



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Introducción. Darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida coformulados en el tratamiento de la infección por el VIH

Esteban Martínez^{a,#} y Federico Pulido^b

^aUnidad de VIH, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Institut d'Investigacions Biomèdiques Pi i Sunyer, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^bUnidad de VIH, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Symtuza[®] (DRV/c/FTC/TAF)*, la combinación para el tratamiento de la infección por el VIH de darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida en un único comprimido al día, está disponible en España desde mediados de 2018. A los nuevos aspectos derivados de la coformulación, se unen características positivas de cada uno de los fármacos que convierten a Symtuza[®] en un tratamiento singular que, sin ninguna duda, desempeñará un papel relevante en el arsenal terapéutico antirretroviral en los próximos años.

Darunavir es el inhibidor de la proteasa recomendado en la actualidad^{1,2}. Los primeros inhibidores de la proteasa sentaron las bases del tratamiento antirretroviral triple que ha perdurado como tratamiento de referencia desde hace años hasta ahora. La toxicidad y la incomodidad de los primeros inhibidores de la proteasa fue refinándose y corrigiéndose con modificaciones en la formulación, uso de potenciadores y desarrollo de nuevos miembros de la familia mejor tolerados y más cómodos. Darunavir representa el último paso en el largo camino histórico de la familia de inhibidores de la proteasa. Cuando apareció, revolucionó el tratamiento de rescate^{3,4}, pero pronto pasó a ocupar un puesto preeminente en el tratamiento de inicio⁵. Darunavir ha sido muy versátil a lo largo de su historia. Se ha utilizado 2 veces al día para el rescate^{3,4} y una vez al día para el resto de los tratamientos^{5,6}. Se ha potenciado con ritonavir inicialmente y con cobicistat posteriormente. Se ha usado como monoterapia^{7,8}; biterapia, sobre todo, con lamivudina⁹, pero también con otros fármacos de las distintas familias de antirretrovirales¹⁰; terapia triple estándar, e incluso terapia con más de 3 fármacos, generalmente para el rescate¹¹. Se ha formulado solo, pero más tarde con cobicistat y finalmente con cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida. No existe ningún otro antirretroviral que haya sido tan versátil. Darunavir tiene una alta barrera genética y en este aspecto no es superado tampoco por ningún otro antirretroviral disponible.

El cambio a cobicistat, como potenciador, ha permitido disponer de coformulaciones de darunavir y prescindir del uso de ritonavir. La potenciación con ritonavir era un importante factor de riesgo para la hipertrigliceridemia, así como para la toxicidad renal y ósea del tenofovir cuando se administraba como tenofovir disoproxil fumarato; el riesgo del cobicistat es menor que el del ritonavir y prácticamente no existe riesgo cuando se usa tenofovir alafenamida en lugar de te-

nofovir disoproxil fumarato. Todos estos datos están justificados por los excelentes resultados de eficacia y seguridad que ha presentado darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida como tratamiento de inicio (estudio AMBER)¹² o como pauta de simplificación en pacientes tratados con pautas multipastilla de inhibidores de la proteasa (estudio EMERALD)¹³. En la época actual, en que los inhibidores de la integrasa son las pautas de inicio más recomendadas universalmente por su alta tasa de supresión virológica y por la escasa tasa de interrupciones por efectos adversos, cabe destacar que los datos de eficacia y de tolerabilidad de darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes no tratados previamente, en el estudio AMBER, son similares a los reportados en los estudios respectivos con los inhibidores de la integrasa disponibles.

En este número monográfico de la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, varios expertos revisan la información disponible sobre darunavir y, más concretamente, sobre la combinación de darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida (Symtuza[®]) de forma exhaustiva y actualizada, y nos sugieren los beneficios que esta pauta aportaría a los pacientes que más se podrían beneficiar de ella. Les invitamos a una lectura gratamente amena y tremendamente informativa. Esperamos que la disfruten y les sea de utilidad.

Conflicto de intereses

El autor Federico Pulido ha recibido honorarios por asesoría científica y conferencias de Gilead, Janssen, MSD y ViiV Healthcare.

El autor Esteban Martínez ha recibido becas para proyectos de investigación financiadas por MSD y ViiV Healthcare, y honorarios por asesoría científica y conferencias de Gilead, Janssen, MSD y ViiV Healthcare.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida coformulados en el tratamiento de la infección por el VIH», que ha sido patrocinado por Janssen.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estebanm@clinic.cat (E. Martínez).

*Symtuza es la combinación de darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

Bibliografía

1. AIDS Study Group GeSIDA of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the National AIDS Plan. Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 May 11. pii: S0213-005X(18)30075-2. doi: 10.1016/j.eimc.2018.02.010.
2. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Treatment and prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2018; 320:379-96.
3. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al; POWER 1 and 2 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.
4. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al; DUET-1 study group. 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. 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-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22:1389-97.
6. 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.
7. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The Monet trial: Darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS.* 2010;24:223-30.
8. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: A randomized open-label, noninferiority trial, MO-NOI-ANRS 136. *AIDS.* 2010;24:2365-74.
9. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al; DUAL-GESIDA-8014-RIS-EST45 Study Group. Dual Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis.* 2017;65:2112-8.
10. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir – emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384:1942-51.
11. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, Wilkin T, Cheng A, Yan M, et al. A Randomized, Open-Label Trial to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Darunavir in Treatment-Experienced HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74:193-200.
12. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negrodo E, Antinori A, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment naive HIV-1 patients. *AIDS.* 2018;32:1431-42.
13. Orkin C, Molina JM, Negrodo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018;5:e23-e34.