



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Introducción

José Antonio Pérez-Molina<sup>a,\*</sup> y Juan Berenguer<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

<sup>b</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España

Las expectativas de vida de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han ido aumentando de forma progresiva desde la introducción del tratamiento antirretroviral de combinación (TAR) a finales de la década de los noventa del pasado siglo<sup>1-3</sup>, lo que sin duda se debe a las mejoras progresivas en la efectividad y seguridad de los fármacos antirretrovirales<sup>4</sup>.

Los inhibidores de la proteasa (IP) del VIH son fármacos antirretrovirales que marcaron un punto de inflexión en la historia del tratamiento de la infección por este virus<sup>5,6</sup>, y que a día de hoy continúan siendo un componente fundamental del TAR. La primera generación de IP (indinavir, saquinavir y nelfinavir) se asociaba con numerosos inconvenientes, entre los que se encontraba la necesidad de tomar un gran número de pastillas varias veces al día, en algunos casos con restricciones dietéticas y necesidad de hiperhidratación<sup>7</sup>. Todo ello se complicaba con numerosos problemas de tolerabilidad y efectos adversos, que obligaban a la retirada del tratamiento en un gran número de pacientes. Posteriormente se introdujeron nuevos IP como lopinavir, atazanavir y darunavir (DRV), que aportaron ventajas indudables con respecto a los primeros en aspectos tan importantes como potencia antiviral, barrera genética a la resistencia, comodidad y tolerabilidad<sup>7</sup>. Estos nuevos IP se han usado en combinación con dosis bajas de ritonavir (RTV) como potenciador farmacocinético, lo que aumenta la biodisponibilidad y prolonga la vida media de los fármacos, permitiendo una administración menos frecuente y una menor carga de pastillas, lo que en última instancia también favorece la adherencia terapéutica.

DRV es un IP de segunda generación, que inicialmente se diseñó como una nueva opción para los pacientes con cepas de VIH resistentes a los fármacos. El desarrollo clínico de DRV está jalonado de importantes ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de este fármaco en diferentes escenarios clínicos, como el TAR de inicio con el estudio ARTEMIS, con DRV y RTV (DRV/r) 800/100 mg 1 vez al día (QD)<sup>8,9</sup>, y el TAR de rescate con los estudios POWER y TITAN, con DRV/r 600/100 mg 2 veces al día en pacientes multitratados y expuestos con anterioridad a otros IP<sup>10,12</sup>, y el estudio ODIN, con DRV/r 800/100 mg 1 vez al día en pacientes pretratados sin mutaciones a DRV<sup>13</sup>.

En los últimos años se ha asistido a la eclosión de una nueva familia de fármacos antirretrovirales, como los inhibidores de la integrasa, de nuevos fármacos de familias ya existentes y de nuevas co-

formulaciones que han hecho posible la administración de TAR en regímenes basados en un único comprimido al día. Estos avances han hecho que las opciones de TAR para los pacientes con infección por el VIH se hayan ampliado sustancialmente y han hecho realidad la posibilidad de controlar la infección a largo plazo con pautas simples, eficaces y seguras. Es indudable que, en este contexto, los IP han perdido parte del protagonismo que siempre han tenido en el campo del TAR. Esto se debe fundamentalmente a una serie de factores, entre los que merece la pena destacar la necesidad de potenciación farmacocinética, las posibles interacciones medicamentosas, la tolerabilidad algo peor que la de algunos de los nuevos fármacos y la ausencia de formulaciones en comprimido único.

A pesar de todo lo anterior, DRV reúne una serie de propiedades ventajosas que hacen que siga siendo un fármaco de primera línea en el competitivo campo del TAR. Entre estas características merece la pena destacar la versatilidad de su dosificación según el contexto clínico del paciente, la baja prevalencia de mutaciones de resistencias frente a los IP en cepas de VIH procedentes de pacientes sin TAR previo<sup>14</sup>, su gran barrera genética, que hace que resulte excepcional la selección de cepas con mutaciones de resistencias tras el fracaso en TAR de inicio<sup>8,15</sup>, y su probada eficacia en pacientes con inmunodepresión grave<sup>8,10,12,13</sup>.

A todas las ventajas mencionadas antes se deben añadir algunos avances recientes que afianzan el papel de DRV como fármaco clave en el armamentario terapéutico frente al VIH. Uno de ellos es ya una realidad: la coformulación en un comprimido único con cobicistat (COBI), un nuevo inhibidor del citocromo P450 (CYP3A), sin actividad antirretroviral y con menor número de interacciones farmacológicas y efectos metabólicos adversos que RTV. Esta nueva coformulación de DRV potenciado con COBI —DRV/c— (Rezolsta<sup>®</sup>) permite que un TAR estándar triple se pueda administrar en forma de 2 pastillas 1 vez al día. Otro avance es la nueva estrategia de tratamiento de simplificación basado en la biterapia de DRV con 3TC (lamivudina), actualmente en estudio en el ensayo clínico DUAL (NCT02159599). Finalmente, hay que mencionar la próxima aparición de la coformulación de DRV/COBI/FTC (emtricitabina)/TAF (alafenamida), un régimen antirretroviral basado en IP en pastilla única<sup>16</sup>, cuyos ensayos clínicos de fase III en pacientes sin tratamiento previo o pretratados se encuentran actualmente en fases muy avanzadas.

Todo lo anterior justifica sobradamente la publicación de esta monografía, en la que un grupo de especialistas españoles con una dilatada trayectoria profesional en el campo de la infección por VIH revisa aspectos clave del papel de DRV, incluyendo el papel de DRV en el TAR de inicio y en el TAR de cambio no motivado por fracaso, el papel

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.perezmolina@gmail.com (J.A. Pérez-Molina).

de DRV como TAR de rescate, la efectividad y seguridad de DRV a largo plazo, el papel de DRV en diferentes situaciones especiales, los aspectos farmacológicos relevantes de DRV/c y, finalmente, el presente y el futuro de DRV en el tratamiento de la infección por VIH.

Como editores asociados de este número monográfico de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA queremos expresar nuestro agradecimiento a los editores de la Revista, por haber confiado en nosotros para coordinar esta iniciativa, y a los autores de los distintos capítulos, por haberla hecho realidad. Estamos seguros de que esta monografía será muy bien acogida por los profesionales de la salud que trabajan en el campo de la infección por VIH.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Antiretroviral Therapy Cohort C. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1387-96.
2. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Salavert M, Santos I, et al. Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2012;26:2241-6.
3. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2013;14:195-207.
4. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014;384:241-8.
5. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1011-7.
6. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med.* 1997;337:725-33.
7. Tejerina F, Bernaldo de Quiros JC. Protease inhibitors as preferred initial regimen for antiretroviral-naïve HIV patients. *AIDS Rev.* 2011;13:227-33.
8. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009;23:1679-88.
9. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22:1389-97.
10. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al; TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007;370:49-58.
11. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al; POWER 1 and study groups. 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.
12. Arasteh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jayaweera D, Roberts A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antivir Ther.* 2009;14:859-64.
13. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2011;25:929-39.
14. Rhee SY, Blanco JL, Jordan MR, Taylor J, Lemey P, Varghese V, et al. Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: an individual-patient- and sequence-level meta-analysis. *PLoS Med.* 2015;12:e1001810.
15. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with hiv-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:461-71.
16. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J Jr, et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69:439-45.