



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Efectividad y seguridad de darunavir a largo plazo

Rafael Rubio\*, Mariano Matarranz, Otilia Bisbal, María de Lagarde y Lourdes Domínguez

Unidad de Infección VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Darunavir  
Terapia antirretroviral  
Inhibidores de la proteasa

Los estudios de cohortes observacionales ofrecen un diseño de investigación complementario al proporcionar información sobre la efectividad comparativa de las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral utilizadas en la práctica clínica. Estos estudios permiten comparaciones de estrategias utilizadas en la vida real que no son evaluadas por los ensayos clínicos.

La efectividad, durabilidad y tolerabilidad de los antirretrovirales sigue siendo poco estudiada en el contexto de la práctica clínica habitual. Darunavir ha demostrado buenos resultados en ensayos clínicos, tanto en pacientes previamente no tratados como en terapia de rescate, pero existen pocos datos de su efectividad, durabilidad y seguridad a largo plazo en la vida real.

Darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r) puede alcanzar una efectividad y seguridad en la práctica clínica similar a la observada en los ensayos clínicos, con una durabilidad de la supresión viral prolongada, tanto como pauta de primera línea como pauta de rescate en pacientes con fracaso virológico. Las discontinuaciones del tratamiento debido a una respuesta virológica insuficiente o por intolerancia son poco frecuentes. El perfil de tolerabilidad de las pautas con DRV/r en la vida real es bueno y similar al descrito en los ensayos clínicos controlados. DRV/r es una opción de tratamiento seguro, tanto en pacientes *naïve* como en aquellos previamente tratados o con fracaso virológico.

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

### Long-term safety and effectiveness of darunavir

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
Darunavir  
Antiretroviral therapy  
Protease inhibitors

Observational cohort studies offer a complementary research design to comparative effectiveness studies of the distinct antiretroviral treatment strategies used in clinical practice. These studies allow comparison of the strategies used in the real world that are not evaluated by clinical trials.

The effectiveness, durability and tolerability of antiretroviral agents continues to be little studied in the setting of routine clinical practice. Darunavir has shown good results in clinical trials, both in treatment-naïve patients and in rescue therapy, but there are few data on its effectiveness, durability and safety in the long term in real-world practice.

In clinical practice, ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) can achieve similar safety and effectiveness to that observed in clinical practice, with prolonged durability of viral suppression, both as first-line therapy and as rescue therapy in patients with virological failure. Treatment discontinuations due to insufficient virological response or intolerance are uncommon. The tolerability profile of regimens with DRV/r in real-world practice is good and is similar to that reported in controlled clinical trials. DRV/r is a safe treatment option, both in treatment-naïve patients and in previously treated patients with virological failure.

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

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafaelrubio@gmail.com (R. Rubio).

## Introducción

Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, que se consideran la metodología *gold standard*, se han diseñado para comparar la eficacia virológica de las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral (TAR). Estos estudios, realizados en un "marco ideal", proporcionan los conocimientos para realizar las recomendaciones de TAR, pero tienen limitaciones<sup>1-3</sup>. Sesgos de selección pueden comprometer la generalización de sus resultados a la población general de los pacientes<sup>4,5</sup>.

Los estudios de cohortes observacionales ofrecen un diseño de investigación complementario al proporcionar información sobre la efectividad comparativa de las diferentes pautas de TAR utilizadas en la práctica clínica. Estos estudios permiten comparaciones de estrategias utilizadas en la vida real que no son evaluadas por los ensayos clínicos. Las razones para modificar o interrumpir el TAR pueden ser diferentes en este contexto en comparación con los ensayos clínicos. Es bien sabido que en los estudios observacionales, a diferencia de los ensayos clínicos, las características de los pacientes entre los distintos grupos de tratamiento son muy diferentes. El potencial de confusión por indicación de los tratamientos puede afectar fuertemente a la fiabilidad de los resultados y a su interpretación<sup>4,6</sup>.

Sin embargo, la efectividad, durabilidad y tolerabilidad de los antirretrovirales (ARV) sigue siendo poco estudiada en el contexto de la práctica clínica habitual. Evaluar la efectividad y seguridad de los ARV es importante para asegurar que los resultados obtenidos de los ensayos clínicos sean generalizables a las poblaciones tratadas en la práctica clínica<sup>7</sup>.

En este artículo revisaremos la efectividad, durabilidad y seguridad de darunavir (DRV) a largo plazo con los datos de la vida real en diferentes estudios de cohortes.

## Efectividad y durabilidad de darunavir en pacientes previamente no tratados

DRV potenciado con ritonavir (DRV/r) se utiliza en el TAR de inicio en 1 dosis al día (1 comprimido de 800 mg/día potenciado con 100 mg de ritonavir o coformulado con 150 mg de COBI). El estudio ARTEMIS<sup>8</sup> comparó DRV/r (800/100 mg 1 dosis al día) frente a lopinavir/r (LPV/r) en 689 pacientes que recibieron además tenofovir y emtricitabina coformulados (TDF/FTC). A las 48 semanas DRV/r fue no inferior a LPV/r. Los pacientes tratados con DRV/r presentaron menos diarrea de grado 2-4 y menores elevaciones de colesterol y triglicéridos que los tratados con LPV/r. A las 96 semanas, DRV/r resultó superior a LPV/r (en el análisis TLOVR, no en el *snapshot*). Un 4% de los pacientes de la rama de DRV/r y un 9% de los de la rama de LPV/r abandonaron el tratamiento asignado.

DRV/r se ha comparado también con atazanavir/ritonavir (ATV/r) y con raltegravir (RAL) (los 3 administrados junto a TDF/FTC) en el estudio ACTG5257, que incluyó 1.809 pacientes<sup>9</sup>. Tras 96 semanas, los 3 regímenes fueron equivalentes en eficacia virológica (DRV/r 85%, ATV/r 87% y RAL 90%), pero tanto en el análisis conjunto de la respuesta virológica y la tolerabilidad como en el análisis *snapshot* DRV/r fue inferior a RAL y superior a ATV/r (DRV/r 73%, ATV/r 63% y RAL 89%).

DRV/r se ha comparado también con dolutegravir en un ensayo clínico de TAR de inicio (FLAMINGO)<sup>10</sup>, en el que se observó una menor eficacia a 48 semanas del DRV/r, hecho motivado fundamentalmente por una mayor tasa de discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco y efectos adversos. Estos datos han contribuido a que las guías de GESIDA<sup>1</sup> consideren la pauta DRV/r o DRV/c (DRV potenciado con COBI) + TDF/FTC como una pauta alternativa en pacientes con infección VIH previamente no tratados.

En un estudio francés<sup>11</sup> se ha estimado la incidencia acumulada de fracaso a los 12 (M12) y 24 meses (M24) para los regímenes de TAR más prescritos en primera línea. Es un análisis retrospectivo de una

base de datos recogida prospectivamente en el que se incluyeron todos los pacientes que iniciaron su primer TAR con los regímenes más prescritos entre el 1 de enero de 2004 y el 30 de junio de 2013 en 12 grandes centros de referencia de infección VIH de Francia. El *endpoint* principal fue el fracaso del tratamiento, definido por cualquier modificación de este por falta de eficacia o tolerabilidad. La comparación entre las diferentes pautas se realizó en M12 y M24.

Se seleccionó a 3.628 pacientes que iniciaron TAR con 5 regímenes diferentes. Se incluyeron 3.128 y 2.690 pacientes en los análisis M12 y M24, respectivamente. Los pacientes recibieron 5 regímenes diferentes: ATV/r con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) (n = 250); ATV/r con TDF/FTC (n = 958); TDF/FTC con efavirenz (EFV) (n = 721); DRV/r con ABC/3TC (n = 340), y DRV/r con TDF/FTC (n = 1.259).

En cuanto a las características basales de los pacientes incluidos en el análisis de M12 y M24 hay que destacar que los pacientes tratados con DRV/r + TDF/FTC tenían carga viral (CV) basal más alta, un recuento de linfocitos CD4 más bajo, mayor frecuencia de sida al inicio del TAR o mayor frecuencia de diagnóstico reciente. El uso de ATV/r fue más frecuente en pacientes que iniciaron el TAR entre los años 2004 y 2008.

Se observó fracaso del tratamiento en el 25 y el 42% a M12 y M24, respectivamente. Los pacientes que recibían DRV/r + TDF/FTC tuvieron una menor probabilidad de fracaso del tratamiento en los meses 12 y 24. Los pacientes que recibían TDF/FTC/EFV tenían una probabilidad significativamente más alta de fracaso de tratamiento en M12 que los que recibían TDF/FTC más DRV/r (referencia), pero no en M24. Los pacientes en los otros 3 grupos tuvieron una tendencia hacia una mayor proporción de fracaso en M12, aunque no fue estadísticamente significativa. En el mes 24, todos los regímenes tenían una efectividad comparable.

Existen pocos estudios que comparen la efectividad y durabilidad de ATV/r y DRV/r en la práctica clínica. Se ha realizado un estudio en pacientes con infección VIH previamente no tratados que participan en la cohorte ICONA<sup>12</sup> en Italia y que iniciaron TAR con DRV/r o ATV/r más 2 análogos de nucleósidos (AN). Se evaluaron varios *endpoints*: fracaso virológico (FV) > 200 copias/ml después de 6 meses de tratamiento, discontinuación de DRV/r o ATV/r por cualquier razón o por intolerancia/toxicidad (según información del médico tratante) y *endpoint* combinado de FV o discontinuación. Se han incluido 894 pacientes que iniciaron TAR con ATV/r + 2 AN y 686 con DRV/r + 2 AN. Los AN más frecuentemente utilizados fueron: TDF/FTC (84%) y ABC/3TC (12%). La mediana de edad fue de 40 años, el 22% fueron mujeres y el 44% se infectaron por vía heterosexual. Los pacientes que tomaron ATV/r tenían una mayor frecuencia de hepatitis B/C (el 2 y el 14% frente al 1 y el 9%; p = 0,001). A los 2 años de tratamiento, el 9,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 7,6-12,0) de los pacientes que comenzaron tratamiento con ATV/r discontinuaron el tratamiento debido a intolerancia/toxicidad, frente al 6,5% en el grupo de DRV/r (IC del 95%, 4,2-8,8; p = 0,04). Tras ajustar por diferentes variables (edad, sexo, país de nacimiento, modo de transmisión, coinfección por virus de la hepatitis, diagnóstico de sida, pareja de AN utilizados, linfocitos CD4 y CV de VIH-1 basales, y año de inicio de TAR), el riesgo relativo debido a toxicidad para ATV/r frente a DRV/r fue 2,01 (IC del 95%, 1,23-3,28; p = 0,005). No hubo diferencias estadísticas significativas para los otros *endpoints* (tabla 1). Los autores concluyen que, aunque no se puede descartar que haya otros factores de confusión, sus resultados parecen ser consistentes con los del ensayo clínico ACTG 5257<sup>9</sup>. Cuando se consideraron todas las causas de discontinuación o cuando se analizó el *endpoint* compuesto de FV o discontinuación, no hubo diferencias entre pautas con ATV/r frente a pautas con DRV/r.

En otro estudio de cohorte, observacional y retrospectivo realizado en Estados Unidos en pacientes asegurados comercialmente o por Medicaid<sup>13</sup>, la incidencia de cambio/discontinuación fue mayor entre los pacientes de Medicaid (que pueden tener escasos recursos económicos) que en los pacientes asegurados comercialmente. No hubo

**Tabla 1**Riesgos relativos (RR) de discontinuación de ATV/r (atazanavir potenciado con ritonavir) y DRV/r (darunavir potenciado con ritonavir)<sup>12</sup>

	RR no ajustado (IC del 95%)	p	RR ajustado (IC del 95%)	p
Todas las causas de discontinuación ATV/r frente a DRV/r	1,18 (0,97-1,43)	0,09	1,16 (0,92-1,47)	0,20
Discontinuación debida a toxicidad ATV/r frente a DRV/r	1,48 (0,98-2,22)	0,06	2,01 (1,23-3,28)	0,005
FV > 200 copias/ml ATV/r frente a DRV/r	3,49 (1,89-6,43)	< 0,001	1,63 (0,75-3,54)	0,22
FV > 200 copias/ml o discontinuación ATV/r frente a DRV/r	1,25 (1,02-1,52)	0,03	1,14 (0,90-1,45)	0,27

FV: fracaso virológico; IC: intervalo de confianza.

**Tabla 2**Incidencia y cociente de riesgo ajustado (*adjusted hazard ratio* [HR]) de cambio/discontinuación entre pacientes con infección VIH que inician un régimen de tratamiento antirretroviral (TAR) basado en atazanavir (ATV) o darunavir (DRV)<sup>13</sup>

	Incidencia de cambio/discontinuación por 100 personas-año (IC del 95%)	Cociente de riesgo (HR) ajustado del cambio/discontinuación ATV frente a DRV (IC del 95%)	Valor de p para cociente de riesgo (HR) ajustado
Pacientes comercialmente asegurados:			
TAR <i>naïve</i>	48,3 (45,3-51,5)	1,119 (0,966-1,295)	0,134
ATV (n = 1.581) DRV (n = 859)	47,1 (42,8-51,8)	Referencia	
Pacientes comercialmente asegurados previamente tratados:			
ATV (n = 1.151)	42,7 (39,5-46,1)	1,091 (0,961-1,238)	0,177
DRV (n = 712)	39,2 (35,3-43,6)	Referencia	
Pacientes asegurados por Medicaid TAR <i>naïve</i> :			
ATV (n = 1.276)	90,0 (84,4-96,1)	1,120 (0,965-1,300)	0,135
DRV (N = 419)	87,3 (77,4-98,5)	Referencia	
Pacientes asegurados por Medicaid previamente tratados:			
ATV (n = 895)	84,9 (78,4-91,8)	0,929 (0,779-1,109)	0,416
DRV (n = 377)	84,2 (74,3-95,5)	Referencia	

IC: intervalo de confianza.

diferencias significativas en la persistencia (tiempo hasta el cambio/discontinuación) del tratamiento con ATV o DRV en pacientes con infección VIH *naïve* o pretratados en el ámbito del mundo real. En la tabla 2 se resumen los principales resultados de este estudio.

En un estudio de la cohorte VIH de Austria<sup>14</sup>, realizado con pacientes que empezaron su primer TAR después de febrero de 2011, se analizaron los factores asociados con la modificación del tratamiento (cambio de fármacos o una interrupción de la pauta) durante más de 8 días. Se incluyeron 965 pacientes que iniciaron TAR (282 con DRV, 161 con ATV, 96 con RAL, 108 con rilpivirina [RPV] y 118 con EFV). De estos pacientes, 322 (33,4%) modificaron su TAR inicial. La probabilidad global de modificar el TAR al año fue del 28,7%, a los 2 años del 40,0% y a los 3 años del 49,8%. Los factores que se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de cambio o interrupción fueron: diagnóstico de sida al inicio y el antecedente de uso de drogas por vía parenteral. En comparación con DRV/r, RPV demostró un riesgo más bajo de interrupción, y ATV/r y "otros fármacos" un mayor riesgo (tabla 3). La disponibilidad de tratamientos más eficaces/convenientes (28,9%) fue la principal razón de discontinuación, especialmente en el grupo de "otros fármacos" (43,5%), RAL (34,6%) y DRV (31,6%). Un deseo no especificado del paciente o médico para modificar la terapia se describió en el 17,4 y el 9,3%, respectivamente. EFV se modificó en el 52,8% debido a la toxicidad del sistema nervioso central y ATV en el 27,8% por toxicidad gastrointestinal, incluyendo hiperbilirrubinemia.

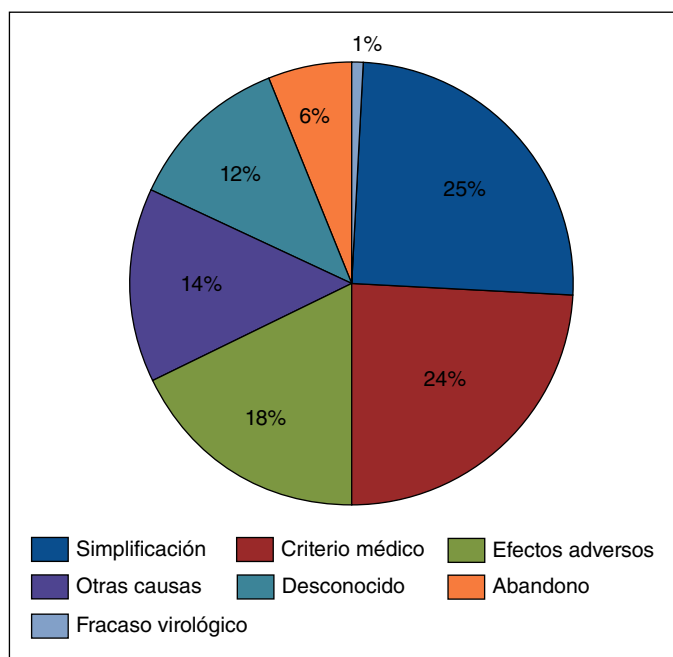
Hay pocos datos sobre la combinación de ABC/3TC + DRV/r y por este motivo no se ha incluido como pauta preferente en las guías de

**Tabla 3**Asociación entre las diferentes características basales y modificación del régimen inicial de tratamiento antirretroviral (TAR): análisis de regresión de Cox, univariante y multivariante<sup>14</sup>

	Regresión de Cox univariante		Regresión de Cox multivariante	
	HR	IC del 95%	HR	IC del 95%
Edad (años)				
< 30	0,98	0,68-1,42	0,98	0,66-1,47
30-50	0,89	0,63-1,26	0,89	0,62-1,27
≥ 50	1	Referencia	1	Referencia
Transmisión VIH				
ADVP varones	1,62	1,14-2,29	1,45	1,02-2,06
ADVP mujeres	0,91	0,46-1,78	0,82	0,41-1,62
Heterosexuales varones	1,01	0,75-1,36	0,89	0,65-1,21
Heterosexuales mujeres	1,28	0,94-1,73	0,98	0,72-1,34
Otros	0,78	0,41-1,48	0,54	0,28-1,04
Homosexuales	1	Referencia	1	Referencia
Fármacos				
RPV	0,15	0,06-0,42	0,16	0,06-0,45
EFV	1,04	0,70-1,54	1,03	0,69-1,54
ATV	1,75	1,27-2,42	1,68	1,21-2,32
RAL	1,2	0,77-1,88	1,09	0,69-1,72
Otros	2,98	2,22-4,01	3,1	2,30-4,18
DRV	1	Referencia	1	Referencia
Sida				
Sí	1,73	1,24-2,40	1,68	1,19-2,37
No	1	Referencia	1	Referencia

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; HR: *hazard ratio*; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina.

TAR<sup>1-3</sup>. En un estudio español<sup>15</sup>, de cohorte, retrospectivo, multicéntrico, se ha incluido a todos los pacientes adultos infectados por el VIH-1 que comenzaron tratamiento con ABC/3TC + DRV/r desde abril de 2008 a diciembre de 2010 y tuvieron seguimiento por lo menos de 1 visita. El *endpoint* primario fue tener la CV de VIH-1 < 40 copias/ml en la semana 48. Se incluyeron 183 pacientes (42 *naïve* y 141 previamente tratados). La mediana de seguimiento fue 26,7 (0,5-58,6) meses. La mediana de linfocitos CD4 basal fue de 246 células/μl en pacientes *naïve* y 393 células/μl en pacientes con experiencia previa de TAR, y la mediana de la CV fue de 4,80 y < 1,59 log copias/ml, respectivamente. A la semana 48, el 81,8% de los pacientes *naïve* y el 84,2% de los pacientes previamente tratados tuvieron una CV < 40 copias/ml, mientras que a las 96 semanas esto ocurrió en el 90,5 y el 92,8%, respectivamente. Globalmente, 86 pacientes (47%) suspendieron la pauta del estudio, en muchos casos posiblemente debido a razones no médicas, tales como cambios de fármacos para reducir costes. Discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos 19 pacientes (10,4%).



**Figura 1.** Motivos de modificación de pauta con DRV/r (darunavir potenciado con ritonavir) en terapia de inicio (cohorte CoRIS).

En un estudio de CoRIS (cohorte nacional española, prospectiva, multicéntrica de sujetos con VIH-1 que inician TAR), se analizaron todos los pacientes incluidos en ella desde el año 2004 hasta octubre de 2011. Se identificó a los sujetos con DRV/r en su pauta de inicio<sup>16</sup>. El objetivo fue describir la incidencia, incidencia acumulada, eficacia y durabilidad del DRV/r en TAR de inicio. De 7.977 sujetos incluidos en CoRIS durante el período analizado, 5.569 iniciaron TAR; de ellos, 348 (6,2%) con DRV/r, con una mediana de seguimiento de 179 días (rango intercuartílico [RIQ], 48-385). El uso de DRV/r en las pautas de inicio aumentó progresivamente durante el período estudiado: 1 paciente (< 0,5%) hasta 2007, 47 (3%) en 2008-2009 y 300 (19%) en 2010-2011. Los pacientes con DRV/r en la pauta de inicio frente a los que iniciaron con otras pautas presentaron mayor edad (> 50 años; el 17 frente al 11%;  $p = 0,001$ ), mayores cifras de linfocitos CD4 (> 350 células/ $\mu$ l; el 27 frente al 22%;  $p = 0,0024$ ) y mayor CV (> 5 log/ml; el 47 frente al 42%;  $p = 0,046$ ). El 98,4% de los sujetos con DRV/r iniciaron TAR con 2 AN como fármacos acompañantes, de ellos 303 (89%) con TDF/FTC. En el momento del análisis, 288 pacientes (83%) se mantenían con DRV/r; estos pacientes presentaron una mediana de durabilidad del tratamiento con DRV/r de 197 días (RIQ, 55-419). Los motivos por los que se modificó la pauta inicial de DRV/r en 87 sujetos fueron: simplificación (25%), criterio médico (24%), efectos adversos (18%), otras causas (14%), desconocido (12%), abandono (6%) y FV (1%) (fig. 1). En 27 de estos 87 pacientes en que se cambió la pauta inicial se mantuvo DRV/r; la mediana de durabilidad de DRV/r en estos sujetos fue de 161 días (RIQ, 47-343). En los 60 sujetos (17%) en que se interrumpió DRV/r, la mediana de tiempo de tratamiento con DRV/r fue de 237 días (RIQ, 67-459). En los pacientes con un período de seguimiento superior a 24 semanas ( $n = 48$ ), el recuento de linfocitos CD4 aumentó una mediana de 203 células/ $\mu$ l (RIQ, 147-336) y en el 87% se alcanzó la indetectabilidad viral. Los datos recogidos en CoRIS muestran que las pautas con DRV/r en tratamiento de inicio constituyen una alternativa duradera y eficaz.

### Efectividad de darunavir en pacientes previamente tratados

DRV/r es el inhibidor de la proteasa (IP)/r de elección en cualquiera de las líneas de rescate. El estudio ODIN<sup>17</sup> demostró que DRV/r 1 dosis diaria (800/100) + 2 ITIAN es no inferior a DRV/r (600/100) 2

dosis diarias en pacientes con FV con más de 50 linfocitos CD4/ $\mu$ l y sin mutaciones de resistencia a DRV. El estudio TITAN<sup>18</sup> demostró que en pacientes con exposición limitada a ARV (experiencia previa a AN, NN [no análogos de nucleósidos] e IP) pero *naïve* a LPV/r, DRV/r 600/100 mg 2 dosis al día es superior a LPV/r, ambos con tratamiento optimizado.

En pacientes con FV avanzado, DRV/r es superior a otros IP/r (estudios POWER<sup>19,20</sup>, TITAN<sup>18</sup>) y debe ser incluido en la mayoría de las pautas de rescate.

Cuando existe alguna mutación mayor de resistencia a DRV, pero el virus es sensible al fármaco, se recomienda utilizar DRV/r 600/100 mg 2 dosis al día. En ausencia de mutaciones de resistencia es suficiente DRV/r 800/100 mg 1 dosis al día<sup>17</sup>.

Aunque DRV/r ha demostrado su eficacia en estos escenarios en ensayos clínicos, la efectividad, la durabilidad y la tolerabilidad de pautas que incluyen este fármaco siguen siendo poco estudiadas en el contexto de la práctica clínica. En este escenario se han publicado estudios observacionales sobre la efectividad de pautas con DRV/r. El estudio TRIO<sup>21</sup>, abierto y no comparativo, evaluó la eficacia y seguridad de DRV/r + ETR + RAL. Se incluyeron pacientes con CV > 1.000 copias/ml e infección por el VIH-1 multirresistente. En la semana 48, 89 pacientes (86%; IC del 95%, 80-93) alcanzaron una CV < 50 copias/ml. En una cohorte española ( $n = 32$ ), el 94% de los pacientes tratados con DRV/r + ETR + RAL alcanzó una CV < 50 copias/ml en la semana 24 de tratamiento<sup>22</sup>.

El Darunavir Outcomes Study (DOS) (cohorte clínica 1917 de la Universidad de Alabama)<sup>23</sup> es un estudio de cohorte prospectivo, en el que se incluyen pacientes que han recibido tratamiento con 3 familias de ARV, que han cambiado su pauta entre el 1 de junio de 2006 y el 30 de abril de 2008. Se incluyeron 108 pacientes, con una edad media de 46 años, el 48% eran blancos, el 80% varones, con una media de exposición previa a ARV de 10,5. Globalmente, el 64% de los pacientes logró una CV < 400 copias/ml a las 48 semanas. Este porcentaje alcanzó el 80% en un subgrupo de 35 pacientes que recibieron de forma simultánea DRV/r más RAL. En un análisis multivariante, el uso de DRV/r (*odds ratio* [OR]: 5,77; IC del 95%, 1,62-20,58) y el uso de RAL (OR: 3,84; IC del 95%, 1,23-11,95) incrementaron las probabilidades de supresión viral a las 48 semanas. El uso de estos fármacos mostró una tendencia hacia una durabilidad más prolongada de la pauta. Globalmente, 26 pacientes (24%) cambiaron o discontinuaron sus pautas en la semana 48: 6 DRV/r (6 de 51, 12%), 14 otros IP (14 de 32, 44%) y 6 pautas sin IP (6 de 25, 24%). Dieciocho de los 26 pacientes (69%) discontinuaron debido a no adherencia o FV: 4 DRV/r, 11 otros IP y 3 pautas sin IP. Cuatro (15%) de los 26 pacientes discontinuaron debido a toxicidad: 2 en pautas con DRV/r (hiperglucemia, exantema) y 2 en pautas con otros IP (náuseas, diarrea). Los restantes 4 pacientes discontinuaron por otras razones. Los resultados de este estudio observacional demuestran, en pacientes que han recibido tratamiento con 3 familias de ARV, una buena efectividad a las 48 semanas de pautas que incluyen DRV/r y RAL, individualmente o juntos, corroborando la eficacia de los ensayos clínicos con estos fármacos<sup>19,20,24</sup>.

En un estudio realizado por la cohorte suiza<sup>25</sup> se evaluó la efectividad, la tolerabilidad y los factores de riesgo de FV de pautas de rescate con DRV/r en pacientes seguidos en la práctica clínica. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes de la cohorte suiza que iniciaron tratamiento con DRV/r, a partir de febrero de 2009, tras tener una CV > 1.000 copias/ml de ARN del VIH-1 previa exposición a IP y NN. Se siguió a los pacientes hasta la semana 72. Se incluyeron 130 pacientes que comenzaron tratamiento con DRV/r, con una mediana de edad de 47 años y una mediana de duración de la infección por VIH de 16 años. Un 82% recibió ARV en forma de monoterapia o doble terapia antes de comenzar el TAR de gran actividad. Durante una mediana de seguimiento de 45 semanas, el 17% de los pacientes dejó de tomar DRV/r después de una mediana de exposición de 20 semanas. En pacientes seguidos más allá de 48 semanas, la tasa de FV a las 48 semanas fue

como máximo del 20%. El FV fue más probable en pacientes que habían fracasado previamente a amprenavir y saquinavir y según se incrementó el número de pautas previas a IP a las que se había fracasado. Este estudio sugiere que, cuando se usa como terapia de rescate, DRV/r puede alcanzar una eficacia y tolerabilidad en la práctica clínica similar a la observada en ensayos clínicos<sup>19,20</sup>.

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en 3 centros en Belo Horizonte (Brasil)<sup>26</sup> evaluó un TAR de rescate basado en DRV/r entre 2008 y 2010 tras un FV. Se incluyeron 108 pacientes, con una mediana de edad de 44,2 años; el 72,2% eran varones. Un 76,9% había tenido sida. Todos los pacientes habían recibido previamente IP, 75% NN y 4,6% enfuvirtida. La mediana de duración del uso de IP fue de 8,9 años y el 90,8% de los pacientes tuvo exposición previa a un IP no potenciado. En el estudio de resistencias genotípicas se observó una mediana de 3 mutaciones primarias a IP y el 10,2% tenía 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a DRV. Se alcanzó un éxito virológico en la semana 48 en el 78,7% de los pacientes (IC del 95%, 69,7-86) y la media de incremento de linfocitos CD4 fue de 131,5 células/ $\mu$ l (IC del 95%, 103,4-159,6). En un análisis de regresión logística, los factores asociados de forma independiente a FV fueron: CV más elevada (riesgo relativo [RR]: 1,04 por 10.000 copias/ml de aumento; IC del 95%, 1,01-1,09) y mayor número de resistencias asociadas a darunavir (RR: 1,23 por cada una; IC del 95%, 0,95-1,48).

En un estudio más reciente realizado en Italia<sup>27</sup> se evalúa la efectividad y durabilidad de DRV/r en pacientes previamente tratados. Se analizaron los datos de 2 cohortes de pacientes con infección VIH-1 previamente tratados con DRV/r recogidos prospectivamente desde junio de 2009 a diciembre de 2012: cohorte 1, datos de pacientes del programa de acceso temprano de DRV/r (estudio TMC114-C226; n = 235 pacientes), y cohorte 2, una cohorte independiente de pacientes con experiencia previa de TAR y DRV/r comercializado (n = 407). La mediana de duración de la exposición a DRV/r durante el estudio fue de 925 días (RIQ, 692-1.006) en la cohorte 1 y 581 días (RIQ, 508-734) en la cohorte 2. De los pacientes que completaron el estudio, el 94 y el 87% tenían una supresión virológica en las cohortes 1 y 2, respectivamente, en la última visita del estudio. La media de linfocitos CD4 mejoró desde el inicio hasta la última visita del estudio en ambas cohortes (cohorte 1: +54 células/ $\mu$ l [IC del 95%, 31-77] y cohorte 2: +59 células/ $\mu$ l [IC del 95%, 44-73]). Las tasas de durabilidad de las pautas con DRV/r fueron altas en ambas cohortes (el 75,3% de los pacientes en la cohorte 1 y el 82,6% en la cohorte 2 mantuvieron el tratamiento hasta la última visita del estudio). Muy pocos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a una respuesta virológica insuficiente (el 3,4% en la cohorte 1 y el 1% en la cohorte 2). Discontinuaron el tratamiento por EA el 1,3% de los pacientes en la cohorte 1 y el 2,2% en la cohorte 2. En pacientes ya tratados con DRV/r, el TAR basado en pautas con DRV/r tiene una alta efectividad y una larga durabilidad de la supresión viral, baja proporción de fracaso en la respuesta virológica, bajas tasas de discontinuación y buena tolerabilidad. Estos datos confirman que DRV/r puede ser una opción de tratamiento eficaz en pacientes previamente tratados.

En un estudio de cohorte, retrospectivo, realizado en México<sup>28</sup>, se ha evaluado la eficacia del tratamiento de DRV/r más un régimen optimizado en 120 pacientes mayores de 16 años con infección VIH-1 previamente tratados y con FV. La efectividad se evaluó como el porcentaje de pacientes con una CV indetectable de VIH-1 (< 50 y < 200 copias/ml) después de 48 semanas. Asimismo se evaluaron los factores de riesgo asociados con el fracaso del tratamiento. De los 120 pacientes, el 83% fueron varones con una edad media de 45 años (RIQ, 40-51). Habían recibido previamente TAR una mediana de 13 años (RIQ, 9-17), con una mediana de 6 pautas previas (RIQ, 4-7). Todos habían tomado anteriormente IP. A las 48 semanas tras el inicio del tratamiento de DRV/r más una terapia optimizada, el 82% de los pacientes (IC del 95%, 74-88) tenía una CV ARN VIH-1 < 200 copias/ml y el 69% (IC del 95%, 60-76) tenía < 50 copias/ml. El recuento de linfocitos CD4 aumentó 378 células/ $\mu$ l (RIQ, 252-559; p < 0,001).

Los factores de riesgo asociados con la respuesta al tratamiento (CV < 50 copias/ml) fueron edad > 40 años (OR: 0,15; IC del 95%, 0,10-0,78; p = 0,015), uso de RAL en el régimen (OR: 0,37; IC del 95%, 0,10-0,97; p = 0,046) y linfocitos CD4 basales < 200 células/ $\mu$ l (OR: 2,79; IC del 95%, 1,11-6,97; p = 0,028). Respecto a la seguridad metabólica se observó un aumento de los valores de colesterol total después de iniciar el nuevo régimen, pero no de los triglicéridos. Los resultados de efectividad de este estudio son mejores que los de algunos ensayos clínicos<sup>19</sup>, pero similares a los de los estudios TITAN<sup>18</sup> y ODIN<sup>17</sup> a las 48 semanas y algunos estudios observacionales<sup>29,30</sup>.

### Seguridad de darunavir potenciado con ritonavir

En un estudio observacional, de un único brazo, realizado en Italia<sup>31</sup>, con pacientes infectados por el VIH-1 tratados con pautas de DRV/r en la práctica clínica habitual, se ha evaluado la efectividad y seguridad de estas.

Los datos fueron analizados de 4 cohortes de pacientes tratados con DRV/r en la vida real: TAR-*naïve*-DRV-*naïve* (cohorte 1); experiencia previa con TAR-DRV-*naïve* (cohorte 2), y 2 cohortes de pacientes previamente tratados y que habían recibido DRV/r (cohortes 3 y 4). El objetivo de este estudio fue examinar los datos de seguridad obtenidos en estas 4 cohortes de pacientes incluidos desde junio de 2009 a noviembre de 2011 y observados hasta diciembre de 2012 o hasta la discontinuación de DRV/r.

Se analizaron datos sobre seguridad de 875 pacientes. El tratamiento basado en DRV/r fue bien tolerado: un 36,2% de los pacientes presentó  $\geq 1$  evento adverso (EA) y hubo muy pocas interrupciones por EA relacionados con el fármaco del estudio (3,0%). Los EA más frecuentes fueron diarrea (2,7%), disminución de la densidad mineral ósea (2,6%) e hipercolesterolemia (2,1%) (tabla 4). Los valores de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) se mantuvieron estables desde el inicio hasta la última visita del estudio en pacientes previamente tratados con DRV/r y disminuyeron en pacientes *naïve* a DRV/r. Las concentraciones de glucosa en sangre se mantuvieron estables en todas las cohortes. Las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol se mantuvieron estables en pacientes previamente tratados con DRV/r, pero aumentadas en pacientes *naïve*.

Los autores de este estudio concluyen que en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con DRV/r en la vida real, el perfil de tolerabilidad fue favorable y similar a (o mejor que) los ensayos clínicos controlados. Estos datos confirman que DRV/r es una opción de tratamiento seguro, tanto en pacientes *naïve* como en aquellos con experiencia previa con DRV/r.

### Puntos clave

- DRV/r puede alcanzar una efectividad y seguridad en la práctica clínica similar a la observada en los ensayos clínicos, con una durabilidad de la supresión viral prolongada, tanto como pauta de primera línea como pauta de rescate en pacientes con FV.
- Las discontinuaciones del tratamiento debidas a una respuesta virológica insuficiente o por intolerancia son poco frecuentes.
- El perfil de tolerabilidad de las pautas con DRV/r en la vida real es bueno y similar al descrito en los ensayos clínicos controlados.
- DRV/r es una opción de tratamiento seguro, tanto en pacientes *naïve* como en los previamente tratados o con FV.

### Conflicto de intereses

R.R. ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Janssen, y ha recibido



**Tabla 4**Efectos adversos (EA) en pautas con DRV/r (darunavir potenciado con ritonavir)<sup>31</sup>

EA	Todos los pacientes (n = 875), n (%)	Cohorte 1 (n = 117), n (%)	Cohorte 2 (n = 116), n (%)	Cohorte 3 (n = 235), n (%)	Cohorte 4 (n = 407), n (%)
Uno o más EA	317 (36,2)	47 (40,2)	54 (46,6)	107 (45,5)	108 (26,5)
Uno o más EA relacionados con el fármaco	39 (4,5)	12 (10,3)	8 (6,9)	9 (3,8)	10 (2,5)
Uno o más EA graves	105 (12,0)	19 (16,2)	16 (13,8)	26 (11,1)	43 (10,6)
Muerte	26 (3,0)	3 (2,6)	4 (3,4)	10 (4,3)	9 (2,2)
Suspensión de DRV por EA	26 (3,0)	8 (6,8)	6 (5,2)	3 (1,3)	9 (2,2)
Exantema	10 (1,1)	4 (3,4)	4 (3,4)	2 (0,9)	0
Diarrea	24 (2,7)	3 (2,6)	4 (3,4)	8 (3,4)	9 (2,2)
Hipertensión	15 (1,7)	1 (0,9)	2 (1,7)	10 (4,3)	2 (0,5)
Elevación de enzimas hepáticas	10 (1,1)	4 (3,4)	1 (0,9)	3 (1,3)	2 (0,5)
Hipercolesterolemia	18 (2,1)	2 (1,7)	2 (1,7)	8 (3,4)	6 (1,5)
Hipertrigliceridemia	15 (1,7)	1 (0,9)	3 (2,5)	6 (2,6)	5 (1,2)
Hiperlipidemia	11 (1,3)	5 (4,3)	3 (2,5)	2 (0,9)	3 (0,7)
Reducción de la densidad mineral ósea	23 (2,6)	1 (0,9)	3 (2,6)	10 (4,3)	9 (2,2)
Fiebre	14 (1,6)	6 (5,1)	0	5 (2,1)	3 (0,7)

Cohorte 1: tratamiento antirretroviral-naïve-DRV-naïve.

Cohorte 2: experiencia previa con tratamiento antirretroviral-DRV-naïve.

Cohorte 3 y 4: 2 cohortes de pacientes previamente tratados y que habían recibido DRV/r.

compensación económica por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Roche y ViiV Healthcare.

M.M. ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios AbbVie, ha recibido compensación económica por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb y Merck, y en cursos de formación de AbbVie y Gilead.

O.B. ha recibido compensación económica por charlas de AbbVie y Merck, y en cursos de formación de AbbVie y Gilead.

M. de L. ha recibido compensación económica por charlas de AbbVie, BMS, Merck y Gilead, y en cursos de formación de AbbVie y Janssen.

L.D. declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [consultado 19-1-2006]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/borrador/gesida-guiasclinicas-2016-br-TAR.pdf>
- Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [consultado 19-1-2006]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
- European AIDS Clinical Society. Guidelines, version 8.0. Octubre 2015 [consultado 19-1-2006]. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html>
- D'Agostino RB Jr, D'Agostino RB Sr. Estimating treatment effects using observational data. *JAMA*. 2007;297:314-16.
- Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med*. 2000;342:1907-9.
- Wood E, Hogg RS, Heath KV, De la Rosa R, Lee N, Yip B, et al. Provider bias in the selection of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy and HIV treatment outcomes in observational studies. *AIDS*. 2003;17:2629-34.
- Routman JS, Willig JH, Westfall AO, Abrams SR, Varshney M, Adusumilli S, et al. Comparative efficacy versus effectiveness of initial antiretroviral therapy in clinical trials versus routine care. *Clin Infect Dis*. 2010;50:574-84.
- Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoeckl A, Supparatpinoy K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013;14:49-59.
- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. 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.
- Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383:2222-31.
- Cuzin L, Pugliese P, Allavena C, Katlama C, Cotte L, Cheret A, et al. Comparative effectiveness of first antiretroviral regimens in clinical practice using a causal approach. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1668.
- Cozzi-Lepri A, Antinori A, Bonora S, Cingolani A, Cassola G, Angarano G, et al. An observational comparison of first-line combination antiretroviral treatment (cART) with 2NRTI and ATV/r or DRV/r in HIV-infected patients in Italy. *HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. Abstract P239. J Int AIDS Soc*. 2014;17 Suppl 3:19771.
- Farr AM, Johnston SS, Ritchings C, Brouillette M, Rosenblatt L. No difference in persistence to treatment with atazanavir or darunavir in HIV patients in a real-world setting. *HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. Abstract P006. J Int AIDS Soc*. 2014;17 Suppl 3:19538.
- Rappold M, Rieger A, Steuer A, Geit M, Sarcelletti M, Haas B, et al. Treatment modification in HIV-Infected individuals starting antiretroviral therapy between 2011 and 2014. *HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. Abstract P236. J Int AIDS Soc*. 2014;17 Suppl 3:19768.
- Podzamczar D, Imaz A, Pérez I, Viciano P, Valencia E, Curto J, et al. Abacavir/lamivudine plus darunavir/ritonavir in routine clinical practice: a multicentre experience in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2536-40.
- Serrano-Villar S, Sobrino-Vegas P, Viciano P, Berenguer J, Segura F, Rodríguez P, et al. Durabilidad del tratamiento de inicio con darunavir/ritonavir (DRV/r) en sujetos con VIH en CoRIS. XVII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Zaragoza; 29-31 Mayo 2013. Abstract 292.
- 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.
- Madruza 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.
- 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.
- Arasteh K, Yeni P, Pozniak 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.
- Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus efavirenz 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.
- Imaz A, Del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falco V, et al. Raltegravir, efavirenz, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:382-6.
- 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.
24. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al; BENCHMRK Study Teams. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:339-54.
  25. Young J, Scherrer AU, Günthard HF, Opravil M, Yerly S, Böni J, et al. Efficacy, tolerability and risk factors for virological failure of darunavir-based therapy for treatment-experienced HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2011;12:299-307.
  26. Ribeiro KM, Biscione FM, Westin MR, Machado DP, Greco DB, Tupinambás U. Virologic and immunologic effectiveness of darunavir-based salvage therapy in HIV-1-infected adults in a Brazilian clinical practice setting: results of a multicenter and retrospective cohort study. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:1-7.
  27. Antinori A, Galli M, Gianotti N, Mussini C, Quirino T, Sterrantino K, et al. Effectiveness and durability of darunavir/ritonavir (DRV/r) in DRV/r-experienced HIV-1-infected patients in routine clinical practice. HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. Abstract P254. *J Int AIDS Soc*. 2014;17 Suppl 3:19786.
  28. Mata-Marín JA, Huerta-García G, Domínguez-Hermosillo JC, Chávez-García M, Banda-Lara MI, Núñez-Rodríguez N, et al. Effectiveness and risk factors for virological outcome of darunavir-based therapy for treatment-experienced HIV-infected patients. *AIDS Res Ther*. 2015;12:31.
  29. Biscione FM, Westin MR, Ribeiro KM, Estevam DL, Cardoso SW, Tenore SB, et al. Virologic and immunologic effectiveness at 48 weeks of darunavir- ritonavir-based regimens in treatment-experienced persons living with HIV-1 infection in clinical practice: a multicenter Brazilian cohort. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014;13:63.
  30. Delaugerre C, Buyck JF, Peytavin G, Viard JP, Chaix ML, Zucman D, et al. Factors predictive of successful darunavir/ritonavir-based therapy in highly antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients (the DARWEST study). *J Clin Virol*. 2010;47:248.
  31. Antinori A, Borderi M, Cauda R, Bini T, Chirianni A, Squillace N, et al. Safety of darunavir/ritonavir (DRV/r) in HIV-1-infected DRV/r-experienced and -naïve patients: analysis of data in the real-world setting in Italy. HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. Abstract P041. *J Int AIDS Soc*. 2014;17 Suppl 3:19573.