección y la historia de tratamiento antirretroviral del paciente, en todos los casos se incluyó un IP potenciado con ritonavir. En este TBO se excluyeron en ambos estudios POWER los ITINAN. Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados en 5 brazos de estudio a recibir el TBO con el IP seleccionado o bien el TBO en el que el IP seleccionado fue sustituido por DRV/ritonavir (DRV/r) en diferentes dosis: 400/100 mg al día, 800/100 mg al día, 400/100 mg cada 12 h o 600/100 mg cada 12 h.

Las características demográficas y basales se encontraban equilibradas entre los grupos de DRV/r y el control con otro IP. Los pacientes seleccionados tenían una duración media de su infección de 12 años, más de una tercera parte había sido diagnosticada de sida, había recibido una media de 12 antirretrovirales en tratamientos previos en los que se incluía ITIAN (el 93-96% habían recibido 4 o más ITIAN), ITINAN (97%) y entre el 95-99% de los pacientes había tomado 2 o más IP, presentando altas tasas de resistencias, y en su mayoría había más de 3 mutaciones primarias a IP.

En el POWER 2 los pacientes incluidos en los brazos con DRV recibieron 2 semanas de monoterapia potenciada con ritonavir antes de introducir el TBO, mientras que en el POWER 1 se administró al mismo tiempo el TBO junto al DRV potenciado. Quedó excluido el uso de IP que estuvieran en fase experimental y el DRV/r en las diferentes dosis se comparó con un IP potenciado elegido por el investigador (lopinavir/r, fosamprenavir/r, atazanavir/r o indinavir/r)^{6,7}.

El objetivo primario fue la búsqueda de la dosis más eficaz de DRV analizando los resultados en la semana 24 del estudio, y la variable principal de eficacia se definió como la reducción de la carga viral plasmática $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml respecto a la basal y tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica. Los objetivos secundarios incluyeron la proporción de pacientes con carga viral < 400 copias/ml y a 50 copias/ml, el aumento de los linfocitos CD4+, datos de seguridad y tolerabilidad^{6,7}.

Los estudios POWER 1 y POWER 2 en la semana 24 identificaron que la dosis óptima de administración de DRV potenciado para el tratamiento de pacientes multitratados era: DRV 600 mg potenciado con 100 de ritonavir 2 veces al día. Desde ese momento todos los pacientes de los brazos de DRV pasaron a recibir la dosis elegida recomendada. Para el análisis de seguridad y eficacia sólo se utilizaron los datos de los pacientes del brazo de DRV potenciado que habían recibido 600/100 mg 2 veces al día desde el inicio de los estudios. Los pacientes incluidos en los estudios POWER 1 y POWER 2 que recibieron esta dosis fueron 131 (65 del PO-

WER 1 y 66 del POWER 2), frente a 124 pacientes del grupo del IP comparador (63 y 61, respectivamente)^{6,7}.

En un análisis combinado de ambos estudios realizado en la semana 48, se observó que 67 (61%) de los pacientes incluidos en el grupo de DRV consiguieron reducir la carga viral plasmática al menos $1 \log_{10}$ copias/ml frente a 18 (15%) pacientes del grupo comparador (diferencia del 46%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 35-57; $p < 0,0001$). Asimismo, el descenso absoluto de la carga viral en la semana 48 fue de $1,63 \log_{10}$ copias/ml en el grupo de DRV y $0,35 \log_{10}$ copias/ml en el brazo del IP comparador. La proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml en el grupo de DRV fue superior a la del grupo control, el 45 frente al 10% (diferencia del 37%; IC del 95%, 25-46; $p < 0,0001$) y las cifras de linfocitos CD4+ se incrementó en 102 células/ μ l en el grupo de DRV y 19 células en el grupo control. Por otra parte, el porcentaje de abandonos fue inferior en el grupo de DRV (21%) que en el grupo control con el IP potenciado comparador (81%)⁶ (figs. 1 y 2).

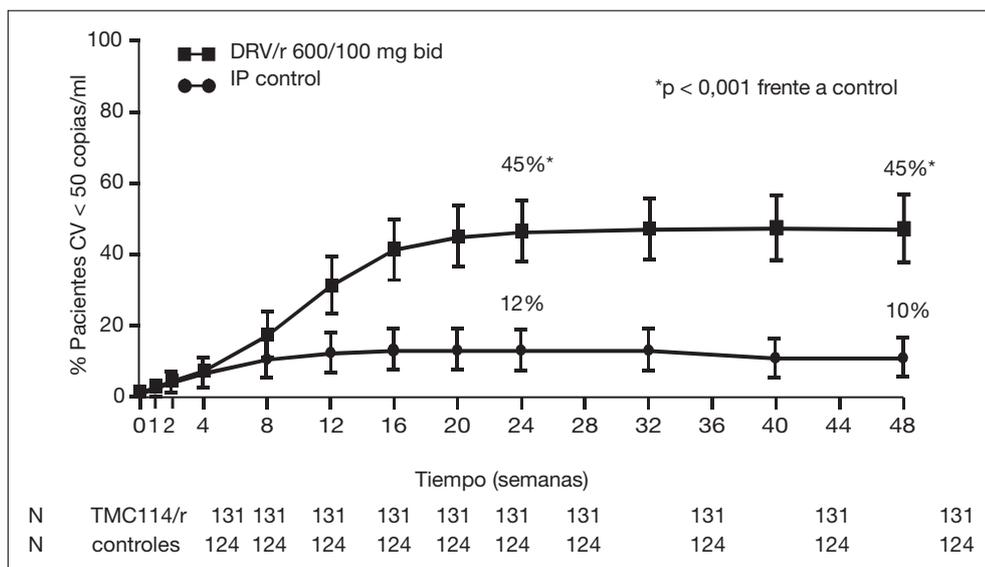
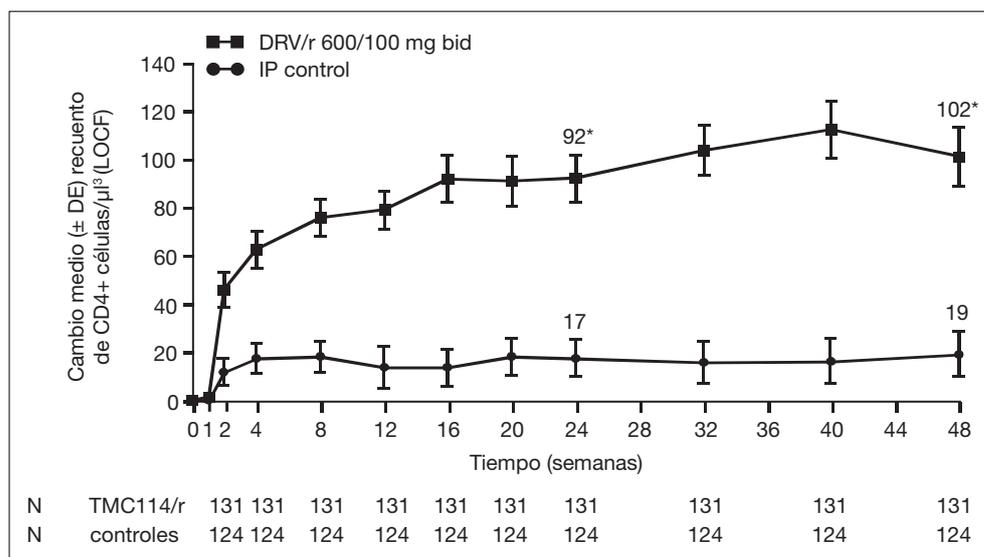


Figura 1. Respuesta virológica en la semana 48 (ITT-TLOVR) de los estudios POWER 1 y 2⁸. DRV/r: darunavir/ritonavir; IP: inhibidor de proteasa.

Figura 2. Evolución de los linfocitos CD4 desde el valor basal en los estudios POWER 1 y 2⁸. bid: 2 veces al día; CV: carga viral; DE: desviación estándar; DRV/r: darunavir/ritonavir; IP: inhibidor de proteasa. * $p < 0,001$ frente a control.



En la semana 96, los estudios POWER 1 y POWER 2 muestran en el análisis de eficacia que un total de 51 pacientes (39%) del grupo con DRV/r y 11 (9%) del grupo asignado al control persistían con una carga viral plasmática inferior a 50 copias/ml ($p < 0,001$) y el incremento medio de linfocitos CD4+ fue de 133 células/ μ l y 15 células/ml en el IP comparador⁸ (figs. 3 y 4).

Como en otros estudios realizados en pacientes multitratados, en los estudios POWER 1 y POWER 2 se observó un descenso mayor de la carga viral en los que recibieron mayor número de antirretrovirales activos en el TBO, en los que recibieron enfuvirtida por primera vez y en aquellos con menor número de mutaciones primarias a IP⁸.

Los análisis de subgrupos de las cohortes combinadas de los estudios POWER 1 y POWER 2, mostraron que la eficacia de DRV era independiente de la carga viral basal (mayor o menor a 100.000 co-

pias/ml), presencia de mutaciones primarias a IP no asociadas a resistencias a DRV, y en relación con el número de fármacos activos en la terapia optimizada se observó que cuando se añadió enfuvirtida, en los pacientes sin experiencia con este fármaco, el porcentaje de indetectabilidad fue del 58% en el brazo con DRV frente al 11% en la rama del IP comparador⁹, en la que la enfuvirtida fue presumiblemente el único agente activo.

Estudio POWER 3

Los estudios POWER 1 y POWER 2 sirvieron para identificar la dosis óptima de DRV en pacientes multitratados y para demostrar la superioridad de este fármaco respecto a los IP convencionales. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en ambos estudios con la dosis recomendada de DRV fue escaso como para poder evaluar de forma conveniente los aspectos relacionados con la seguridad de fármaco.

Figura 3. Respuesta virológica en la semana 48 (ITT-TOLVR) de los estudios POWER 1 y 2. DRV/r: darunavir/ritonavir. IP: Inhibidor de proteasa. ES: error estándar.

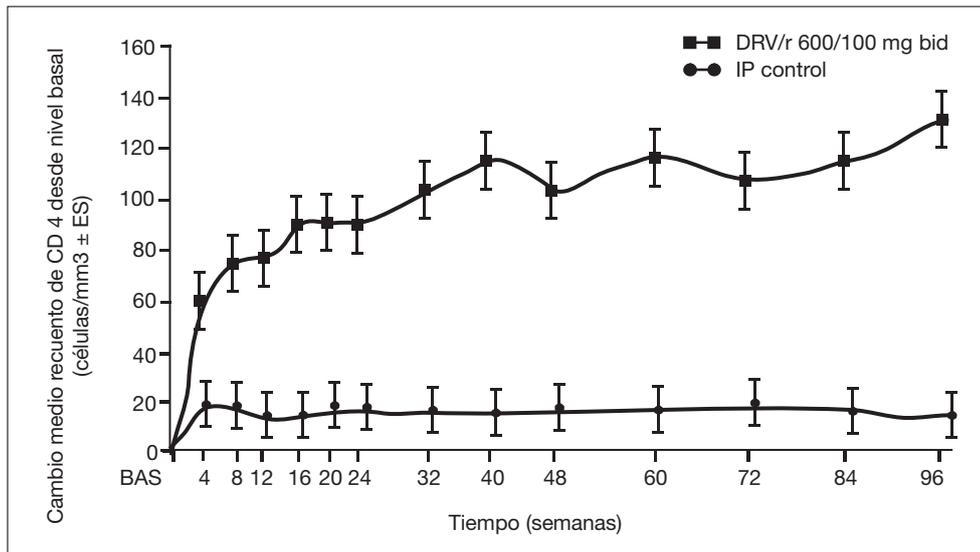
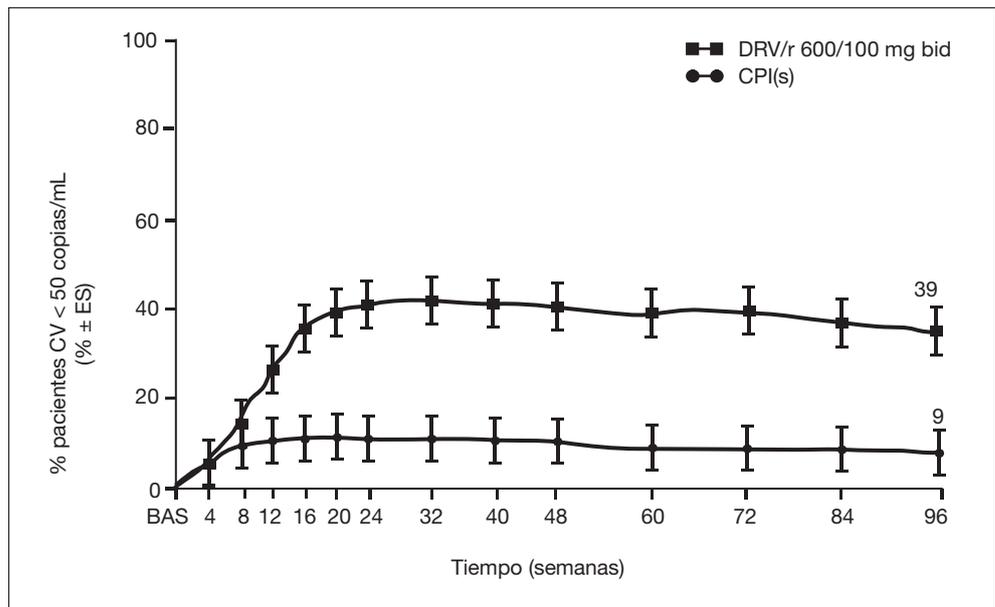


Figura 4. Evolución de los linfocitos CD4 desde el nivel basal en los estudios POWER 1 y 2. DRV/r: darunavir/ritonavir. IP: Inhibidor de proteasa. ES: error estándar. * P<0.001 frente a control.

Por ello, una vez identificada la dosis de DRV se diseñó un ensayo clínico en fase III abierto y no controlado, cuyo objetivo principal fue incrementar la base de datos para el análisis de la eficacia, seguridad y tolerancia de DRV/r a la dosis de 600/100mg 2 veces al día. Este estudio recibió el nombre de POWER 3, se reclutaron 336 pacientes con criterios de inclusión y características basales similares a los incorporados en los estudios POWER 1 y POWER 2¹⁰.

Los resultados de eficacia obtenidos a las 96 semanas de tratamiento muestran en 166 pacientes (52%) un descenso de la viremia plasmática $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml desde los valores basales con un descenso medio del ARN-VIH desde la situación basal de 1,43 \log_{10} copias/ml y el 42% de los pacientes presentaron ARN-VIH < 50 copias/ml, proporción mantenida desde la semana 24 y el incremento medio de linfocitos CD4 fue de 103 células/ μ l¹⁰.

Se observaron diversos factores que influyeron en la respuesta virológica. El FC (*fold change* o aumento del número de veces en la concentración efectiva del 50% [EC₅₀]) basal de DRV fue un potente predictor de respuesta a DRV/r, así en el grupo de pacientes con FC de DRV/r ≤ 10 se consiguió una viremia plasmática < 50 copias/ml en el 52%, frente al 16 y al 12% cuando el FC era 11-40 y mayor de 40, respectivamente. Además había correlación entre respuesta virológica y número de mutaciones asociadas que confieren resistencia (RAM) a DRV en situación basal, cuando habían 0-1 mutaciones la respuesta virológica < 50 copias/ml fue en el 59% de los pacientes mientras que si había ≥ 4 RAM disminuyó al 14%. Al igual que en otros estudios en pacientes con multiresistencias, el número de fármacos activos en el TBO también modificó la respuesta virológica, obteniéndose una indetectabilidad < 50 copias/ml en el 51% de los pacientes que tenían 2 más fármacos activos, frente al 31% en los que el número de antirretrovirales activos en el TBO era nulo, por lo que esta eficacia puede atribuirse únicamente al uso de DRV/r. Por otra parte, la incorporación de enfuvirtida en pacientes sin experiencia previa a este fármaco supuso una mejoría de la eficacia virológica, así el 57% de los pacientes consiguieron un ARN del VIH < 50 copias/ml, frente al 43% en los que no se administró enfuvirtida. No se observó correlación entre el número de mutaciones primarias a IP en situación basal y la respuesta virológica a DRV/r¹⁰.

Análisis conjunto de los estudios POWER

Los 3 estudios POWER mostraron que DRV/r tiene una mayor eficacia virológica e inmunológica que los IP comparados a las 48 semanas de tratamiento⁶⁻⁹. Se ha efectuado un análisis profundo de los factores que intervienen en la respuesta virológica a DRV aunando los datos de los 458 pacientes que recibieron 600/100 mg de DRV/r cada 12 h en el conjunto de los tres estudios POWER¹¹.

El mencionado análisis volvió a poner de manifiesto la relación que hay entre el número de antirretrovirales activos en el TBO y la proporción de pacientes que consigue una carga viral < 50 copias/ml (0 antirretrovirales: 26%; 1 antirretroviral: 46%; ≥ 2 antirretrovirales: 49%) así como el impacto favorable de enfuvirtida en la respuesta virológica, aunque, no obstante, reveló que no se obtiene ningún beneficio adicional con el uso de este último fármaco cuando el TBO incluye uno o más ITIAN activos y no hay mutaciones asociadas a pérdida de sensibilidad del DRV^{11,12}.

Además, este trabajo evidenció una vez más la elevada barrera genética de DRV, se observó que se mantiene su eficacia aun en presencia de mutaciones genotípicas asociadas a otros IP (IAS-USA), de tal forma que incluso en presencia de 9 de estas mutaciones se consiguió carga viral < 50 copias/ml en el 45% de los pacientes (fig. 5)¹².

Se puso de manifiesto con más contundencia que las mutaciones asociadas con resistencia a DRV/r y la sensibilidad fenotípica de éste antes de iniciar el tratamiento tienen un importante efecto en la respuesta virológica al éste. Así, la mayor acumulación de mutaciones genotípicas de las 11 que se han identificado como específicas para DRV (*V111I*, *V32I*, *L33F*, *I47V*, *I50V*, *I54L/M*, *G73S*, *L76V*, *I84V* y *L89V*) y a mayor incremento del FC, menor es la respuesta virológica a dicho fármaco; tener 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a DRV y/o aumento de más de 10 veces el FC disminuye la probabilidad de obtener una carga viral < 50 copias por ml¹¹.

Estudios DUET 1 y DUET 2

Se trata de 2 estudios diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de etravirina, un nuevo ITIAN de segunda generación con una actividad, tanto in vitro con in vivo, potente y amplia frente al VIH-1, que incluye virus con mutaciones asociadas a la resistencia a los actuales

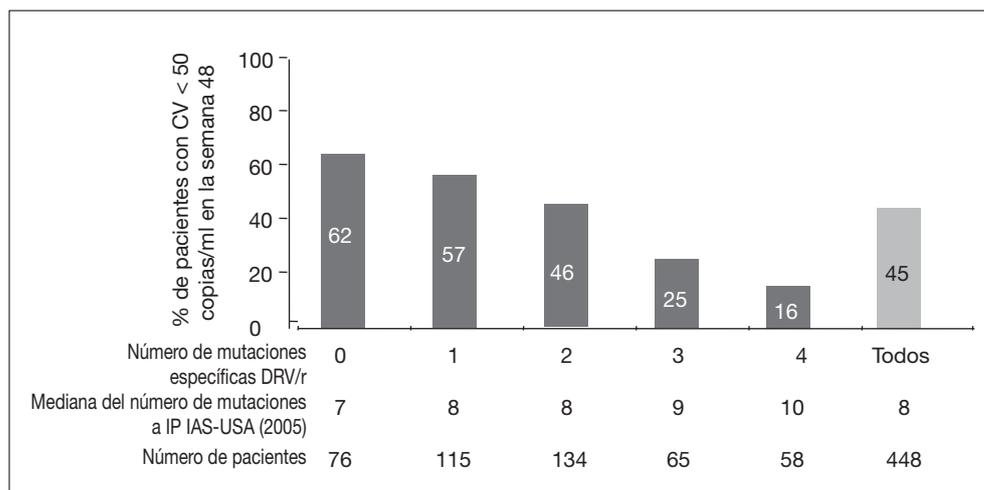


Figura 5. Estudios POWER. Respuesta virológica: carga viral < 50 copias/ml y número de mutaciones IAS a IP y *score* de DRV/r. Modificada de Cohen et al¹². DRV/r: darunavir/ritonavir; IP: inhibidor de proteasa.

ITINAN. En ensayos clínicos en fase IIb realizados en pacientes con experiencia previa a tratamiento antirretroviral y con resistencia documentada a ITINAN e IP, este fármaco resultó ser muy activo frente a poblaciones virales que presentaban resistencia a efavirenz y nevirapina¹³.

Los estudios DUET-1 y DUET-2 son 2 ensayos clínicos en fase III con placebo, aleatorizados y doble ciego, diseñados para evaluar a largo plazo la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la etravirina frente a placebo durante un período de hasta 96 semanas en pacientes con infección por VIH-1 resistente a ITINAN y con una experiencia previa de tratamiento.

Ambos ensayos clínicos tienen el mismo diseño y la diferencia es el área geográfica de realización. Se consideraron seleccionables los pacientes que tenían una edad igual o superior a 18 años, infectados por el VIH-1, con fallo del tratamiento antirretroviral y que presentaran una o más de las mutaciones asociadas a la resistencia a ITINAN en el genotipado basal o en un genotipo histórico. Otros criterios de selección fueron los siguientes: 3 o más mutaciones primarias de IP en el examen de selección inicial; utilización de un tratamiento antirretroviral estable al menos las últimas 8 semanas, y un valor de ARN del VIH en plasma en el examen de selección inicial de más de 5.000 copias/ml.

Todos los pacientes recibieron un tratamiento antirretroviral de base optimizado consistente en DRV y dosis bajas de ritonavir (600/100 mg 2 veces al día), junto con al menos 2 antirretrovirales autorizados, seleccionados por el investigador de entre los ITIAN, y administración opcional de enfuvirtida según el genotipado. Dado que DRV/r mostraba una actividad antiviral significativa en los pacientes con infección por VIH-1 y experiencia previa de tratamiento, este nuevo IP se fijó en el tratamiento antirretroviral subyacente de base para aumentar la posibilidad de que los pacientes recibieran al menos 2 fármacos activos, lo cual se considera aconsejable en esta población de pacientes, y se les asignó aleatoriamente en proporción 1:1 la administración de etravirina (2 comprimidos de 100 mg) o placebo 2 veces al día^{14,15}.

En el estudio DUET-1 se incluyeron 612 pacientes y en el DUET-2 591, las características basales estaban en general bien equilibradas. Más de la mitad de los casos incluidos tenía criterios definitorios de sida, con elevada experiencia en la terapia antirretroviral, el 66% había recibido entre 10-15 antirretrovirales, el 4% de los pacientes había tomado DRV. En el momento basal el 66% de los casos tenía 2 o más mutaciones de resistencias asociadas a ITINAN y el 38% 3 o más mutaciones primarias para IP. Las mutaciones más frecuentes frente a ITINAN fueron: *K103N*, *Y181C* y *G190A*. El uso de enfuvirtida estaba bien equilibrado en todos los grupos así como el número de agentes activos en el tratamiento optimizado.

La variable de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzó una carga viral plasmática < 50 copias/ml en la semana 24. Las variables secundarias fueron la eficacia antiviral en todos los momentos de valoración (incluido el cambio respecto a la situación basal de la carga viral y la proporción de pacientes que alcanzaban una carga viral < 400 copias/ml, o bien una reducción de la carga viral $\geq 1 \log_{10}$), los cambios en el recuento de células CD4, la seguridad y tolerabilidad^{14,15}.

En la semana 24 se observó que el porcentaje de pacientes del grupo de etravirina que alcanzó una carga viral plasmática < 50 copias/ml fue del 56% en el estudio DUET-1 y del 62% en el DUET-2, frente al 39 y 44%, respectivamente, en los grupos placebo ($p < 0,01$ y $< 0,001$). La reducción de la carga viral plasmática alcanzada en ambos estudios fue de $2,4 \log_{10}$ y $2,3 \log_{10}$ en los pacientes que recibieron etravirina, frente a $2,3 \log_{10}$ y $1,7 \log_{10}$ en los que recibieron placebo^{14,15}.

A las 48 semanas se observa durabilidad en la respuesta virológica, se mantiene la misma proporción de pacientes con carga viral plasmática < 50 copias en todas las ramas, incluso en el DUET-1 se produce un mayor porcentaje de pacientes (60%) con carga viral < 50 copias/ml. El incremento medio de células CD4 fue de 103/ μ l en el DUET-1 y 98/ml en el DUET-2, frente a 74 y 73 en los brazos que recibían placebo^{16,17}.

Las diferencias de respuesta virológica entre los 2 grupos fueron más apreciables cuando no había antirretrovirales de base activos, el 45% del grupo de etravirina frente al 8% del grupo placebo alcanzaron una carga viral < 50 copias/ml, mientras que en los pacientes que recibían 2 o más fármacos activos en la pauta de base, la diferencia fue menor¹⁸.

Analizando los resultados conjuntos de ambos DUET^{14,15}, en la figura 6 se refleja la eficacia virológica en la semana 48, y cuando se valoró la respuesta virológica según el FC basal de DRV, se observa en la semana 48 que si el FC era inferior a 40 y no había otro fármaco activo en el TBO la respuesta virológica en la rama de etravirina se consiguió en el 60% de los casos y en el 26% de la rama placebo, mientras que si había 2 o más fármacos activos el 82% de los pacientes consiguieron carga viral < 50 copias/ml, frente al 61% del brazo control. Cuando en el tratamiento se incluía enfuvirtida se observó que si se utilizaba en pacientes sin experiencia previa a este fármaco la proporción que conseguían carga viral < 50 copias/ml era

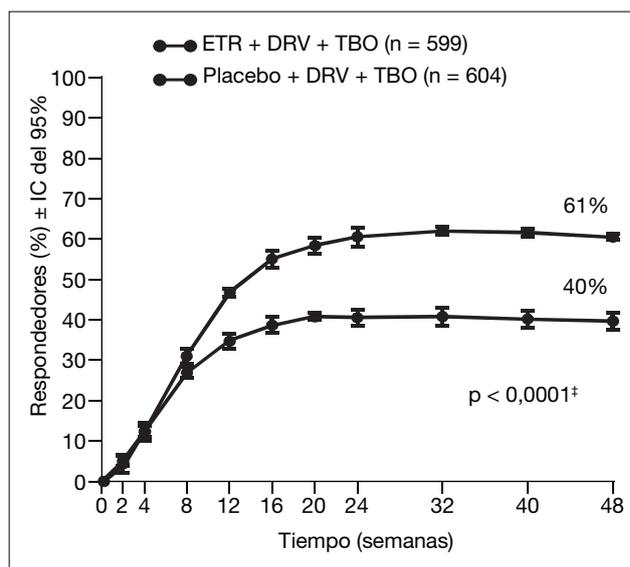


Figura 6. Respuesta virológica en la semana 48 (ITT-TOLVR) de los estudios DUET 1 + DUET 2. Modificada de Haubrich et al¹⁶ y Johnson et al¹⁷. DRV: darunavir; ETR: etravirina; IC: intervalo de confianza; TBO: tratamiento de base optimizado.

mayor, tanto en la rama de etravirina (71%) como en la del placebo (59%), mientras que si enfuvirtida era reutilizada la respuesta virológica disminuía (el 57 y el 33%, respectivamente)^{14,15}.

Se observó que el grupo de etravirina alcanzó unas respuestas superiores a las del placebo, con independencia del número de antirretrovirales activos en la pauta de base, y las respuestas virológicas continuaban siendo buenas a pesar de las cargas virales altas en la situación basal. En un análisis conjunto de ambos estudios en la semana 24, los individuos con una carga viral de 100.000 copias/ml o superior en la situación basal, el 44% del grupo de etravirina y el 26% del grupo placebo alcanzaron una carga viral < 50 copias/ml. El recuento medio de linfocitos CD4 basales influyó en la respuesta virológica, de tal forma que cuando la células CD4 basales eran > 50/μl se consiguió carga viral < 50 copias/ml en el 67% del grupo de etravirina y en el 47% de los controles, mientras que si eran < 50 células/μl la respuesta virológica fue en el 39% y el 23%, respectivamente, y cuando se iniciaba el tratamiento con cifras de linfocitos CD4 > 200/μl en el brazo de etravirina se alcanzó indetectabilidad por debajo de 50 copias/ml en el 73% de los pacientes, frente al 55% del brazo control¹⁸.

Se han identificado 13 mutaciones asociadas a la reducción de la respuesta virológica que pueden disminuir la eficacia a etravirina: *V90I*, *L100I*, *V106I*, *Y181C/I/V*, *A98G*, *K101E/P*, *V179D/F*, *G190A/S*¹⁹. En ambos estudios DUET se demostró que etravirina tiene un perfil de resistencias único, y se observó que una única mutación no tiene impacto significativo en la respuesta virológica. La presencia de la mutación *K103N* no estaba asociada a un descenso de la eficacia; así, el 92% de los pacientes que presentaban sólo esta mutación consiguió carga viral < 50 copias/ml y el 83% si había otras RAM que no estuvieran asociadas a resistencia a etravirina. También se observó que una mutación única, como la *Y181C*, *G190A*, *K101E*, *A98G* no determinaba resistencia a etravirina, y se mantenía la respuesta virológica incluso cuando estaba asociada a otra mutación, sin embargo la presencia en el genotipo basal de 3 o más RAM a etravirina implican una sensibilidad disminuida a este ITINAN reduciendo su eficacia virológica (41%), aunque la respuesta es mejor que con placebo (25%)²⁰.

En estos estudios se evaluaron 2 fármacos que estaban en fase de investigación al inicio del estudio (etravirina y DRV), ambos con una posible actividad en pacientes con infecciones resistentes a ITINAN e IP. DRV/r fue el único IP permitido, y esto se consideró clínicamente adecuado puesto que todos los pacientes tenían al menos 3 mutaciones primarias a IP documentadas en el momento de incorporarse al estudio y los datos sugerían que podían alcanzarse respuestas antivirales significativas al administrar DRV/r como parte de la terapia antirretroviral. Esta expectativa se confirmó por las elevadas respuestas virológicas observadas en el grupo placebo, que concuerdan con las descritas anteriormente en los estudios de POWER⁶⁻¹⁰.

Los acontecimientos adversos fueron en general leves o moderados (grado 1 o 2), sin que hubiera diferencias importantes de frecuencia o gravedad entre los grupos. El exantema fue el efecto secundario más frecuente en la rama de etravirina, de intensidad leve o moderado en la mayoría de casos, y sólo un 2,2% de los pacientes tuvo que suspender

el tratamiento por este motivo. En la mayoría de los pacientes apareció en las 2 primeras semanas, y se manifestó con lesiones maculopapulares sin afectación de mucosas; fue más frecuente en mujeres, sin demostrarse relación con los valores de linfocitos CD4, y no se demostró mayor riesgo en los pacientes con historia de exantema a otros ITINAN. Los efectos adversos neuropsiquiátricos fueron similares en cuanto a frecuencia e intensidad en ambas ramas²¹.

Otros efectos adversos fueron diarrea, náuseas, reacciones en el lugar de inyección de la enfuvirtida, cefaleas y astenia, y su frecuencia fue similar entre la rama de etravirina y placebo, también fueron similares los abandonos por cualquier acontecimiento adverso y, globalmente, no se registraron cambios clínicamente relevantes en los parámetros de laboratorio a lo largo del período del estudio. Las alteraciones de grado 3 o 4 en los lípidos, los parámetros de laboratorio hepáticos o pancreáticos fueron, en general, similares en todos los grupos de tratamiento²¹.

Estudios BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2

Son estudios diseñados para valorar la eficacia y seguridad de raltegravir, un nuevo antirretroviral de una nueva familia, los inhibidores de la integrasa.

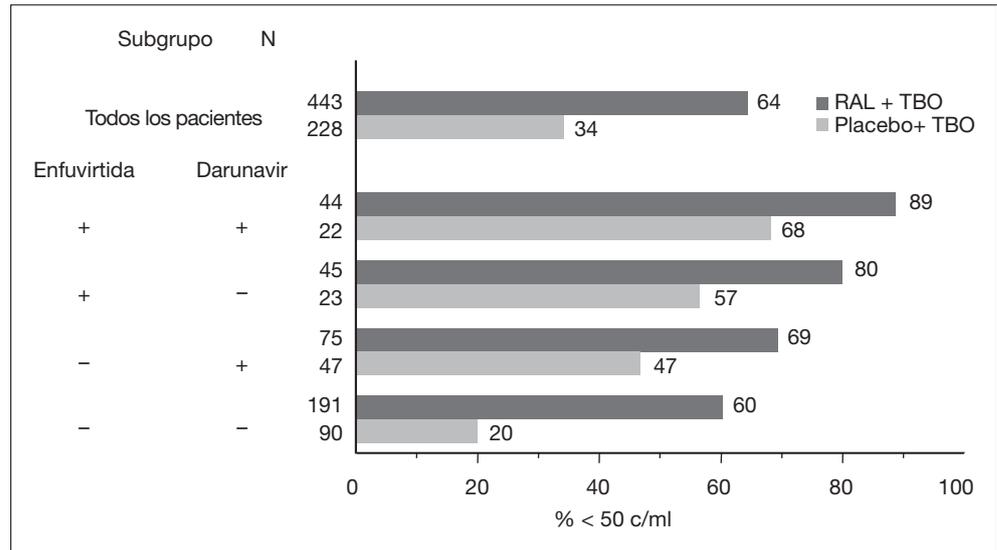
La integrasa es una de las 3 enzimas virales que son esenciales para la replicación del VIH y cataliza la inserción del ADN del VIH en el genoma de la célula huésped^{22,23}. Esta integración es necesaria para un mantenimiento estable del genoma viral así como para una expresión y replicación génica viral eficiente. La integrasa afecta también a la retrotranscripción y el ensamblaje viral⁵. Dado que la integrasa del VIH-1 representa una diana terapéutica bien definida, sería de prever que los inhibidores de esta enzima mantuvieran la actividad frente al VIH-1 resistente a otras clases de fármacos antirretrovirales²².

Tras años de investigación se han desarrollado fármacos capaces de inhibir la integrasa, el primero de ellos es raltegravir. Su actividad se ha demostrado frente a cepas de VIH-1 con mutaciones de resistencia a las 3 familias clásicas de fármacos antirretrovirales, frente a cepas no expuestas a estos fármacos²⁴ y frente al VIH-1 trófico para CCR5 y CXCR4 in vitro^{22,23}.

Un aspecto importante de raltegravir es su potencia, que se demostró inicialmente en un estudio de monoterapia de 10 días en el que produjo una reducción de 2 log₁₀ en la carga viral²⁵. Tras la identificación de la dosis óptima de raltegravir se diseñaron 2 ensayos clínicos, los estudios BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 para valorar la eficacia del raltegravir.

Son 2 ensayos clínicos en fase III, paralelos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, que se están realizando para analizar la eficacia y seguridad de raltegravir en el rescate de pacientes infectados por el VIH de 16 o más años de edad expuestos a múltiples fármacos antirretrovirales y en situación de fracaso virológico. Los criterios de inclusión en ambos ensayos clínicos fueron: carga viral plasmática > 1.000 copias/ml y presencia de resistencia genotípica o fenotípica al menos a un fármaco de cada una de las 3 clases de antirretrovirales más utilizadas: ITINAN, ITINAN e IP, sin punto de corte en el valor de los linfocitos CD4. El estudio BENCHMRK-1 se llevó a cabo en Europa, Asia y Perú (n = 352) y el estudio BENCHMRK-2 en Estados Unidos y Sudamérica (n = 351). Los pacientes recibieron TBO en función de los resultados de los análisis de re-

Figura 7. Estudios BENCHMRK 1 y 2 y proporción de pacientes con carga viral < 50 copias/ml a las 48 semanas según el tratamiento de base optimizado. Modificada de Cooper et al²⁶ y Steigbigel et al²⁷. RAL: raltegravir; TBO: tratamiento de base optimizado; +: uso novo en el TBO; -: no utilizado en el TBO.



sistencias basales y del tratamiento recibido previamente, se permitió el uso de DRV, enfuvirtida y tipranavir. Se aleatorizaron en la proporción 2:1 a recibir el TBO junto a raltegravir a la dosis de 400 mg 2 veces al día o bien placebo, ambos combinados con el TBO.

La actividad antirretroviral e inmunológica se valoró mediante los siguientes criterios predefinidos y medidos en la semana 48: ARN del VIH < 50 copias/ml, ARN del VIH < 400 copias/ml, variación del ARN del VIH (log₁₀ copias/ml) con respecto al valor basal y variación del recuento de linfocitos CD4 desde el valor basal^{26,27}.

Los pacientes incluidos tenían una edad media o superior a 44 años, estaban en situación clínica muy avanzada (criterios de sida en el 89-94%) y habían recibido múltiples tratamientos (mediana 9,6-10,3 años, 12 fármacos). En el BENCHMRK-1, en el TBO se incluyó DRV en el 27% de los pacientes de la rama del raltegravir y en el 25% del grupo placebo, y en el BENCHMRK-2 en el 45 y 50%, respectivamente.

En el análisis de eficacia, a las 48 semanas de seguimiento se observó un descenso de la viremia plasmática de 1,7-1,8 log₁₀ (p < 0,001). El porcentaje de pacientes que alcanzó una carga viral plasmática < 50 copias/ml en la semana 48 fue de 65-60% en el grupo con raltegravir, frente a 31-34% en el grupo placebo (p < 0,001). Se observó un incremento medio de linfocitos CD4 desde los valores basales de 98-120 células/μl si los pacientes tomaban raltegravir y de 49-40 células/μl en el grupo del placebo (p < 0,001)^{26,27}.

La eficacia de raltegravir se mantuvo independientemente de los valores basales de la carga viral plasmática, del recuento basal de linfocitos CD4, aunque se observaron mejores resultados en todas las ramas si la carga viral era < 100.000 copias/ml, o bien si los linfocitos CD4 eran > 50 células/μl. Se analizó la respuesta virológica según el índice de sensibilidad genotípica, cuando era ≥ 2 se observó carga viral < 50 copias en el 75% de los pacientes que estaban asignados a raltegravir y en el 59% de los que tomaban placebo. También se contempló la respuesta virológica y el índice de sensibilidad fenotípica, consiguiendo también mejores resultados en todos los pacientes cuando era ≥ 2.

Se analizó la importancia en la eficacia virológica de la terapia optimizada, cuando se asoció DRV/r y enfuvirtida. El porcentaje de pacientes que alcanzó una carga viral

< 50 copias/ml fue del 89% en el grupo de raltegravir y del 68% en el grupo placebo. Cuando los pacientes recibían enfuvirtida pero no DRV/r, un 80% de los pacientes alcanzó carga viral < 50 copias/ml en el grupo de raltegravir, frente al 57% del grupo placebo. Si los pacientes recibían DRV/r pero no enfuvirtida, los porcentajes de éxito fueron del 69% en el grupo de raltegravir y del 47% en el grupo placebo. Si no se incluía en el TBO el DRV/r o enfuvirtida la proporción de pacientes que obtuvo carga viral < 50 copias fue menor, tanto en la rama del raltegravir (60%) como en la del placebo (20%)^{26,27} (fig. 7).

En general raltegravir fue bien tolerado, las tasas de abandono del tratamiento por acontecimientos adversos fueron del 2,0 y del 1,4% con raltegravir y placebo, respectivamente. Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia, de todas las intensidades y con independencia de la causalidad, consistieron en diarrea, náuseas, cefalea, fiebre y reacción en el punto de inyección, sin diferencias entre las ramas. El porcentaje de anomalías bioquímicas de los pacientes tratados con raltegravir más un TBO fue similar al de los pacientes tratados con placebo más un TBO, excepto que en los pacientes tratados con raltegravir se observaron anomalías analíticas de la creatinina de grado 2-4. Se han notificado miopatías y rabdomiólisis; sin embargo, se desconoce la relación entre raltegravir y estos acontecimientos, por lo que este fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con mayor riesgo de miopatía o rabdomiólisis, así como en los tratados con medicamentos concomitantes que ocasionan estas afecciones^{26,27}.

Se observaron cánceres en los pacientes que comenzaron a tomar raltegravir con un TBO; varios fueron recurrentes. Los tipos y las tasas de determinados cánceres fueron los previsibles en una población muy inmunodeprimida (muchos tenían recuentos de linfocitos CD4+ < 50 células/μl y la mayoría estaba ya diagnosticada de sida). Los cánceres fueron: sarcoma de Kaposi, linfoma, carcinoma epidermoide, carcinoma hepatocelular y cáncer anal. En general los pacientes presentaban otros factores de riesgo oncológico, como tabaquismo, papilomavirus e infección activa por el virus de la hepatitis B. Para analizar con más detenimiento el riesgo de neoplasias se realizó un análisis en el que se incluyeron todos los datos de los ensayos en fases II y III, y

se observó que el riesgo de neoplasias malignas fue similar en el grupo de raltegravir y en el grupo control^{26,28}.

En los ensayos clínicos BENCHMRK, en la semana 48 se observó que el 14-15% de los pacientes presentó fallo virológico y, generalmente, se asoció a 2 o más mutaciones de la integrasa. Entre ellas hubo sustituciones en Q148 (cambiado a H, K o R) o N155 (cambiado a H) más una o más mutaciones secundarias adicionales del tipo de L74I/M, E92Q, E138A/K, G140A/S o V151I. Los pacientes tratados con raltegravir y combinado con otros fármacos activos tuvieron menos probabilidades de presentar mutaciones de resistencia específicas de la integrasa^{26,27}.

Conclusiones

La eficacia de DRV junto con un tratamiento optimizado en pacientes con elevada experiencia en el tratamiento antirretroviral se ha puesto de manifiesto en los estudios en fase IIb en los que se ha mostrado superior a otros IP, en términos de magnitud de la respuesta, porcentaje de indetectabilidad y eficacia virológica, y presenta elevada barrera genética. Su eficacia es más contundente cuando se combina con otros fármacos activos como etravirina o raltegravir logrando una elevada proporción de pacientes con multirresistencias el control virológico e inmunológico.

Debido los resultados descritos previamente, el DRV potenciado con ritonavir se muestra como un fármaco de elección en pacientes en fracaso terapéutico y experiencia previa con IP.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sepkowitz KA. AIDS- the first 20 years. N Engl J Med. 2001;344:1764-72.
2. Tozzi V, Zaccarelli M, Bonfigli S, Lorenzini P, Liuzzi G, Trotta MP, et al. Drug-class-wide resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. Antivir Ther. 2006;11:553-60.
3. Richman D, Morton S, Wrin T, Hellmann N, Berry S, Shapiro MF, et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. AIDS. 2004;18:1393-401.
4. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:32-53.
5. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A, Pauwels R, et al. TMC114, 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.
6. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, 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.
7. Katlama C, Espósito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A; et al. The POWER 1 study group. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS. 2007;21:395-402.
8. Pozniak A, Jayaweera D, Hoy J, De Meyer S, De Paape E, Tomaka F, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients at 96 weeks in the POWER 1 and 2 trials. Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference. Madrid, octubre 2007 [abstract P7.2/07].
9. Lazzarin A, Queiroz-Telles F, Frank I, Rockstroh J, Walmsley S, De Paape E, et al. TMC114 provides durable viral load suppression in treatment-experienced patients: POWER 1 and 2 combined week 48 analysis. Program and abstracts of XVI International AIDS Conference. Toronto, Canada, 2006 [abstract TUAB0104].
10. Arasteh K, Grinsztejn B, De Bethune M, Van De Casteele T, Spinosa-Guzman S. Efficacy analysis of darunavir/r in treatment-experienced POWER 3 patients at week 96. Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference. Madrid octubre 2007 [abstract P2/05].
11. De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, et al. Phenotypic and genotypic determinants of TMC114 (darunavir) resistance: POWER 1, 2 and 3 pooled analysis. Program and abstracts of the 8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection. Glasgow, UK, 2006 Nov 12-16 [abstract 361].
12. Cohen C, Falcon R, Rinehart A, Lefebvre E. Factors influencing Darunavir/ritonavir efficacy in treatment-experienced HIV Patients: POWER1, 2 and 3 pooled 48 week analysis. Program and abstracts of the 44th IDSA, 2006 [abstract P688].
13. Nadler JP, Berger DS, Blick G, Cimoch PJ, Cohen CJ, Greenberg RN, et al. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with highly resistant HIV-1: primary 24-week analysis. AIDS. 2007;21:F1-10.
14. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2007;370:39-48.
15. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2007;370:29-38.
16. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, Lalezari J, Madruga JV, Mills A, et al; on behalf of the DUET-1 study group. DUET-1: Week 48 results of a Phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) versus placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008 [abstract 790].
17. Johnson M, Campbell T, Clotet B, Katlama C, Lazzarin A, Peeters M, et al; of the DUET-2 study group. DUET-2:Week 48 results of a Phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) versus placebo in 591 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008 [abstract 791].
18. Katlama C, Gatell JM, Molina JM, Peeters M, Vingerhoets J, Woodfall B. Pooled 24-week results of DUET-1 and -2: efficacy of TMC125 in treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference. Madrid, 2007 [abstract P7.3/16].
19. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2007. Top HIV Med. 2007;15:119-25.
20. Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, Picchio G, Tambuyzer L, Cao Van K, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 (etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 Phase III Clinical Trials. Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference. Madrid, 2007 [abstract P7.3/05].
21. Di Perri G, Girard PM, Clumeck N, Peeters M, Janssens M, De Smedt G. Pooled 24-week results of Duet-1 and -2: TMC125 (etravirine; ETR) safety and tolerability in treatment-experienced, HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference. Madrid, 2007 [abstract P7.3/17].
22. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. Science. 2000;287:646-50.
23. Miller M, Witmer M, Stillmock K, Felock P, Ecto L, Flynn J, et al. Biochemical and antiviral activity of MK-0518, a potent HIV integrase inhibitor. Program and abstracts of the 16th International AIDS Conference. Toronto, Canada, Aug 13-18, 2006 [abstract THAA0302].
24. Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. Lancet. 2007;369:1235-6.
25. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen B-Y, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43: 509-15.
26. Cooper DA, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, et al; for the BENCHMRK-1 Study Group. 48-week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir (RAL) in patients failing antiretroviral therapy (ART) with triple-class resistant HIV-1. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008 [abstract 788].
27. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, Loutfy M, et al; for the BENCHMRK-2 Study Group. 48-week results from BENCHMRK-2, a Phase III study of raltegravir (RAL) in patients failing antiretroviral therapy (ART) with triple-class resistant HIV-1. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008 [abstract 789].
28. Ficha técnica de raltegravir.