



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Darunavir como tratamiento de rescate de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana

José Ramón Blanco

Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño, España

RESUMEN

Palabras clave:

Terapia antirretroviral
Darunavir
Infección VIH
Multirresistencia
Terapia en paciente pretratado

Darunavir es un inhibidor de la proteasa muy activo frente a cepas del virus de la inmunodeficiencia humana salvajes y multirresistentes, lo que ha permitido construir regímenes antirretrovirales eficaces en pacientes expuestos a numerosos antirretrovirales y que albergaban importantes resistencias farmacológicas. Además de su eficacia virológica, darunavir muestra otros aspectos relevantes como su tolerabilidad y su limitada toxicidad, lo que favorecería la adherencia al tratamiento. Estas observaciones son el resultado de numerosos ensayos clínicos (estudios POWER, DUET, BENCHMRK) llevados a cabo en combinación con diferentes antirretrovirales. Estos resultados se han confirmado en otros estudios llevados a cabo en el marco de la práctica clínica habitual, que han incluido el rescate tras fracaso a análogos no nucleósidos o como parte de terapias libres de análogos nucleósidos. Por estos motivos, en el momento actual, darunavir continúa siendo una opción terapéutica eficaz en los pacientes con fracasos terapéuticos previos que precisan un tratamiento antirretroviral optimizado.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Rescue therapy with darunavir for treatment-experienced HIV-infected patients

ABSTRACT

Keywords:

Antiretroviral therapy
Darunavir
HIV infection
Multiresistance
Treatment experienced HIV

Darunavir (DRV) is a highly active protease inhibitor against wild-type and multidrug-resistant strains of human immunodeficiency virus that allows the design of effective antiretroviral regimens in patients previously exposed to antiretroviral agents and harboring many important drug resistances to the human immunodeficiency virus. In addition to its virological efficacy, DRV shows other important features, such as its tolerability and its limited toxicity, thereby encouraging adherence. These observations are the result of numerous clinical trials (POWER, DUET, BENCHMRK) carried out in combination with different antiretroviral drugs. These results have been confirmed in other studies conducted in the setting of routine clinical practice that included therapeutic rescue after failure to non-nucleoside analogues or as part of a nucleoside analogue-sparing regimen. For these reasons, DRV continues to be an effective treatment option in patients with previous treatment failures requiring an optimized antiretroviral regimen.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La actual terapia antirretroviral (TAR) es muy eficaz en el control de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, en ocasiones, los pacientes no toman el tratamiento de un modo correcto, lo que favorece la aparición de resistencias al trata-

miento. En estas circunstancias es preciso establecer un tratamiento de rescate.

Uno de los fármacos antirretrovirales que se pueden emplear en estos casos es darunavir (DRV), un inhibidor de la proteasa con una elevada barrera genética que históricamente ya demostró su eficacia en pacientes multitratados que además presentaban cepas de VIH multirresistentes. Dada la relevancia de aquellos ensayos clínicos, merece la pena recordarlos. Se trataba de los estudios POWER-1, POWER-2 y POWER-3^{1,2}, en los que el antirretroviral que se evaluó fue el DRV, los estudios DUET-1 y DUET-2^{4,5}, que evaluaron etravirina

Correo electrónico: jrblanco@riojasalud.es

(ETR), y los estudios BENCHMRK-1 y BENCHMRK-2⁶, en los que DRV formaba parte de las terapias optimizadas de TAR.

Estudios POWER-1 y POWER-2

Ambos ensayos clínicos fueron aleatorizados y constaban de 2 partes. Una primera, de búsqueda de dosis de DRV, y una segunda en la que los pacientes recibieron DRV potenciado con ritonavir (DRV/r) a la dosis propuesta para los pacientes pretratados (600 mg de DRV cada 12 h junto con 100 mg de ritonavir cada 12 h)¹. Se incluyeron pacientes en fracaso virológico (FV) (> 1.000 copias/ml), que habían recibido terapia previa con inhibidores de la proteasa (IP), de la transcriptasa inversa de análogos nucleós(t)idos (ITIAN) e inhibidores de la transcriptasa inversa de análogos no nucleósidos (ITINN), y que presentaban al menos una mutación de resistencia primaria a los IP (D30N, M46I/L, G48V, I50L/V, V82A/F/T/S, I84V o L90M).

Los pacientes fueron aleatorizados según el número de mutaciones a los IP, la carga viral (CV) basal ($</\geq 20.000$ copias/ml) y el uso de enfuvirtida (ENF). Sobre la base de estos datos se construyó una TAR optimizada, que incluía el IP potenciado con ritonavir (IP/r) considerado más eficaz a juicio del investigador (excepto tipranavir), o DRV/r en una de las siguientes 4 pautas: 400/100 mg/día; 800/100 mg/día; 400/100 mg cada 12 h, o bien 600/100 mg cada 12 h¹. Es importante señalar que en el POWER-2, los pacientes incluidos en la rama de DRV/r recibieron esta pauta en monoterapia durante 2 semanas antes de introducir el resto de la TAR optimizada.

En total se incluyeron 131 pacientes con DRV/r y 124 en la rama control¹. Los pacientes seleccionados (ambos grupos) presentaban una duración media de infección VIH de 12 años y más del 35% había sido diagnosticado de sida. La mayoría de los pacientes ($< 54\%$) presentaba ≥ 3 mutaciones primarias de resistencia a los IP¹.

Se realizó un primer análisis de eficacia en la semana 24 para la búsqueda de dosis de DRV. Según los resultados de ambos estudios (POWER-1 y POWER-2) se estimó que la dosis óptima de DRV/r para los pacientes multitratados era de 600/100 mg 2 veces al día. El objetivo primario fue la eficacia virológica en la semana 48 (reducción de la CV $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml). Los objetivos secundarios incluían (a 48 semanas) la proporción de pacientes que logró una CV < 50 copias/ml y el grado de recuperación inmunológica.

En un análisis combinado de este estudio (semana 48), la eficacia fue del 61% en los pacientes tratados con DRV/r frente al 15% en los tratados con otros IP/r (diferencia del 46%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 35-57; $p < 0,0001$). Esta diferencia se mantuvo en todos los subanálisis realizados. El descenso de la CV del VIH en la semana 48 fue de $1,63 \log_{10}$ copias/ml en el grupo de DRV/r frente a $0,35 \log_{10}$ copias/ml en el brazo del IP/r comparador ($p < 0,0001$). El 45% de los pacientes con DRV/r frente al 10% de los que estaban con otros IP/r lograron una CV < 50 copias/ml (diferencia del 37%; IC del 95%, 25-46; $p < 0,0001$). En los análisis combinados, la eficacia de DRV/r fue independiente de la CV al inicio de la TAR, o de la presencia de mutaciones primarias a los IP no asociados a DRV, entre otras. Además, los pacientes con DRV/r lograron una mayor recuperación inmunológica (102 frente a 19 células/ μl ; $p < 0,0001$) y una menor tasa de abandono de la TAR. La mayoría de los efectos adversos en ambos grupos fueron de grado 1-2.

Con el fin de conocer mejor los aspectos de seguridad de DRV/r con la dosis elegida se diseñó el estudio POWER-3, abierto y no controlado, que incluyó a 336 pacientes con los criterios empleados en los ensayos previos³. Tras 24 semanas de tratamiento, el 65% de los pacientes logró un descenso de la CV $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml, y el 40% una CV < 50 copias/ml. En ese estudio, los eventos adversos más comunes fueron la diarrea (14%), la nasofaringitis (11%) y las náuseas (10%). Tan solo 9 pacientes (3%) interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos o eventos relacionados con el VIH.

Tras 96 semanas de tratamiento (POWER-1, POWER-2 y POWER-3), la pauta con DRV/r se mantuvo segura y eficaz (respuesta inmunológica y virológica)⁷.

En un análisis económico llevado a cabo sobre la base de los resultados de los estudios POWER-1 y 2 desde una perspectiva europea (Bélgica, Italia, Suecia, Reino Unido), los autores concluyen que en los pacientes con TAR previa, DRV/r es un tratamiento coste-efectivo cuando se combina con una TAR optimizada⁸. Las conclusiones fueron similares cuando este análisis se efectuó en Estados Unidos⁹.

Estudios DUET-1 y DUET-2

Estos 2 ensayos clínicos (Demonstrate Undetectable viral load in patients Experienced with ARV Therapy), que incluyeron 612 pacientes en el DUET-1 y 591 en el DUET-2^{4,5}, fueron aleatorizados y doble ciego, y diseñados para evaluar en pacientes con CV detectable, la eficacia y seguridad de ETR en combinación con otros antirretrovirales en pacientes con infección avanzada, que presentaban ≥ 1 mutaciones asociadas a resistencia a ITINN y ≥ 3 mutaciones primarias a los IP. Los pacientes incluidos presentaban una grave inmunosupresión (más del 55% con criterios de sida en ambos ensayos) y habían recibido un elevado número de fármacos antirretrovirales.

Todos los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir ETR (200 mg cada 12 h) o placebo (cada 12 h), ambos con comida. Los pacientes también recibieron DRV/r (600/100 mg cada 12 h) junto con al menos 2 ITIAN y, de modo opcional, ENF. El objetivo principal fue la proporción de pacientes con una CV < 50 copias/ml en la semana 24 (intención de tratar y tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica). Los objetivos secundarios incluían la proporción de pacientes con una CV < 400 copias/ml o una reducción de la CV $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml, la recuperación inmunológica, la seguridad, la tolerabilidad y la aparición de eventos clínicos significativos (evento sida y/o muerte).

En la semana 24 se observó que el 56% de los pacientes del estudio DUET-1 y el 62% de los del estudio DUET-2 tratados con ETR lograron una CV < 50 copias/ml, frente al 39 y el 44%, respectivamente, en los grupos placebo ($p < 0,005$ y $p = 0,0003$). La CV fue < 400 copias/ml en el 74% de los pacientes del estudio DUET-1 y en el 75% de los del estudio DUET-2 tratados con ETR, frente al 51 y el 54%, respectivamente, de los tratados con placebo ($p = 0,0001$ en ambos grupos). La reducción de la CV fue de 2,4 y $2,3 \log_{10}$ copias/ml en los pacientes tratados con ETR frente a 1,7 y $1,68 \log_{10}$ copias/ml en los que recibieron placebo ($p < 0,0001$ en ambos grupos)^{4,5}. El incremento de CD4 solo fue mayor en el estudio DUET-1 en los pacientes tratados con ETR (89 frente a 64 células/ μl ; $p = 0,0002$).

En el análisis combinado a 48 semanas (DUET-1 y DUET-2)¹⁰, un número significativo de pacientes logró una CV < 50 copias/ml en el grupo de ETR (el 61 frente al 40%; $p < 0,0001$), con independencia del número total de antirretrovirales activos. La respuesta virológica aumentó en ambos grupos conforme lo hizo el número de fármacos activos. En los pacientes en los que se logró el control virológico en la semana 24, este se mantuvo en la semana 48 (el 92 frente al 89%). Los pacientes que en la semana 24 presentaban una CV de entre 50 y 400 copias/ml lograron una mayor indetectabilidad en la semana 48 cuando estaban con ETR (el 35 frente al 31%)¹⁰. La respuesta virológica también fue más rápida con ETR (15,7 frente a 32,7 semanas; $p < 0,0001$)¹⁰. En los análisis combinados a 96 semanas, los pacientes tratados con ETR mantuvieron su mayor eficacia virológica ($p < 0,0001$) e inmunológica ($p < 0,0001$)¹¹.

Los factores que se asociaron de un modo significativo con una mejor respuesta virológica (CV < 50 copias/ml) a las 48 semanas fueron la CV basal, la cifra de CD4 basal, la adherencia al tratamiento, el número de fármacos antirretrovirales activos, el número de ITINN empleados y el uso de ENF¹⁰.

Los pacientes tratados con ETR presentaron menos eventos sida o fallecimientos (el 6 frente al 10%; $p = 0,0408$), y el tiempo hasta su aparición también fue mayor con ETR (59 frente a 45 semanas; $p = 0,0108$)¹⁰. La seguridad y tolerabilidad de ETR fue comparable a la del grupo placebo, si bien el exantema fue el único evento adverso que

tuvo lugar de un modo significativo en el grupo de ETR (el 19 frente al 11%; $p < 0,0001$)¹⁰.

En los diferentes estudios, y estudios adicionales, se identificaron 17 mutaciones de resistencia asociadas con la disminución de la respuesta virológica a ETR: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/F/T, Y181C/I/V, G190A/S y M230L, si bien solo 5 de ellas (V179D, V179F, V179T, Y181V y G190S) fueron las que se asociaron con un mayor impacto en la respuesta virológica a ETR¹⁰. La mutación más prevalente en los ITINN fue la K103N, y no se asoció con una reducción en la respuesta a ETR.

En lo que a la seguridad se refiere, el exantema fue el único acontecimiento adverso más frecuente en los pacientes tratados con ETR (el 19,2 frente al 10,9%; $p = 0,0001$), que por lo general fue leve o moderado¹⁰. Su incidencia fue mayor en las mujeres (el 30 frente al 18%; $p = 0,0365$).

La eficacia y seguridad de los ensayos DUET-1 y DUET-2 se mantuvo a las 96 semanas¹¹.

Estudios observacionales posteriores llevados a cabo en 2 cohortes internacionales (EuroSIDA y EUResist Network) y en 5 nacionales (Francia, Italia, España, Suiza y Reino Unido) analizaron en pacientes pretratados la eficacia de ETR más DRV/r ($n = 999$) frente a ETR más otros IP ($n = 116$)¹². Tras 24 y 48 semanas de tratamiento, la eficacia virológica fue similar con ambas pautas, lo que sugeriría que los resultados del estudio DUET podrían ser extrapolados a otras pautas con IP diferentes a DRV/r. No obstante, los autores señalan que es preciso mantener la prudencia dado el tamaño muestral del grupo de pacientes no tratados con DRV/r y que el estudio no fue aleatorizado¹².

Estudios BENCHMRK-1 y BENCHMRK-2

Se trata de estudios diseñados para valorar la eficacia y seguridad del inhibidor de la integrasa raltegravir (RAL)⁶. Se trata de 2 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y comparados con placebo, que evalúan la eficacia y seguridad de RAL en pacientes VIH tratados previamente con múltiples fármacos antirretrovirales y que se encuentran en FV (CV > 1.000 copias/ml). Uno de los criterios de inclusión exigía la presencia de mutaciones de resistencia a, al menos, ≥ 1 fármaco de cada una de las familias de antirretrovirales empleadas (ITIAN, ITINN, IP).

Los pacientes recibieron una TAR optimizada que permitía el uso de DRV, ENF y tipranavir. Se aleatorizaron a recibir, además del tratamiento óptimo, RAL (400 mg cada 12 h) o placebo.

Es importante destacar que cerca del 90% de los pacientes incluidos en estos estudios estaba en estadio sida (89-94%) y había recibido una mediana de 12 fármacos en los casi 10 años de seguimiento. Señalar que DVR formó parte del tratamiento en el 27% de los pacientes de la rama de RAL y en el 25% de la rama placebo en el estudio BENCHMRK-1, y casi en el doble de las pautas en el estudio BENCHMRK-2 (el 45 y el 50%, respectivamente).

Se consideró que existía un FV si la CV del VIH no era < 400 copias/ml, no había descendido ≥ 1 log₁₀ copias/ml desde la basal, si esta era ≥ 1 log₁₀ copias/ml desde la basal en 2 mediciones consecutivas o si presentaba 2 CV ≥ 400 copias/ml después de haber logrado una CV < 400 copias/ml. En un análisis combinado de ambos estudios, y tras 48 semanas de tratamiento, el 72,3% de los pacientes del grupo de RAL y el 37,1% del grupo placebo lograron una CV < 400 copias/ml ($p < 0,001$ para cada uno de los estudios). La CV fue < 50 copias/ml en el 62,1% de los pacientes del grupo de RAL y en el 32,9% del grupo placebo ($p < 0,001$ para cada uno de los estudios). El descenso medio de la CV fue de -1,7 log₁₀ copias/ml en el grupo de RAL y de -0,8 log₁₀ copias/ml en el grupo placebo ($p < 0,001$ para cada uno de los estudios). En lo que a la recuperación inmunológica se refiere, tras 48 semanas de tratamiento, el incremento medio de CD4 fue de 109 células/ μ l en el grupo de RAL y de 45 células/ μ l en el grupo placebo ($p < 0,001$ para cada uno de los estudios). La seguridad con ambas pautas fue similar.

Cuando se analizó el papel combinado de DRV y ENF en los pacientes con TAR optimizada¹³, el porcentaje de pacientes que alcanzó una CV < 50 copias/ml fue del 89% en el grupo de RAL y del 68% en el de placebo. Por el contrario, en los pacientes tratados con ENF pero no con DRV/r, la CV < 50 copias/ml fue del 80% en la rama de RAL y del 57% en la de placebo. Contrariamente, cuando los pacientes habían sido tratados con DRV pero no con ENF, los porcentajes de éxito fueron menores (el 69% en el grupo de RAL y el 47% en el de placebo).

Rescate tras fracaso a análogos no nucleósidos

El primer estudio realizado con DRV/r fue el estudio ODIN (Once-daily Darunavir In treatment-experienced patients)¹⁴. Se trataba de un estudio abierto, fase III, que comparaba, en pacientes previamente tratados y que carecían de mutaciones de resistencia a DRV, una pauta de DRV/r 1 vez al día frente a otra de DRV/r 2 veces al día. Los pacientes fueron estratificados según la CV basal del VIH (</> 50.000 copias/ml). Este estudio incluyó 590 pacientes (294 de ellos en una pauta de 1 vez al día). Cabe destacar que el 46,1% de los pacientes nunca había sido tratado con IP, un 28,3% había utilizado previamente al menos 2 IP, el 57,2% había utilizado con anterioridad al menos 3 ITIAN y un 87,5% al menos un ITINN. El 84,2% de los pacientes carecía de mutaciones primarias de resistencias. Tras 48 semanas de tratamiento, el 72,1% de los pacientes en la rama de DRV/r 1 vez al día y el 70,9% de los que fueron tratados con DRV/r 2 veces al día, lograron una CV del VIH < 50 copias/ml (intención de tratar). De este modo se estableció la no inferioridad en ambas pautas (diferencia entre pautas del 1,2%; IC del 95%, -6,1 a 8,5; $p < 0,001$). Estos resultados fueron confirmados con los análisis por protocolo y en los que analizaron el tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica. El FV fue similar en ambas pautas (el 22,1% en la rama de DRV/r 1 vez al día frente al 18,2% en la rama de DRV/r 2 veces al día; $p = 0,25$). Esta eficacia en las pautas de DRV/r 1 vez al día se relacionó con su larga vida media (15 h)¹⁵. En los pacientes en los que se disponía del análisis de resistencias genotípicas basales y en el transcurso del estudio, el 11,7% de los pacientes con la pauta de DRV/r 1 vez al día y el 9,5% de los tratados con DRV/r 2 veces al día desarrollaron mutaciones de resistencia a los IP. Solo 1 paciente, en la rama de 1 vez al día, desarrolló mutaciones primarias a la proteasa que afectaban a la eficacia de DRV (V32I, L76V, I84V). Las mutaciones a los ITIAN aparecieron en el 6,7% de los pacientes tratados con DRV/r 1 vez al día y en el 7,1% de los tratados con DRV/r 2 veces al día.

Darunavir en pautas libres de análogos nucleós(t)idos

En el momento actual, algunos pacientes no pueden emplear los ITIAN en sus pautas de tratamiento por diversas causas (resistencias, toxicidad, HLA B5701 positivo, etc.). Sin embargo, las estrategias duales con IP potenciados, y sin ITIAN, no constituyen aún una estrategia recomendada de tratamiento. Todo ello a pesar de que en estudios previos en pacientes pretratados y con fracaso previo a IP, los regímenes con DRV/r junto con RAL, y maraviroc (MVC) o ETR, lograron a las 48 semanas una eficacia virológica similar a las pautas estándar de TAR¹⁶. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el uso de una terapia dual con IP en pacientes pretratados. Por este motivo, la base de datos italiana de resistencias (ARCA) evaluó en un estudio observacional la respuesta virológica de la doble terapia con DRV/r, además de RAL, o MVC o ETR, tanto en pacientes virológicamente suprimidos como en aquellos con FV, no coinfecados por el virus de la hepatitis B¹⁷. La sensibilidad de las biterapias se midió empleando una escala de sensibilidad genotípica (GSS). En total se incluyeron 221 pacientes que iniciaron tratamiento con DRV/r y, además, RAL (67%), ETR (20,4%) y MVC (12,2%). El FV en el primer y segundo año fue menor en los pacientes que iniciaron las pautas con DRV/r con una CV < 50 copias/ml ($p < 0,001$ en ambos análisis) y en los pacientes tratados con DRV 600 mg 2 veces al día frente a 800 1 vez al día ($p < 0,05$).

Este último resultado apoyaría la idea de que es preciso tener en cuenta la historia previa de resistencias antes de simplificar la dosis de DRV/r. Al comparar las 3 pautas, ninguna mostró diferencias significativas. Así, el FV (CV del VIH > 50 copias/ml) el primer y segundo año, respectivamente, fue del 27,7 y el 32% con RAL, del 35,9 y el 47,1% con MVC y del 34,1 y el 34,1% con ETR¹⁷.

Siguiendo con la eficacia de las biterapias libres de ITIAN, Gazzola et al¹⁸ evaluaron la eficacia de la biterapia con DRV/r más ETR en una cohorte de pacientes previamente tratados con TAR. Se trata de un estudio retrospectivo, estratificado de acuerdo con la CV basal (≥ 40 copias/ml) al inicio del estudio, con 2 puntos finales: el FV (CV del VIH ≥ 40 copias/ml tras 6 meses de tratamiento) y el fracaso terapéutico (incluye el FV y la interrupción del tratamiento por cualquier motivo). En este estudio se incluyeron 68 pacientes (29 de ellos con FV, 42,7%) con una media de 10,8 años de TAR y 5 pautas previas de TAR. El 61,3% de todos los pacientes tenía mutaciones a los IP y el 70% a los ITINN. Tras 24 meses de tratamiento, el 88,8% de los pacientes presentaba una CV indetectable. A la vista de los resultados, los autores sugieren que la pauta DRV/r más ETR presenta una probada eficacia virológica en pacientes en TAR avanzada e incluso en los que iniciaron su pauta en una situación de FV¹⁹.

Otro estudio que ha evaluado la eficacia de los regímenes ahorra-dores de nucleós(t)ido en pacientes pretratados es el INROADS (Intellence aNd pRezista Once A Day Study)¹⁹. Se trata de un estudio fase IIb, en un único brazo, abierto y multicéntrico, en el que los pacientes recibieron ETR (400 mg/día) y DRV/r (800/100 mg día) en una pauta de 1 vez al día. Los pacientes seleccionados podían no haber recibido nunca TAR (22%), o si la habían realizado se encontraban en FV. Además, los pacientes pretratados no habían presentado ≥ 2 FV previos cuando habían estado en tratamiento con IP.

El objetivo primario era lograr una CV < 50 copias/ml en la semana 48. Los secundarios incluían, entre otros, resultados inmunológicos, farmacocinéticos/farmacodinámicos, de seguridad, de tolerabilidad y de metabolismo óseo y graso. De los 54 pacientes incluidos en el estudio, un total de 41 lo completaron. El 89% de los pacientes logró una CV < 50 copias/ml (análisis por intención de tratar). Los pacientes que fracasaron a la TAR no desarrollaron nuevas mutaciones de resistencia a la proteasa. El incremento medio de CD4 fue de 185 células/ μ l. Desde el punto de vista farmacocinético, los resultados para ETR y DRV/r fueron favorables. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (15%), exantema (15%) e infección del tracto respiratorio superior (11%). Un 6% de los pacientes presentó efectos adversos graves, pero ninguno se relacionó con ETR ni DRV/r. Por último, no se observaron cambios relevantes en el metabolismo óseo ni en el graso. Los resultados de este estudio exploratorio sugieren que la administración de ETR y DRV/r es segura y eficaz.

Por último, se ha evaluado en un ensayo clínico no comparativo y multicéntrico (ANRS 139 TRIO trial)²⁰ la eficacia y seguridad de un régimen con DRV/r, RAL y ETR en pacientes previamente tratados (mediana de 13 años), con una historia de FV previo mientras recibían ITINN y con resistencias primarias a ≥ 3 IP y ≤ 3 a DRV (V111, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V) y a ITINN. El objetivo primario fue la proporción de pacientes con una CV del VIH < 50 copias/ml en la semana 24. Los objetivos secundarios incluían la eficacia virológica a 48 semanas, la recuperación inmunológica y la tolerabilidad.

De los 103 pacientes incluidos en el estudio, y tras 24 semanas de tratamiento, el 90% (IC del 95%, 85-96) tenía una CV < 50 copias/ml. En la semana 48, este porcentaje era del 86% (IC del 95%, 80-93). De los 10 pacientes con una CV > 50 copias/ml en la semana 24, 5 de ellos presentaban una CV de 50 a 400 copias/ml. La mediana de CD4 aumentó en 108 células/ μ l. El 14,6% presentó un efecto adverso grado 3-4, pero solo 1 paciente interrumpió la TAR por sus efectos adversos. Esta eficacia se mantuvo a las 96 semanas²¹. Todo esto sugiere que esta pauta, segura y eficaz, es una opción útil a tener en cuenta en los pacientes con fracasos terapéuticos previos.

En la cohorte prospectiva para el estudio de resultados de DRV (Darunavir Outcome Study)²², que evalúa su eficacia y seguridad en la práctica clínica, se incluyeron 108 pacientes (51 con DRV, 32 con otros IP y el resto con pautas sin IP) que habían sido previamente tratados con ITIAN, ITINN o IP. En este estudio, los investigadores evaluaron su eficacia virológica en la semana 48 y su durabilidad.

Tras 48 semanas, el 64% de los pacientes logró una CV < 400 copias/ml²²; de estos, el 53% estaba con una pauta con DRV, el 32% con otros IP y el 16% con pautas sin IP. Comparado con otras pautas que no utilizaban los IP, el uso de DRV se asoció con una mayor probabilidad de lograr una viremia suprimida (*odds ratio [OR]*: 5,77; IC del 95%, 1,62-20,58). Esta eficacia fue menor con el uso de IP diferentes a DRV (OR: 2,85; IC del 95%, 0,73-11,21). Las pautas con RAL también demostraron una elevada eficacia (OR: 3,84; IC del 95%, 1,23-11,95). Los eventos adversos grado 3-4 fueron infrecuentes. Según estos resultados, los autores sugieren que en pacientes con FV previo el uso de DRV y/o RAL se asociaba con una mayor eficacia virológica.

Conclusiones

En los últimos años, tanto los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con multirresistencias como los estudios realizados en el marco de la práctica clínica habitual han demostrado que DRV es un fármaco seguro y eficaz en los pacientes pretratados. Por estos motivos, en el momento actual, DRV continúa siendo una opción terapéutica útil en los pacientes con fracasos terapéuticos previos que precisan una TAR optimizada.

Puntos clave

- A pesar de la eficacia de la actual TAR, en ocasiones, y por diversos motivos, es preciso establecer un tratamiento de rescate.
- DRV, un IP con una elevada barrera genética, es una opción segura que ha demostrado su eficacia en diferentes escenarios que incluyen pacientes multitratados que además presentan mutaciones de resistencias.
- En el momento actual, DRV continúa siendo una opción terapéutica útil en los pacientes con fracasos terapéuticos previos que precisan una TAR optimizada.

Conflicto de intereses

El autor ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Janssen Therapeutics, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. Ha recibido becas de investigación de Bristol-Myers Squibb y Gilead Sciences, y honorarios por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Bibliografía

1. 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.
2. Katlama 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.
3. Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timerman A, Pedro Rde J, et al. Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:24-31.
4. 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.
5. 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.
6. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:339-54.
 7. 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.
 8. Moeremans K, Annemans L, Lothgren M, Allegri G, Wyffels V, Hemmet L, et al. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir 600/100 mg bid in protease inhibitor-experienced, HIV-1-infected adults in Belgium, Italy, Sweden and the UK. *Pharmacoeconomics.* 2010;28 Suppl 1:107-28.
 9. Mauskopf J, Brogan A, Martin S, Smets E. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir in highly treatment-experienced, HIV-1-infected adults in the USA. *Pharmacoeconomics.* 2010;28 Suppl 1:83-105.
 10. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS.* 2009;23:2289-300.
 11. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther.* 2010;15:1045-52.
 12. Vingerhoets J, Calvez V, Flandre P, Marcelin AG, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF, et al. Efficacy of etravirine combined with darunavir or other ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-1-infected patients: an observational study using pooled European cohort data. *HIV Med.* 2015;16:297-306.
 13. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:355-65.
 14. 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.
 15. Boffito M, Miralles D, Hill A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and -experienced patients. *HIV Clin Trials.* 2008;9:418-27.
 16. Tashima KT, Mollan KR, Na L, Gandhi RT, Klingman KL, Fichtenbaum CJ, et al. Regimen selection in the OPTIONS trial of HIV salvage therapy: drug resistance, prior therapy, and race-ethnicity determine the degree of regimen complexity. *HIV Clin Trials.* 2015;16:147-56.
 17. Sterrantino G, Zaccarelli M, Di Biagio A, Biondi ML, Antinori A, Penco G. Darunavir-based dual therapy of treatment-experienced HIV-infected patients: analysis from a national multicenter database. *Infection.* 2015;43:339-43.
 18. Gazzola L, Cicconi P, Ripamonti D, Di Filippo E, Gustinetti G, Di Biagio A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir plus etravirine dual regimen in antiretroviral therapy-experienced patients: a multicenter clinical experience. *HIV Clin Trials.* 2014;15:140-50.
 19. Ruane PJ, Brinson C, Ramgopal M, Ryan R, Coate B, Cho M, et al. The Intelence aNd pRezista Once A Day Study (INROADS): a multicentre, single-arm, open-label study of etravirine and darunavir/ritonavir as dual therapy in HIV-1-infected early treatment-experienced subjects. *HIV Med.* 2015;16:288-96.
 20. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1441-9.
 21. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:489-93.
 22. Willig JH, Aban I, Nevin CR, Ye J, Raper JL, McKinnel JA, et al. Darunavir outcomes study: comparative effectiveness of virologic suppression, regimen durability, and discontinuation reasons for three-class experienced patients at 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26:1279-85.