

Posicionamiento de darunavir en la terapia antirretroviral

Bonaventura Clotet

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

Nos hallamos ante un nuevo inhibidor de la proteasa (IP), darunavir (DRV), que tal como hemos visto a lo largo de esta monografía presenta unas características muy atractivas que le convierten en una alternativa muy válida en distintos escenarios de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La alta barrera genética de DRV, su potente actividad, su tolerabilidad y su escasa toxicidad así como la baja prevalencia de mutaciones al mismo en los pacientes con virus multiresistentes, son aspectos muy importantes cuando se debe escoger un antirretroviral. Estas características resultan de especial interés en el caso de individuos que se hallan en estadios avanzados de la infección y que han tenido múltiples fracasos terapéuticos. Sin embargo también son importantes en pacientes *naïve*, ya que el perfil de tolerabilidad y toxicidad de los fármacos influye de manera crucial en la elección inicial de la terapia.

En esta monografía se han revisado, por especialistas de reconocido prestigio en el campo del sida, los distintos ensayos clínicos que avalan la significativa potencia y actividad de DRV.

Hemos visto que los estudios POWER 1 y 2, publicados de una manera agrupada en abril del 2007¹, demostraron una gran eficacia y escasa toxicidad al cabo de 48 semanas en individuos muy evolucionados que albergaban virus multiresistentes. Estos aspectos se ratificaron a finales de 2007 con la publicación de los resultados a 96 semanas.

Luego vinieron los estudios TITAN y ARTEMIS, en los que DRV se comparaba a lopinavir (LPV) en pacientes pretratados *naïve* a LPV, y en individuos *naïve* a terapia antirretroviral^{2,3}. Siguió los estudios DUET 1 y 2^{4,5} en los que la etravirina (TMC-125), un no análogo de nucleósido, se combinaba con DRV en pacientes con múltiples fracasos previos, consiguiéndose un alto porcentaje de éxito. También se analizaron los POWER 1 y 3 (POWER 3 fue un estudio no aleatorizado y abierto que permitió confirmar los hallazgos de POWER 1 y 2) para evaluar la toxicidad hepática en caso de coinfección por el virus de la hepatitis B o C, demostrándose ausencia significativa de ésta, aunque sea aconsejable el control de AST/ALT durante los primeros meses de tratamiento⁶.

La eficacia observada en los estudios anteriormente mencionados y la posibilidad de utilización futura en forma de monoterapia (aspecto no discutido en esta monografía, con estudios todavía en marcha, pero que cabe anticipar ya que otros fármacos similares han demostrado actividad en esta forma de terapia antirretroviral), sugieren que DRV podrá posicionarse, con seguridad, en todas las líneas de tratamiento anti-VIH.

Las interacciones medicamentosas también se han discutido, y un aspecto importante que hay que destacar es que los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y

similares) o bien los antagonistas de los receptores H₂ (ranitidina y similares) no reducen la biodisponibilidad de DRV, lo cual sí que se ha documentado con otros IP (p. ej., atazanavir, nelfinavir, etc.). La ausencia de interacciones en este ámbito resulta muy interesante puesto que el omeprazol o la ranitidina son fármacos de autoprescripción muy frecuente por parte de los pacientes.

La monitorización de la concentración plasmática de DRV puede resultar de interés clínico para predecir la respuesta virológica al tratamiento. No hay una buena correlación entre la respuesta virológica y la concentración de DRV considerada aisladamente, por lo que no se ha identificado un umbral de la concentración valle de DRV relacionado con una mayor probabilidad de respuesta virológica (concentración mínima efectiva). Sin embargo, es posible predecir la evolución virológica de los pacientes de un modo personalizado combinando los datos de la concentración plasmática de DRV con los de la resistencia viral (cociente inhibitorio). Mediante esta estrategia es posible individualizar las dosis de DRV/ritonavir (r) en los pacientes infectados por el VIH dentro del contexto de programas de monitorización terapéutica de los antirretrovirales.

Cuando nos hallamos frente a antirretrovirales nuevos es necesario generar muchos estudios clínicos para llegar a un conocimiento profundo y similar al que se dispone de fármacos de la misma familia, pero que se hallan disponibles desde hace muchos años.

Este conocimiento evolutivo, una vez el producto ha tenido su lanzamiento comercial, ha ocurrido también con otros fármacos potentes pertenecientes a la misma familia como tipranavir, LPV, etc.

En el aspecto de las resistencias sucede algo parecido a lo que he comentado anteriormente sobre los valores plasmáticos. En el capítulo dedicado a éstas hemos visto cómo se discutían ampliamente. Aunque con DRV se identificaron inicialmente 11 mutaciones responsables de una respuesta reducida a partir del momento en que existían más de 3 de éstas, la adquisición de más experiencia con el fármaco ha proporcionado la posibilidad de “pesar” las mutaciones y establecer un “*ranking*” de ellas de acuerdo con su “peso”. Este peso se refiere al diferente impacto en su actividad anti-VIH. Durante el reciente congreso europeo de resistencias celebrado en Budapest hemos aprendido que algunas de las mutaciones previamente implicadas, como la *G73S*, dejaban de tener valor y se incorporaba la *T74P* al *score* de mutaciones de DRV. La información publicada en este congreso ratifica que son necesarias al menos 3 mutaciones del *score* de DRV para que se produzca una disminución de la respuesta virológica⁷.

La validación de estos nuevos «*scores*» se llevará a cabo con la disponibilidad del producto en el mercado y su utilización amplia en la clínica.

No cabe duda de que nos encontramos ante un IP de alta barrera genética y con una baja prevalencia de mutaciones para él mismo en pacientes evolucionados. No obstante debemos tener presente que la mutación *L76V* puede emerger cuando se fracasa al LPV/r, y aunque estos fracasos son infrecuentes no resultan imposibles. Cuando nos hallemos frente a pacientes en terapia con LPV/r y carga viral detectable deberá cambiarse rápidamente la medicación y evitar que el fallo terapéutico se prolongue ante la posibilidad de que se generen este tipo de mutaciones que puedan dificultar la actividad de DRV cuando se plantee su utilización posteriormente.

DRV es un fármaco que ha aparecido en el mercado acompañado desde el inicio de los estudios de una fama de gran potencia. Su rápida aprobación por la FDA/EMA, vista su eficacia en pacientes muy avanzados en los estudios POWER, ha contribuido significativamente a ésta.

El clínico percibe DRV como un antirretroviral de gran actividad para los distintos estadios de la infección. La posibilidad de combinarlo con otros fármacos potentes, como el inhibidor de la integrasa raltegravir (RAL), abre también unas puertas muy atractivas hacia la posibilidad de incidir en los reservorios virales.

Parecía imposible que llegase el día en que se volviera a especular acerca de la posibilidad de erradicación. En un trabajo reciente del grupo de Silicano⁸ se ha desarrollado un modelo matemático que ha permitido establecer que cuanto más avanzado en el ciclo replicativo viral se sitúa la inhibición, más rápida es la caída del ARN del VIH en plasma. En dicho estudio se comparó efavirenz (EFV) con RAL y se confirmó, en ese modelo, que RAL era mucho más potente que EFV para el control de la replicación del VIH. De acuerdo con los resultados del estudio, la combinación de DRV con RAL podría ser aún muchísimo más potente de lo conocido hasta ahora e impactar en el ADN proviral y producir una disminución muy significativa de los reservorios. El mantenimiento de una combinación de este tipo podría llevar a una erradicación del VIH en unos pocos años.

Probablemente sólo son sueños y el virus quedará siempre acantonado en alguna célula en la cual no penetren los fármacos y volverá a establecerse de nuevo la infección cuando se interrumpa la terapia antirretroviral. Sin embargo, por el momento, podríamos pensar que quizás la

presencia de reservorios es sólo consecuencia de que no se disponía de fármacos realmente potentes y de que con la adquisición de IP tan activos como DRV y su combinación con otras dianas nuevas, para las cuales se han diseñado también inhibidores muy eficaces, se pueda llegar a conseguir una erradicación verdadera de la infección.

El tiempo nos lo dirá, hay actualmente muchos estudios encaminados a demostrar si ello es posible, no cabe duda de que el esfuerzo investigador habrá valido la pena aunque quizás el éxito se nos escape por el momento.

Como resumen creo que podríamos decir que gracias a la investigación de la industria farmacéutica, única capaz de desarrollar todo el proceso, nos encontramos ante un nuevo IP que se podrá utilizar en cualquier escenario, con muy escasa toxicidad y una gran potencia antiviral.

Bibliografía

1. Clotet B, Bellos N, Molina JM, 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.
2. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 wks in treatment-experienced HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007;370:49-58.
3. 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-naïve HIV-1 infected patients at week 48: AIDS. 2008;22:1389-97.
4. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC-125 (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.
5. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC-125 (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.
6. 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 C co-infected patients in POWER 1 and 3. *HIV Clin Trials*. 2007;8:220-31.
7. De Meyer S, Dierynck I, Lathouwers E, et al. Identification of mutations predictive of a diminished response to darunavir/ritonavir: Analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1,2,3 and DUET-1 and 2. European HIV drug resistance workshop. Budapest, 26-28 March, 2008 (abstract 54).
8. Sedaghat AR, Dinoso JB, Shen L, Wilke CO, Siliciano RF. Decay dynamics of HIV-1 depend on the inhibited stages of the viral life cycle. *PNAS*. 2008;105:4832-7.