

Darunavir en la coinfección por VIH/VHB y/o VHC

Antonio Rivero, Ángela Camacho, Inés Pérez-Camacho y Julián Torre-Cisneros

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Darunavir/ritonavir (DRV/r) está indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes pretratados. En pacientes coinfectados por virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC), el grado de respuesta virológica a DRV/r no está afectada y la incidencia de efectos adversos, salvo en lo referente a la hepatotoxicidad, no es superior a la de sujetos no coinfectados. El 0,5% de los pacientes que reciben combinaciones de fármacos que incluyen DRV/r desarrolla hepatotoxicidad, que resulta más frecuente en pacientes con hepatitis crónica por VHB o VHC. Por dicho motivo puede ser aconsejable monitorizar en pacientes coinfectados (VHB/VHC), tal como debe hacerse con todos los IP *boosted* con ritonavir, los valores de AST/ALT. DRV se metaboliza en el hígado. Los parámetros farmacocinéticos de DRV son similares en sujetos con función hepática normal que en pacientes con deterioro leve (*child-pugh* clase A) o moderado (*child-pugh* clase B) de la función hepática. El efecto del deterioro grave de la función hepática en la farmacocinética de DRV, no se ha evaluado. DRV no requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función hepática leve o moderado. No hay datos concernientes al uso de DRV en pacientes con deterioro grave de la función hepática, por lo que su uso en estos pacientes no se encuentra recomendado.

Palabras clave: Darunavir. VIH-1. Virus de la hepatitis C. Virus de la hepatitis B.

Darunavir in HIV/HVC/HVB coinfection

Darunavir/ritonavir is indicated in combination with other antiretroviral drugs for the treatment of HIV-1 infection in pre-treated adult patients. In hepatitis B or C co-infected patients, the virological response rate to darunavir/ritonavir appeared to be unaffected and,

except for increased liver enzymes, the incidence of adverse events was not higher than in patients without co-infection. Drug-induced hepatitis has been reported in 0.5% of patients receiving combination therapy with darunavir/ritonavir. Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis B or C, have an increased risk for liver function abnormalities including severe hepatic adverse events. Therefore AST/ALT monitoring should be considered in patients with underlying chronic hepatitis, (HVB/HCV) like it is recommended in all patients receiving boosted PIS. Darunavir is primarily metabolized by the liver. The steady-state pharmacokinetic parameters of darunavir are similar in patients with normal liver function, mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), and moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of darunavir has not been evaluated. No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. There are no data on the use of darunavir in patients with severe hepatic impairment and consequently this drug is not recommended in this group of patients.

Key words: Darunavir, HIV-1, Hepatitis C Virus, Hepatitis B virus

Introducción

El gran avance en el tratamiento antirretroviral (TAR) obtenido en los últimos años ha hecho mejorar de forma drástica el pronóstico y la supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. Ello se debe a la disponibilidad de nuevos fármacos que han permitido construir regímenes de tratamiento con posibilidades reales de éxito en pacientes politratados y con mult fracasos, infectados por poblaciones de VIH multirresistentes. La disponibilidad de esos nuevos fármacos ha permitido que el objetivo terapéutico en estos pacientes sea, en la actualidad, lograr la supresión completa de la replicación viral^{2,3}. Uno de los fármacos responsables de la mejora en las perspectivas de vida de los pacientes infectados por el VIH es darunavir (DRV), un nuevo inhibidor de la proteasa (IP) con un extenso programa de desarrollo que ha permitido demostrar su alta eficacia en diversos escenarios de TAR, como el tratamiento de inicio, el tratamiento del paciente multitratado o el tratamiento de rescate precoz⁴⁻⁷.

Correspondencia: Dr. A. Rivero.
Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: ariveror@gmail.com

Efecto de la coinfección por virus hepatotropos en la eficacia y seguridad de los fármacos antirretrovirales

Las infecciones crónicas por VHB y VHC son comunes en los pacientes infectados por VIH, debido a que comparten vías de transmisión con el retrovirus^{8,9}. En áreas del sudoeste de Europa, donde el uso de drogas por vía parenteral es la principal forma de adquisición de la infección por VIH, la prevalencia de coinfección por VIH y VHC es alta¹⁰.

Desde que se generalizó el uso de la terapia antirretroviral de gran actividad, la expectativa de vida de los pacientes infectados por VIH se ha prolongado y han disminuido drásticamente las muertes por sida¹¹; sin embargo, la mortalidad debida a comorbilidades ha aumentado progresivamente¹². En este contexto, la mortalidad atribuible a enfermedad hepática terminal (EHT) ha aumentado¹⁰, y ha llegado a ser una de las causas más frecuentes en pacientes infectados por VIH en los países desarrollados¹³⁻¹⁷. La progresión de la fibrosis hepática sigue una evolución más acelerada en pacientes coinfectados por VIH en comparación con los pacientes mono infectados. Esta mayor velocidad de progresión se traduce clínicamente en un curso más rápido de la enfermedad en sus distintas fases. De forma que el tiempo de evolución a cirrosis se acorta hasta la tercera parte, el riesgo de desarrollar cirrosis se duplica, el de presentar una descompensación de la cirrosis aumenta en 6 veces y la supervivencia después de la primera descompensación de la cirrosis se acorta intensamente¹⁸⁻²³.

Además, los pacientes infectados por el VIH con hepatopatía crónica pueden presentar problemas relacionados con el uso de antirretrovirales. En primer lugar, el metabolismo de antirretrovirales que se metabolizan en el hígado puede estar alterado, especialmente en situación de EHT^{2,3,24-26}, esta alteración puede modificar la tolerancia y adherencia al tratamiento y, como consecuencia de ello, su eficacia^{2,3}. En segundo lugar, la coinfección por VHC es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hepatotoxicidad por antirretrovirales, aumentando el riesgo de ésta de 2 a 10 veces²⁷⁻³². Pese a ello, el desarrollo de fallo hepático grave como consecuencia de la hepatotoxicidad por TAR es raro y, generalmente, sucede en pacientes con hepatopatía avanzada subyacente²⁷⁻³³. Por último, el grado de fibrosis hepática condiciona la frecuencia de hepatotoxicidad por antirretrovirales, de modo que ésta es mayor en pacientes con fibrosis avanzada (F3 y F4)³⁴.

Otro aspecto que hay que destacar en este contexto es la menor respuesta al tratamiento de la infección por VHC en los pacientes coinfectados por VIH, por lo que una proporción importante de pacientes sin respuesta virológica sostenida al tratamiento se encuentra en riesgo de progresión a cirrosis³⁵⁻³⁹. En este escenario es importante señalar que mantener un TAR eficaz, que mantenga suprimida la carga viral y que consiga aumentar las cifras de linfocitos CD4+ constituye la mejor herramienta para disminuir la velocidad de progresión de la hepatitis crónica y aumentar la supervivencia de los pacientes⁴⁰. Por ello, el conocimiento de la eficacia y seguridad en pacientes infectados por el VIH, con hepatopatía crónica de nuevos fármacos antirretrovirales como DRV es de suma importancia.

Eficacia y seguridad de darunavir en pacientes coinfectados: evidencia procedente de los ensayos clínicos

Estudios POWER^{4,5,41-43}

Los estudios TMC114-C202 y TMC114-C213, también conocidos como POWER 1 y 2, son ensayos clínicos de fase IIB, abiertos, con asignación aleatoria de tratamiento, cuyo objetivo primario fue comparar la eficacia y seguridad de DRV/ritonavir (r) frente al IP elegido por el investigador, según la historia de TAR y los resultados de los tests de resistencia de cada paciente. Se seleccionaron pacientes con edad superior a 18 años, con fracaso a fármacos de al menos las 3 familias de antirretrovirales clásicas y con ARN-VIH > 1.000 copias/ml. Como se ha comentado anteriormente antes de la asignación aleatoria, los investigadores debían elegir un tratamiento optimizado que incluyese más de un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleós(t)ido y al menos un IP, basándose en la realización de un estudio de resistencia genotípica y en la historia terapéutica. A continuación los pacientes fueron estratificados según el número de mutaciones primarias, el uso de enfuvirtida y según tuvieran ARN-VIH mayor o menor de 20.000 copias/ml. Los pacientes fueron asignados a recibir una de las siguientes dosis de DRV/r: 400/100 mg 1 vez al día (qd), 800/100 mg qd, 400/100 mg 2 veces al día (bid), 600/100mg bid o el IP elegido por el investigador. A partir de la semana 24 todos los pacientes asignados a alguna de las dosis de DRV/r pasaron a tomar 600/100 mg bid. De los 1.331 pacientes evaluados para ser incluidos en los 2 estudios POWER, 674 fueron aleatorizados, de ellos 124 correspondieron al grupo control y 131 a la dosis seleccionada de DRV/r de 600/100 mg bid. Los resultados de eficacia y seguridad de este estudio se han analizado detalladamente en otro capítulo de esta monografía. Los estudios POWER 1 y 2 sirvieron para identificar la dosis óptima de darunavir en pacientes multitratados al tiempo que sirvieron para demostrar la superioridad de este fármaco respecto a los IP convencionales. Por ello, una vez identificada la dosis óptima de darunavir se diseñó un ensayo clínico en fase III abierto y no controlado cuyo objetivo principal fue analizar la seguridad de darunavir. Este estudio denominado C215/C208, y también conocido por el nombre de POWER 3, ha sido analizado detalladamente en otro artículo de esta monografía. Recientemente se ha comunicado un análisis conjunto de los resultados de seguridad de los estudios POWER 1, 2 y 3. Este capítulo se centrará en el análisis de los datos de eficacia y seguridad obtenidos en este estudio por el subgrupo de pacientes coinfectados con VHB o VHC.

En el estudio POWER 2 se excluyeron pacientes coinfectados por virus de la hepatitis. Por lo tanto el número de pacientes coinfectados analizados en los estudios POWER 1 y 3 que recibieron DRV a la dosis seleccionada de 600/100 mg bid fue de 79 (13%) pacientes coinfectados frente a 10 pacientes (16%) en el grupo control del estudio POWER 1. En la tabla 1 se observa como la incidencia de efectos adversos hepáticos en pacientes coinfectados en comparación con el resto de pacientes incluidos en el estudio. Como era de esperar, globalmente se apreciaron más efectos adversos en los pacientes coinfectados en ambos

grupos. Darunavir/r fue generalmente bien tolerado en pacientes en rescate que estaban coinfectados por el virus de la hepatitis B o C. No hubo diferencias en efectos adversos hepáticos entre los dos grupos de tratamiento⁵⁰.

Estudio TITAN^{6,44}

El estudio TMC114-C214, también conocido como TITAN, es un ensayo clínico controlado en fase III, abierto, con asignación aleatoria del tratamiento, cuyo objetivo primario fue comparar la eficacia y seguridad de DRV/r frente a lopinavir (LPV)/r en pacientes con fracaso previo a un régimen de TAR. Se seleccionaron pacientes con edad superior a 18 años, tratados previamente de su infección por VIH con combinaciones de 3 o más fármacos, al menos durante 12 semanas, con ARN-VIH > 1.000 copias/ml y que no hubiesen recibido previamente LPV, DRV, tipranavir o enfuvirtida, los que los hubieran recibido también fueron excluidos.

Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente, en proporción 1:1, a recibir LPV/r 400-100 mg bid o DRV/r 600-100 mg bid, y estratificados según: a) el uso o no de efavirenz o nevirapina, y b) el recuento de ARN-VIH. El estudio se inició con LPV/r en cápsulas de 33-100 mg. Durante su curso, el protocolo se enmendó para permitir al cambio a los comprimidos de 50-200 mg. El régimen terapéutico debía incluir al menos 2 antirretrovirales adicionales, excluyendo enfuvirtida y agentes en investigación. El objetivo primario de eficacia fue la proporción de pacientes con RNA-VIH < 400 copias/ml tras 48 semanas. El estudio se diseñó para un análisis primario predefinido de no-inferioridad del objetivo primario en la semana 48 en la población "por protocolo". En caso de que se cumpliera el criterio de no inferioridad (que el límite inferior del intervalo de confianza [IC] del 95% de la diferencia de respuestas virológicas entre DRV/r y LPV/r fuese > -12%), se acordó con la FDA y la EMEA proceder como objetivo secundario que se debía analizar la posible superioridad, en cualquier sentido de la respuesta primaria, en la población por intención de tratar (definida como la exclusión del 0 en el IC del 95% de la diferencia de respuestas). Se aleatorizaron 604 pacientes, de los que 595 recibieron al menos una dosis de los fármacos en estudio (DRV/r: 298 y LPV/r: 297). Los resultados de eficacia y seguridad de este estudio

se han analizado detalladamente en otro capítulo de esta monografía. Este capítulo se centrará en el análisis de los datos de eficacia y seguridad obtenidos en este estudio por el subgrupo de pacientes coinfectados con VHB o VHC.

En el estudio TITAN se permitió la inclusión de pacientes coinfectados con VHB y/o VHC, siempre que se encontraran clínicamente estables y no requirieran tratamiento para la hepatitis durante el desarrollo del estudio. De los 595 pacientes incluidos en el estudio, 89 (15%) estaban coinfectados con VHB y/o VHC, de ellos 52 (18%) de los 298 pacientes aleatorizados a DRV/r y 37 (13%) de los 297 pacientes aleatorizados a LPV/r. De los 298 pacientes aleatorizados a DRV/r 40 estaban coinfectados por VHC y 19 por VHB (7 pacientes estaban coinfectados por ambos virus), mientras que de los 297 pacientes aleatorizados a LPV/r 36 estaban coinfectados por VHC y 8 por el VHB (7 pacientes estaban coinfectados por ambos virus). En la tabla 2 se observan las características basales de los pacientes coinfectados y no coinfectados aleatorizados a cada brazo de tratamiento. En la tabla 3 se observa que, como era de esperar, la incidencia de efectos adversos hepáticos fue superior en pacientes coinfectados que en no coinfectados en ambos brazos de tratamiento. No se apreció diferencia en la incidencia de hepatotoxicidad entre los pacientes coinfectados incluidos en uno u otro brazo de tratamiento. Las tasas de respuesta (ARN-VIH < 50 copias/ml) a las 48 semanas en pacientes coinfectados resultaron más altas en grupo de DRV/r (67%) que en el de LPV/r (51%), y en ambos grupos resultaron más bajas que la obtenida en pacientes no coinfectados (79% para DRV/r, y el 69% para LPV/r).

En resumen, el análisis de los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes coinfectados por VHB y/o VHC del estudio TITAN sugieren que darunavir/ritonavir es un tratamiento eficaz y bien tolerado en pacientes en fases iniciales de tratamiento, lo que viene a confirmar los resultados de los estudios POWER 1 y 3 para pacientes coinfectados con hepatopatía estable (Child-Pugh clase A o B)⁴⁴. Como ocurre con todos los fármacos antirretrovirales, la incidencia de efectos adversos hepáticos es superior entre sujetos coinfectados que en no coinfectados. No obstante, la incidencia global de efectos adversos hepáticos en el grupo de pacientes coinfectados tratados con DRV/r y con LPV/r fueron similares.

TABLA 1. Efectos adversos hepáticos según brazo de tratamiento y coinfección en los estudios POWER 1, 2 y 3

	Darunavir/ritonavir, n = 634		Control, n = 63	
	No coinfectados, n = 541	Coinfectados, n = 79	No coinfectados, n = 50	Coinfectados, n = 10
ALT grados 3-4	9 (1,7)	4 (5,1)	1 (2,0)	1 (10,0)
AST grados 3-4	7 (1,3)	4 (5,1)	1 (2,0)	2 (20,0)

ALT: alamina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

TABLA 2. Características basales de los pacientes coinfectados frente a los no coinfectados incluidos en el estudio TITAN

	Darunavir/ritonavir, n = 298		Lopinavir/ritonavir, n = 297	
	Coinfectados, n = 52	No coinfectados, n = 245	Coinfectados, n = 37	No coinfectados, n = 258
ARN-VIH, log ₁₀ copias/ml (media)	4,28	4,34	3,94	4,33
Linfocitos CD4+, células/μl (media)	234	235	240	230

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 3. Efectos adversos hepáticos según brazo de tratamiento y coinfección en el estudio TITAN

	Darunavir/ritonavir, n = 298		Lopinavir/ritonavir, n = 297	
	Coinfectados, n = 52	No coinfectados, n = 245	Coinfectados, n = 37	No coinfectados, n = 258
Media de exposición (semanas)	48	55	45	53
Cualquier efecto adverso hepático (%)	13 (25)	10 (4)	9 (24)	2 (4)
Ictericia (%)	3 (6)	1 (< 1)	0	0
Hepatomegalia (%)	1 (2)	2 (1)	0	0
Ascitis (%)	1 (2)	0	0	0
ALT grados 1-4 (%)	24 (49)	24 (10)	19 (53)	26 (10)
ALT grados 3-4 (%)	6 (12)	4 (2)	9 (25)	3 (1)
AST grados 1-4 (%)	19 (39)	27 (11)	19 (53)	37 (15)
AST grados 3-4 (%)	5 (10)	4 (2)	8 (22)	2 (1)
Hiperbilirrubinemia grados 1-4 (%)	3 (6)	4 (2)	4 (11)	14 (6)
Hiperbilirrubinemia grados 3-4 (%)	2 (4)	0	0	0

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

Atendiendo a estos datos, darunavir/r se muestra un tratamiento eficaz en estos pacientes y con una tolerabilidad hepática –al menos– similar a la de su comparador (lopinavir/r) en este estudio. Estaría indicado el seguimiento clínico habitual en pacientes coinfectados en tratamiento con darunavir/ritonavir⁴⁴.

Estudio ARTEMIS⁷

El estudio ARTEMIS es un ensayo clínico controlado en fase III, abierto, con asignación aleatoria del tratamiento, cuyo objetivo primario fue comparar la eficacia y seguridad de DRV/r frente a LPV/r en pacientes sin TAR previo. Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir lopinavir-ritonavir (LPV/r 400-100 mg dos veces al día o 800/200 mg una vez al día) o darunavir a dosis de 800/100 mg una vez al día, ambos en asociación a tenofovir más emtricitabina. El *end point* primario de eficacia fue la proporción de pacientes con ARN-VIH < 50 copias/ml a las 48 semanas. El objetivo primario del estudio fue demostrar la no inferioridad de DRV/r respecto a LPV/r basado en el *end point* primario de eficacia. Se aleatorizaron 689 pacientes, de los que 343 fueron asignados a DRV/r y 346 a LPV/r. Los resultados de eficacia y seguridad de este estudio han sido analizados detalladamente en otro capítulo de esta monografía. Este capítulo se centrará en el análisis de los datos de eficacia y seguridad obtenidos en este estudio por el subgrupo de pacientes coinfectados con VHB o VHC.

En el estudio ARTEMIS se permitió la inclusión de pacientes coinfectados con VHB y/o VHC siempre que se encontraran clínicamente estables y no requirieran tratamiento para la hepatitis durante el desarrollo del estudio. De los 689 pacientes incluidos en el estudio, 91 (14%) estaban coinfectados con VHB y/o VHC, de ellos 43 (13%) de los pacientes aleatorizados a DRV/r y 48 (14%) de los aleatorizados a LPV/r. La proporción de pacientes que presentaron alteraciones de laboratorio grados 2-4 para las enzimas de citólisis hepática (AST y ALT) fue similar en ambos grupos de tratamiento (ALT el 10 frente al 8% y AST el 9% en cada brazo).

En la tabla 4, se puede apreciar el buen perfil de tolerabilidad de darunavir/ritonavir en pacientes *naïve* durante las 48 semanas del estudio ARTEMIS.

Mientras que los pacientes coinfectados en tratamiento con lopinavir/ritonavir presentaron elevaciones de ALT y AST grado 4 en un 13 y un 8%, respectivamente, entre los pacientes tratados con darunavir/ritonavir no se observó ninguna elevación grado 4 en pacientes coinfectados.

Estos resultados del estudio ARTEMIS corroboran la buena tolerabilidad en pacientes coinfectados de darunavir/ritonavir en pauta qd (con la mitad de dosis de ritonavir) que se habían visto en anteriores estudios (POWER y TITAN)⁵¹.

Recomendaciones de uso de darunavir en pacientes con hepatopatía crónica

Darunavir se metaboliza ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4. La semivida de eliminación terminal de darunavir/r es de aproximadamente 15 h. La eliminación del fármaco se produce principalmente a través de las heces.

En un ensayo de dosis múltiple con PREZISTA coadministrado con ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que las concentraciones plasmáticas totales de darunavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y moderada (Child-Pugh clase B) fueron comparables con las de los sujetos sanos. Sin embargo, las concentraciones libres de darunavir fueron aproximadamente un 55 (Child-Pugh clase A) y un 100% (Child-Pugh clase B) más altas, respectivamente. La importancia clínica de este incremento se desconoce, por lo tanto, darunavir se debe usar con precaución⁴⁶. Atendiendo a la ficha técnica de darunavir (EMEA, enero 2008), no se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B), aunque, como el resto de IP, se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponi-

TABLA 4. Efectos adversos hepáticos según brazo de tratamiento y coinfección en el estudio ARTEMIS

Parámetro de laboratorio, n (%)	Peor grado	DRV/r		LPV/r	
		Coinfectado (N = 43)*	No infectado (N = 300)*	Coinfectado (N = 48)*	No infectado (N = 298)*
ALT	Todos los grados	24 (56)	37 (12)	35 (73)	18 (6)
	Grado 3	6 (14)	4 (1)	7 (15)	1 (< 1)
	Grado 4	0	2 (< 1)	6 (13)	3 (1)
AST	Todos los grados	19 (44)	44 (15)	32 (67)	25 (8)
	Grado 3	4 (9)	6 (2)	4 (8)	1 (< 1)
	Grado 4	0	3 (1)	4 (8)	1 (< 1)
Hiperbilirrubinemia	Todos los grados	1 (2)	5 (2)	6 (13)	13 (4)
	Grado 3	0	0	1 (2)	0
	Grado 4	0	0	0	0

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; N: número total de pacientes; n: número de pacientes con episodios.

*El número de pacientes con datos puede variar por parámetro, pero el porcentaje refleja el tanto por ciento real de las anomalías observadas.

bles en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), por lo que el uso darunavir no está indicado en estos pacientes⁴⁶.

Al igual que con el resto de IP, se han descrito casos de hepatitis relacionada con los tratamientos. Sobre un total de 3.063 pacientes se ha observado este efecto adverso en un 0,5%, que fundamentalmente ya padecía algún grado de disfunción hepática. Si bien los pacientes con hepatopatías de base presentan una peor tolerabilidad global a los tratamientos, no se ha observado una relación causal directa con el uso de darunavir. Por otro lado, no ha sido descrito ningún efecto adverso específico inducido por este fármaco⁴⁷⁻⁴⁹.

Atendiendo a los datos de estos estudios, en pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica, el seguimiento clínico/analítico habitual en pacientes coinfectados en tratamiento con darunavir/ritonavir sería suficiente.

Conclusiones

Hoy sabemos que el TARGA en pacientes coinfectados ralentizaría la evolución de la enfermedad hepática por virus C así como controla la infección por VIH. Igualmente sabemos que podría ser peor tolerado que en pacientes infectados sólo por el VIH. Sobre esta perspectiva, y partiendo de los datos disponibles, podemos decir que darunavir/r en pacientes coinfectados y en pacientes con hepatopatías leves-moderadas es eficaz y con una tolerabilidad similar a otros IP bien tolerados.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado tener los siguientes conflictos de intereses:

A. Camacho e I. Pérez-Camacho han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

A. Rivero y J. Torre-Cisneros han declarado haber actuado como consultores y han participado en actividades científicas que han contado con el patrocinio de GlaxoSmith-Kline, Bristol-Myers Squibb, Abbot Laboratories, Janssen Cilag, Pfizer, Merck Sharp Dohme, Gilead Sciences, Roche Pharma y Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals.

Bibliografía

- Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21:685-92.
- Department of Human Health Service Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents: January 29, 2008. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>
- 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 (actualizado, Ene 2008). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org>
- 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.
- Katlamaa C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007;21:395-402.
- Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. 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. *Lancet*. 2007;370:49-58.
- Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Veronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva, 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.
- Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19:593-601.
- Backus LI, Phillips BR, Boothroyd DB, et al. Effects of hepatitis C virus coinfection on survival in veterans with HIV treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:613-9.
- Macías J, Melguizo I, Fernández-Rivera FJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:775-81.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22-9.
- Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: Results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2002;16:1663-71.
- Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42:799-805.
- Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol*. 2005;34:121-30.

15. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, bentata M, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat.* 2007;14:183-8.
16. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study group. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus, The D:A:D Study. *Arch Intern Med.* 2006;166:1632-41.
17. Martínez E, Milinkovic A, Buirá E, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med.* 2007;8:251-8.
18. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology.* 1999;30:1054-8.
19. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:562-9.
20. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:779-89.
21. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS.* 2006;20:49-57.
22. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS.* 2004;18:2285-93.
23. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S. Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47:447-50.
24. De Maat MM, Huitema AD, Mulder JW, Meenhorst PL, van Gorp EC, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of nevirapine in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:378-85.
25. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2004;38 Suppl 2:S90-7.
26. Regazzi M, Maserati R, Villani P, et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfecting patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:643-9.
27. Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: The effects of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis.* 2004;38 Suppl 2:S104-8.
28. Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:342-6.
29. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA.* 2000;283:74-80.
30. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS.* 2004;18:2277-84.
31. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:41-8.
32. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology.* 2002;35:182-8.
33. Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroth JK. Antiretroviral therapy- a challenge for the hepatologist? *J Hepatol.* 2002;36:283-94.
34. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2005;40:588-93.
35. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2839-48.
36. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS.* 2004;18:F27-36.
37. Cargnel A, Angeli E, Mainini A, et al. Open, randomized, multicentre Italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients on HAART. *Antivir Ther.* 2005;10:309-17.
38. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
39. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
40. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2007;46:622-30.
41. Pozniak A, Jayaweera D, Hoy J, et al. Efficacy of darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients at 96 weeks in the Power 1 and 2 trials. 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain, 24-27 October 2007 (abstract P7.2/07).
42. Arastéh K, Grinsztejn B, de Béthune MP, et al. Efficacy analysis of darunavir in treatment-experienced POWER 3 patients at week 96. 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain, 24-27 October 2007 (abstract P7.2/05).
43. Yeni P, Roberts A, Van Baelen B, Lavreys L. Safety and tolerability of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients at 96 weeks in the Power 1,2 and 3 trials. 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain, 24-27 October 2007 (abstract P7.2/04).
44. Banhegyi D, Suter F, De Paepe E, Tomaka F. Tolerability of Darunavir/r versus Lopinavir/r in Lopinavir naïve, treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in TITAN. 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain, 24-27 October 2007 (abstract P7.3/03).
45. Ficha técnica de darunavir. EMEA, enero 2008.
46. Klein R, Struble K (FDA). Updates to Prezista (darunavir) tablets labeling. Community announcement. March 11, 2008.
47. FDA ALERT-FDA is highlighting the addition of information about hepatotoxicity to the WARNINGS section of the Prezista prescribing information. March 21, 2008.
48. Tennenberg A (Tibotec). Dear Healthcare Professional [setter]. March 11, 2008.
49. Rachlis A, Clotet B, Baxter J, Murphy R, Lefebvre E. Safety, tolerability, and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or co-infected patients in POWER 1 and 3. *HIV Clin Trials.* 2007;8:213-20.
50. Ortiz R, Fourie J, Andrade-Villanueva J, Dincq S, Vanden Abeele C, Tomaka F, et al. Tolerability of once-daily darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-naïve patients coinfecting with hepatitis B and/or C in the ARTEMIS trial. Hep DART: frontiers in drug development for ARV. Hawaii 2007. Póster 94.