

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Desarrollo de darunavir en todo el espectro de la infección por el VIH

Josep M. Llibre

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Fundación Lucha contra el Sida, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Darunavir
Inhibidores de la proteasa
Barrera genética frente a la resistencia
Resistencia del VIH-1
Tratamiento antirretroviral

Darunavir es el inhibidor de la proteasa de referencia en el tratamiento antirretroviral. Dispone de un desarrollo completo con datos de ensayos clínicos de distribución aleatoria a lo largo de todo el espectro de la infección por el VIH, con 2 dosificaciones distintas e indicaciones claras de cuándo debe usarse cada una de ellas. Se ha estudiado en monoterapia, biterapia y triterapia. Asimismo, se puede administrar potenciado con ritonavir o cobicistat. Los datos indican que es el antirretroviral con mayor barrera frente al desarrollo de resistencias y que se mantiene más tiempo unido a su receptor de actuación (proteasa), con el tiempo de disociación más prolongado. Su limitado impacto sobre las mutaciones seleccionadas en la proteasa por otros inhibidores y su elevada barrera frente a la resistencia han motivado que su extenso uso comercial se haya asociado con una reducción progresiva de las mutaciones circulantes en la proteasa con impacto frente a su actividad. 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.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Development of darunavir over the entire spectrum of HIV infection

ABSTRACT

Keywords:

Darunavir
Protease inhibitors
Genetic barrier to resistance
HIV-1 resistance
Antiretroviral treatment

Darunavir is the gold standard protease inhibitor in antiretroviral treatment. It has undergone complete development through randomised clinical trials throughout the entire spectrum of HIV infection, with 2 different dosages and clear indications of when to use each one of them. It has been studied in mono, dual and triple therapy. It can also be administered boosted with either ritonavir or cobicistat. The data indicate that it is the antiretroviral with the greatest barrier against resistance development and that it is the drug with the longest residence time bound to its receptor (protease), thus having the longest dissociation time. Its limited impact on selected mutations in the protease by other inhibitors and its high barrier against resistance have resulted in its widespread commercial use being associated with a steady decrease in the mutations circulating in the protease having an impact on its activity. Supplement information: This article is part of a supplement entitled "Co-formulated cobicistat-boosted darunavir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide for the treatment of HIV infection", which is sponsored by Janssen.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Darunavir es un antirretroviral del cual se dispone de ensayos clínicos de distribución aleatoria en todo el espectro de la infección por el VIH, con datos en tratamiento triple y biterapia de inicio, de simplificación (en monoterapia, biterapia y triterapia), en rescate precoz (con resistencia limitada) y en rescate avanzado en individuos con multi-resistencia. Además, se han desarrollado y autorizado 2 dosificaciones distintas de darunavir potenciado con ritonavir (QD 800/100 mg y BID 600/100 mg), con claras indicaciones respecto a cuándo debe usarse cada una de ellas, para maximizar la relación entre eficacia y seguridad¹. Recientemente se ha aprobado la coformulación con cobicistat, emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF), la única en pastilla única diaria que incluye un inhibidor de la proteasa (IP).

Las agencias reguladoras concedieron a darunavir una aprobación acelerada de acuerdo con los datos del estudio en fase 2b de rescate POWER^{2,3} al no existir alternativas válidas para el tratamiento de individuos con infección por el VIH y resistencia a 3 familias (inhibidores de la proteasa [IP], inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa [NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*] e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa [NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*]) en ese momento.

Desarrollo clínico de darunavir

El desarrollo clínico de darunavir se ha completado con ensayos clínicos de distribución aleatoria y datos en cohortes y vida real en todos los escenarios de la infección por el VIH. Por razones de extensión solo se analizarán los ensayos clínicos. Los datos de eficacia se consideran a 48 semanas, con el porcentaje de individuos con carga viral (CV) plasmática inferior a 50 copias/ml y por análisis por intención de tratar, incluyendo a todos los individuos de distribución aleatoria.

Tratamiento de inicio

Darunavir/ritonavir se ha comparado en ensayos clínicos de distribución aleatoria con lopinavir/ritonavir (estudio ARTEMIS; eficacia a las 48 semanas [< 50 copias/ml] darunavir frente a comparador: el 84 frente al 78%, respectivamente), atazanavir/ritonavir y raltegravir (ACTG 5257; eficacia a las 96 semanas: el 89,4% de darunavir frente al 93,9 y el 88,3%, respectivamente), atazanavir/ritonavir (ATADAR; eficacia a las 96 semanas: el 85 frente al 79%), dolutegravir (FLAMINGO; eficacia a las 48 semanas: el 83% de darunavir frente al 90% de dolutegravir) y doravirina (DRIVE FORWARD; eficacia a las 48 semanas: el 80% de darunavir frente al 84% de doravirina)⁴⁻⁸. Globalmente, darunavir/ritonavir se ha mostrado superior a lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir, es no inferior a doravirina y es inferior a dolutegravir y raltegravir. La diferencia respecto a dolutegravir se debió a la mayor tasa de interrupciones por efectos adversos o razones administrativas con darunavir/ritonavir⁵. El fracaso virológico confirmado fue $< 1\%$ en ambas ramas y en ningún caso se seleccionó resistencia.

Asimismo, se ha comparado darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) con la coformulación darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (DRV/c/FTC/TAF) y no se han mostrado inferiores (eficacia a las 48 semanas: el 88,4 frente al 91,4%, respectivamente), con ventajas importantes en seguridad ósea y tubular renal asociadas con TAF coformulado con darunavir/cobicistat⁹.

En triterapia de inicio asociada con 2 NRTI, darunavir no se ha asociado nunca con desarrollo de resistencias en la proteasa y son muy infrecuentes las resistencias frente a los NRTI acompañantes. De hecho, un metaanálisis de todos los ensayos clínicos de distribución aleatoria que han usado la dosis QD de darunavir/ritonavir (800/100 mg) confirma que la selección de resistencia en la proteasa es excepcional ($< 0,1\%$) a pesar de incluir estudios de rescate precoz y de monoterapia en simplificación¹⁰. Solo uno de 1.686 individuos, incluido en el estudio ODIN, presentó una mutación en la proteasa, probablemente seleccionada anteriormente por lopinavir/ritonavir.

En biterapia, darunavir/ritonavir/lamivudina (coformulación genérica) se ha demostrado que es no inferior a darunavir/ritonavir + lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato (3TC/TDF) en el estudio ANDES, en que ha conseguido tasas muy elevadas de respuesta virológica (el 93 frente al 94%, respectivamente), una respuesta similar en individuos con CV > 100.000 copias/ml y sin selección de resistencias¹¹.

Finalmente, el ensayo clínico DIAMOND en fase 3 ha demostrado que la coformulación darunavir/cobicistat/FTC/TAF utilizada como estrategia de terapia antirretroviral (TAR) de inicio inmediato sin disponer de datos de los análisis basales de *screening (test & treat)* es factible y se asocia con elevadas tasas de supresión virológica a las 24 semanas (el 81% en resumen de la Food and Drug Administration [FDA] y el 90% en tratamiento observado)¹².

Otras estrategias en pacientes que no han recibido este tratamiento previamente han incluido darunavir/ritonavir en estudios que comparaban los fármacos acompañantes. Aunque por limitación de la extensión no se analizarán en esta revisión, debemos citar el mayor de ellos, el estudio NEAT 001, que confirmó la eficacia de darunavir/ritonavir + TDF/FTC en tratamiento de inicio, que fue superior a darunavir/ritonavir + raltegravir en individuos con CD4 < 200 células, con mejores tasas de respuesta en individuos con CV > 100.000 copias/ml y sin selección de resistencia en el fracaso en 404 individuos (a diferencia de la rama comparadora con raltegravir)¹³.

Tratamiento de rescate

Darunavir recibió la aprobación acelerada por parte de las agencias reguladoras de acuerdo con los estudios en fase 2b POWER 1 y 2². Se trata de 2 ensayos clínicos de superioridad frente a placebo en individuos con fracaso virológico con un régimen que incluyera un IP y con, al menos, una mutación primaria en la proteasa, los cuales hubieran sido tratados con anterioridad con NRTI y NNRTI. Los individuos incluidos presentaban multiresistencia y opciones limitadas de conseguir la supresión virológica. La eficacia a 48 semanas de darunavir fue del 45 frente al 10% en la rama placebo y fue superior a la rama comparadora en todos los parámetros de eficacia (incluyendo caída de la carga viral plasmática y aumento de las células CD4+). La dosis seleccionada de darunavir/ritonavir en los estudios POWER (búsqueda de dosis, fase 2b) para rescate fue 600/100 mg 2 veces al día aunque solo 120 individuos fueron tratados con esta dosis. Las agencias reguladoras solicitaron un nuevo estudio con, al menos, 200 individuos adicionales para confirmar la eficacia/seguridad de esta dosificación. Este estudio de rama única fue el POWER 3, que incluyó a 327 pacientes, y confirmó en el mismo escenario una eficacia del 40% a las 24 semanas¹⁴.

Con la aparición de la etravirina, los estudios DUET 1 y 2 en un escenario similar de fracaso virológico avanzado con multiresistencia demostraron que la etravirina era superior a placebo en todos los parámetros de eficacia¹⁵⁻¹⁷. Todos los individuos del estudio (en ambas ramas) recibieron darunavir/ritonavir (600/100 mg 2 veces al día) y se confirmaron la eficacia y seguridad del fármaco, y se contribuyó a establecer el listado de mutaciones que impactan en darunavir¹⁸.

En un escenario de rescate más precoz, el estudio TITAN reclutó a individuos en fracaso virológico que no hubieran sido tratados con lopinavir/ritonavir¹⁹. Darunavir/ritonavir (600/100 mg 2 veces al día) fue superior a lopinavir/ritonavir, con tasas de eficacia a 48 semanas del 71 frente al 60%, respectivamente. Asimismo, la selección de resistencia en la proteasa y frente a los NRTI acompañantes fue considerablemente menor con darunavir/ritonavir. Fue definitivo el hallazgo de que, incluso en individuos con sensibilidad fenotípica a lopinavir/ritonavir (*fold change* ≤ 10), las tasas de respuesta fueran superiores con darunavir/ritonavir. De acuerdo con estos datos, darunavir/ritonavir se ha establecido como el IP de referencia en cualquier tratamiento de rescate y se ha incluido en el régimen optimi-

zado acompañante en todos los estudios posteriores de rescate para el registro de nuevos fármacos²⁰.

El estudio de rescate TRIO demostró por primera vez que en individuos multitratados con extensa resistencia antirretroviral podían obtenerse tasas de respuesta similares a las de individuos en tratamiento de inicio sin resistencia transmitida. Cuando se administraba la combinación darunavir/ritonavir (600/100 mg 2 veces al día) + etravirina + raltegravir junto con un tratamiento optimizado (que incluía solo NRTI o enfuvirtida en ese momento), la tasa de eficacia (< 50 copias/ml) a 48 semanas fue del 86%²¹.

En el escenario de rescate precoz con resistencia más limitada, el estudio ODIN ha demostrado que la pauta 800/100 mg cada día de darunavir/ritonavir es no inferior a la pauta 600/100 mg 2 veces al día (tasas de eficacia a 48 semanas del 72,1 frente al 70,9%, respectivamente), ambas administradas con ≥ 2 NRTI en individuos sin mutaciones de resistencia a darunavir y con un recuento de linfocitos CD4+ superior a 50 células²². Por tanto, en el tratamiento de rescate en individuos que no presenten ninguna de las 11 mutaciones que afectan a la actividad de darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V y L89V) es suficiente con la dosificación diaria¹⁸.

Tratamiento de simplificación

En tratamiento antirretroviral de simplificación o *switch*, darunavir dispone de datos de ensayos clínicos en monoterapia, biterapia y triterapia, así como en reducción de dosis de darunavir.

Los IP fueron los primeros antirretrovirales en ser evaluados en monoterapia. Los ensayos MONET y MONOI demostraron que era posible mantener la supresión virológica con un solo fármaco en individuos tratados con un régimen triple y con supresión virológica. En el estudio europeo MONET, el cambio a monoterapia con darunavir/ritonavir (800/100 mg cada día) resultó no ser inferior respecto al cambio a darunavir/ritonavir + 2 NRTI (tasas de eficacia a 48 semanas del 84,3 frente al 85,3%)²³. Ningún individuo desarrolló resistencia a darunavir en el fracaso tras 3 años de seguimiento (en un solo individuo se aisló la mutación L33F y se mantuvo fenotípicamente sensible a darunavir) ni tampoco complicaciones en el sistema nervioso central o deterioro neurocognitivo debido a la monoterapia²⁴⁻²⁶. Tampoco se observaron diferencias en los niveles de marcadores inflamatorios en los individuos tratados con monoterapia (interleucina 6 o proteína C reactiva)²⁷.

El estudio francés MONOI-ANRS 136 utilizó la dosis de 600/100 mg 2 veces al día de darunavir/ritonavir y no consiguió demostrar la no inferioridad de darunavir/ritonavir administrado en monoterapia frente a 2 NRTI, con tasas de eficacia (< 50 copias/ml) a 48 semanas del 87,5 frente al 92%, respectivamente²⁸. Tampoco ningún individuo en monoterapia manifestó resistencia.

La estrategia de monoterapia con darunavir fue muy rentable y fue ampliamente utilizada y favorecida como ahorro de costes en algunas guías europeas (aunque no norteamericanas) de tratamiento antirretroviral²⁹. Posteriormente, otros estudios han demostrado mayores tasas de fracaso virológico con monoterapia con darunavir/ritonavir (PIVOT) e inferioridad de la monoterapia frente a tratamiento triple (PROTEA), y han aparecido casos aislados de afectación del sistema nervioso central (más frecuentemente con monoterapia con lopinavir/ritonavir) que han sugerido (con datos contradictorios) que la supresión virológica en este reservorio podría ser subóptima con monoterapia. Por todo ello, junto con la aparición de datos con biterapia con 3TC, actualmente ya no es una estrategia preferente³⁰⁻³³.

Los ensayos clínicos y cohortes de monoterapia con dolutegravir han aportado el primer punto diferencial relevante sobre la barrera frente al desarrollo de resistencia entre dolutegravir y darunavir/ritonavir. A diferencia de darunavir/ritonavir, la monoterapia con dolutegravir, incluso en individuos en supresión virológica y no tratados previamente con inhibidores de la integrasa, se asocia con

elevadas tasas de fracaso virológico confirmado (9%) y desarrollo de resistencia de alto grado con aparición directa de mutaciones de alto impacto sobre dolutegravir (N155H, G140X y Q148X)^{34,35}. Estas mutaciones o vías de desarrollo de resistencia en la integrasa no se habían observado nunca con anterioridad en triterapia con dolutegravir + 2 NRTI en pacientes sin tratamiento previo o en simplificación. Por ello está formalmente contraindicada la monoterapia con dolutegravir.

El estudio DUAL ha demostrado que en individuos con supresión virológica en triterapia con darunavir/ritonavir + 2 NRTI el cambio a biterapia con darunavir/ritonavir + 3TC es no inferior en el mantenimiento de la supresión virológica respecto al tratamiento triple (eficacia a 48 semanas del 88,9 frente al 92,7%, respectivamente)³⁶. Asimismo, un metaanálisis de ensayos clínicos de distribución aleatoria con biterapia con un IP + 3TC ha demostrado que esta estrategia es no inferior a la triterapia, incluso aplicando el nuevo margen de la Food and Drug Administration (FDA) de no inferioridad del 4% sobre la tasa de individuos con fracaso virológico, lo que aporta robustez a los datos de eficacia de esta estrategia³⁷.

Dos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de una reducción de dosis de darunavir en simplificación. Moltó et al demostraron que en individuos en supresión virológica con triterapia con darunavir/ritonavir (800/100 mg cada día) + 2 NRTI, la reducción de dosis a 600/100 mg cada día en triterapia tenía una eficacia similar al mantenimiento de la dosis estándar (eficacia a 48 semanas del 90% con 600/100 mg frente al 94% con 800/100 mg) aunque, debido al limitado número de individuos (n = 100), no se cumplió la no inferioridad³⁸. Recientemente, el estudio WRHI 052 realizado en Sudáfrica en individuos con supresión virológica en tratamiento con lopinavir/ritonavir + 2 NRTI ha comparado el cambio del IP a darunavir/ritonavir (400/100 mg cada día) frente al mantenimiento del tratamiento³⁹. La eficacia a 48 semanas (< 50 copias/ml) ha sido del 95,3 frente al 93,4%, lo que ha demostrado la no inferioridad. En uno de 148 individuos tratados con darunavir/ritonavir (400/100 mg) se aisló la mutación M184V en la transcriptasa inversa en el fracaso virológico (frente a 4/152 en la rama de lopinavir/ritonavir).

En ninguno de los 2 estudios que ha utilizado reducción de dosis de darunavir/ritonavir a 600/100 mg o, incluso, 400/100 mg cada día se ha observado selección de resistencias en la proteasa. Este dato ofrece una interesante medida de la enorme barrera farmacológica disponible con la dosis habitual de 800 mg diarios potenciada con ritonavir o con cobicistat.

Potencia intrínseca de darunavir

Darunavir es extremadamente potente frente al VIH-1 y al VIH-2, con una concentración eficaz del 50% (CE_{50}) de 0,3-0,5 nM y una CE_{90} de 2,7-13 nM⁴⁰. La concentración inhibidora del 50% (CI_{50}) corregida para proteínas para el VIH *wild type* es 22-55 ng/ml. La concentración mínima (C_{min}) obtenida para darunavir es de 2.041 ng/ml con 800/100 mg diarios y de 3.400 ng/ml con 600/100 mg 2 veces al día, lo que le confiere un cociente inhibitorio ($IQ = C_{min}/PA-CI_{50}$) de 37 y 62 veces, respectivamente^{4,41}. No sorprende, por tanto, que en el estudio ARTEMIS no se encontrara correlación alguna en el análisis entre los cuartiles de C_{min} de darunavir y la caída de la carga viral del VIH⁴.

No se ha observado citotoxicidad con darunavir a concentraciones hasta 100 μ M, lo que le confiere un índice de selectividad muy favorable (> 20.000)⁴².

En experimentos *in vitro* de pases secuenciales pudo conseguirse selección de mutantes resistentes a nelfinavir, amprenavir y lopinavir con facilidad. Sin embargo, no hubo replicación viral con concentraciones > 200 nM de darunavir. Los virus expuestos a 100 nM de darunavir fueron muy difíciles de cultivar en células MT-4, incluso en ausencia del inhibidor. Esto traduce una baja capacidad replicativa de estos virus y una prolongada unión a la proteasa de la molécula⁴³.

Tras 75 pases secuenciales (cada pase corresponde a 3-4 días) y una exposición aproximada de 260 días, no se consiguió seleccionar resistencia en la proteasa frente a darunavir. Solo aparecieron las mutaciones R41T y K70E que, por mutagénesis dirigida, se sabe que no confieren resistencia a darunavir. Al prolongar la selección hasta 1.155 días, consiguió seleccionarse con mucha dificultad un VIH con un *fold change* > 10 para darunavir (fig. 1) aunque aún sin ninguna de las mutaciones conocidas para darunavir⁴⁴. Esto ocurrió mucho más tarde que con cualquier otro IP.

Continúa siendo un problema no resuelto el hecho de por qué algunos pacientes presentan fracaso virológico a los IP con niveles plasmáticos correctos del fármaco sin selección de resistencia en la proteasa, en aparente violación de la teoría evolucionaria fundamental de selección de resistencia. Parte de esta explicación podría residir en el hallazgo de que el efecto de los IP no sucede solo en la proteasa viral, como se pensó inicialmente, sino que también bloquean la entrada del virus, la transcriptasa inversa y pasos posteriores a la retrotranscripción (incluyendo la proteasa)⁴⁵. En un minucioso estudio *in vitro* pudo reconstruirse la curva dosis-respuesta de darunavir que combinaba su efecto en los distintos pasos comentados, siguiendo el principio de independencia de Bliss. Esta inhibición independiente sobre distintos procesos virales del VIH genera esta curva dosis-respuesta cooperativa que hace único el efecto de darunavir respecto a otros antirretrovirales. De hecho, la mitad de su efecto inhibitorio se lleva a cabo, en realidad, en la inhibición de la entrada del VIH, lo que refleja las interacciones entre Gag no dividido y la cola citoplásmica de la proteína Env (fig. 2). Estas curvas dosis-respuesta basadas en el potencial inhibitorio del fármaco traducen conceptos de cooperación intermolecular que explican mejor la elevada actividad antiviral de los IP que la farmacocinética⁴⁶.

La caída de la carga viral en monoterapia con darunavir/ritonavir con dosis de 300/100 mg 2 veces al día, 600/100 mg 2 veces al día o 900/100 mg diarios es similar en todas ellas: 1,38 log₁₀ copias/ml (frente a 0,03 log₁₀ copias/ml en el grupo control)⁴⁷. Estos datos se han obtenido en individuos multitratados en fracaso virológico con multirresistencia y no difieren entre las distintas dosis de darunavir.

Aunque este parámetro suele usarse para comparar la potencia de los distintos antirretrovirales, la caída de la carga viral es considerablemente más rápida con los inhibidores de la integrasa, lo que favorece a estos fármacos en la comparativa en este punto de corte tan precoz.

Barrera frente al desarrollo de resistencias de darunavir

La llamada barrera «genética» o barrera frente al desarrollo de resistencias es un concepto complejo que, en realidad, mide la dificultad que opone un fármaco o combinación de fármacos a la selección de resistencia por VIH cuando aparece fracaso virológico, esto es, replicación viral en presencia de niveles de fármaco^{1,48-50}. Reside en distintas características que incluyen características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco, impacto de cada mutación sobre la actividad del fármaco *in vitro* y dificultad para seleccionar resistencia en pases incrementales sucesivos *in vitro*, fuerza de la estabilidad de la unión a su receptor (proteasa) y tiempo de residencia en él, e impacto causado por resistencia cruzada provocada por otros fármacos de la misma clase. Finalmente, los datos clínicos confirmarán la facilidad con que se seleccionan mutantes resistentes en individuos con fracaso virológico.

La elevada incidencia de resistencia cruzada entre los distintos IP limita su uso secuencial²⁰. Asimismo, la barrera frente al desarrollo de resistencias de un IP se ve impactada si la resistencia seleccionada por otros IP le afecta con facilidad. Una característica intrínseca de darunavir es su limitada afectación por la resistencia seleccionada por los otros IP. Esto se explica por su afinidad de unión a la proteasa *wild-type* (más de 100 veces superior a cualquier otro IP) por una lenta tasa de disociación (fig. 3)⁴³. Con una *t*_{1/2} disociativa > 240 h (estimada en 247 h), darunavir es el antirretroviral con mayor afinidad y tiempo de unión a su receptor, mayor incluso que la de los inhibidores de la integrasa dolutegravir (16 h) o bictegravir (38 h)^{43,51-53}.

Esta afinidad de unión se ve poco alterada con muchas de las mutaciones seleccionadas por otros IP. Un descenso de hasta 1.000 veces la afinidad de la unión de darunavir no se ha asociado aún con menor actividad antiviral, lo que sugiere una explicación mecánica de su

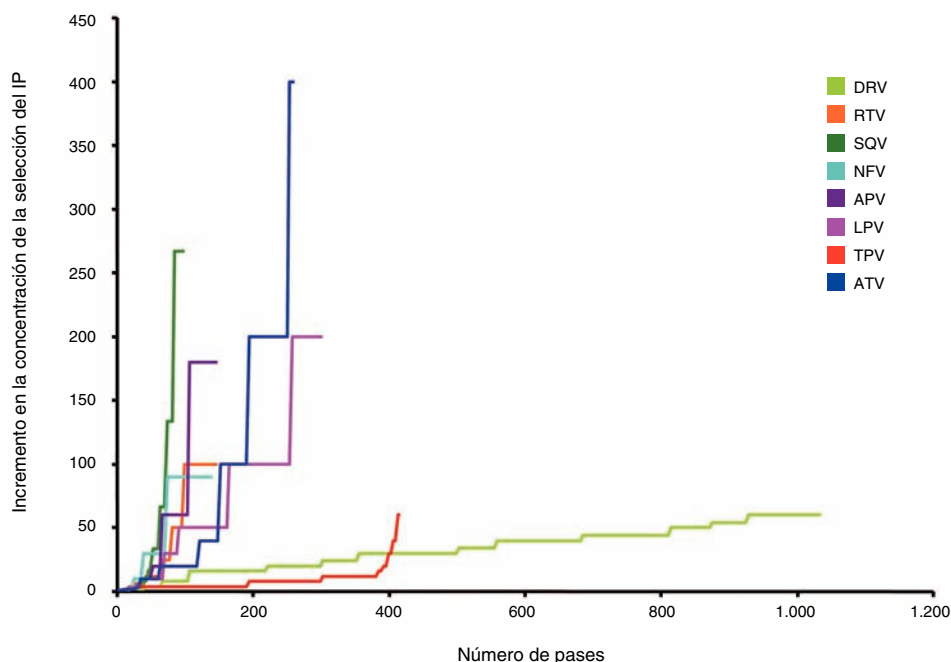


Figura 1. Selección *in vitro* de VIH-1 resistente desde *wild-type* en presencia de inhibidores de la proteasa (IP). Se incrementa paulatinamente la concentración de darunavir hasta 200 nM. 327 pases corresponden a 1.155 días. La selección de resistencia con darunavir es considerablemente más lenta que con cualquier otro IP. Modificada de De Meyer et al^{42,44}. APV, amprenavir; ATV, atazanavir; DRV, darunavir; LPV, lopinavir; NFV, nelfinavir; RTV, ritonavir; SQV, saquinavir; TPV, tipranavir.

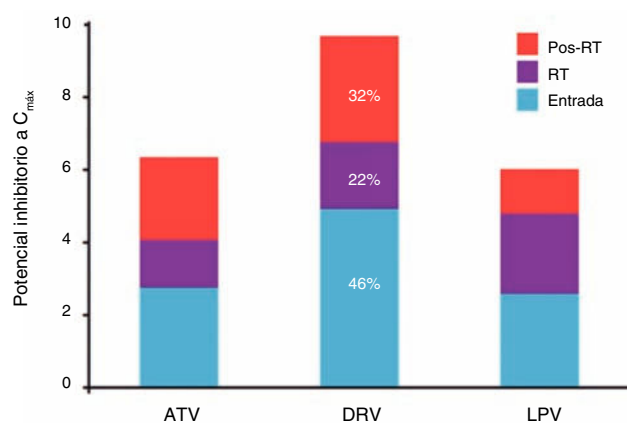


Figura 2. Contribución de la inhibición en cada paso del ciclo viral del VIH al efecto inhibitorio final de los inhibidores de la proteasa, obtenido a su concentración máxima (C_{max}). Se extrapolan las curvas dosis-respuesta en la entrada, transcriptasa inversa (RT) y postranscriptasa inversa (pos-RT) para predecir la inhibición obtenida en cada paso con la C_{max} . Modificada de Rabi et al⁴⁵. ATV, atazanavir; DRV, darunavir; LPV, lopinavir.

potente actividad antiviral y la enorme barrera frente al desarrollo de resistencias⁴³. De hecho, se requiere la existencia de 4 mutaciones específicas frente a darunavir (V32I, L33F, I54M y I84V) para afectar a la inhibición de la dimerización de la proteasa inducida por darunavir. Si presenta hasta 3 de estas mutaciones, el fármaco conserva aún su completa actividad de inhibición, a diferencia de cualquier otro IP⁵⁴.

La lista de las 11 mutaciones en la proteasa que impactan sobre darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V y L89V) se ha mantenido invariable desde hace años, lo que traduce la solidez de los datos *in vitro* y clínicos usados para su elaboración de acuerdo con los ensayos clínicos POWER 1, 2 y 3, y DUET (tabla 1)^{2,15,16,18,55}. Estas mutaciones no son seleccionadas con frecuencia por otros IP.

Es conocido que las mutaciones H219Q e I223V en Gag contribuyen a contrarrestar el defecto replicativo provocado por las mutaciones en la proteasa aunque no ha podido demostrarse resistencia a darunavir inducida por mutaciones en Gag sin existencia de mutaciones en la proteasa⁵⁶.

Estas características, junto con la baja tasa de selección de resistencias en la proteasa en individuos tratados con darunavir, han permitido que, desde su aprobación en 2006, se haya observado paradó-

Tabla 1

Confección de la lista de mutaciones que impactan sobre la actividad de darunavir

Mutación en la proteasa	Asociada con disminución de la sensibilidad <i>in vitro</i> a DRV	Asociada con disminución de la respuesta	Aparece en $\geq 10\%$ de individuos con rebote virológico
L10F	X		
V11I	X	X	X
V11L	X		
I13V			X
G16A		X	
K20V		X	
V32I	X	X	X
L33F	X		X
E35N		X	
I47V	X	X	
I50V	X	X	X
F53L			X
I54L	X	X	X
I54M	X	X	
I66V		X	
G73C	X		
T74P	X	X	
L76V	X	X	
V82I	X		
I84V	X	X	
L89V	X	X	X

Se consideran las mutaciones que se asociaron con una reducción de la sensibilidad *in vitro*, de la respuesta *in vivo* en los ensayos clínicos POWER 1, 2 y 3, y DUET, y finalmente las que aparecieron en $\geq 10\%$ de los individuos en fracaso virológico. Se muestran en negrita las mutaciones que cumplen al menos 2 de los 3 criterios. Modificada de De Meyer et al^{18,55}.

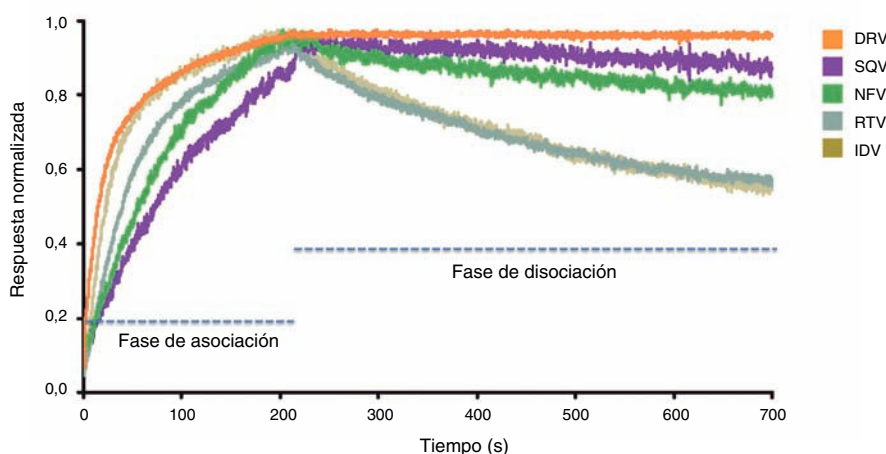


Figura 3. Sensogramas de la cinética de la interacción entre la proteasa *wild-type* y distintos inhibidores de la proteasa (IP), normalizados a una respuesta máxima de 1,0. Obtenidos con una concentración de IP de 40-50 nM. Darunavir muestra una asociación muy rápida con la proteasa, pero una velocidad de disociación extremadamente lenta, hasta 1.000 veces menor que el resto de IP. Modificado de Dierynck et al⁴³. DRV, darunavir; IDV, indinavir; NFV, nelfinavir; RTV, ritonavir; SQV, saquinavir.

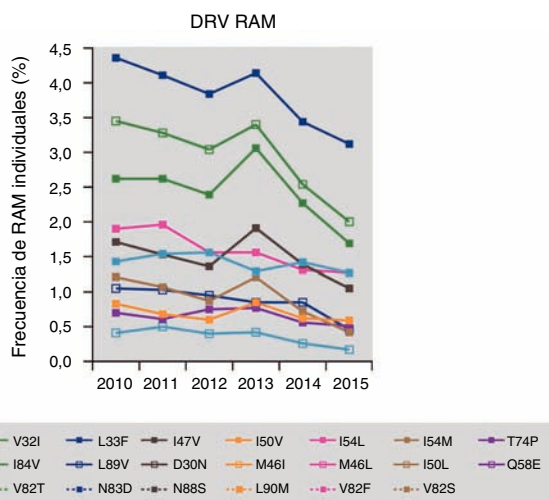


Figura 4. Evolución de la proporción de muestras clínicas con alguna de las mutaciones asociadas a resistencia (RAM) individuales para darunavir a lo largo de los años. Análisis realizado en 48.786 muestras comerciales enviadas a Monogram Biosciences. Modificada de Brown et al.⁵⁸.

jicamente un descenso progresivo en la prevalencia de resistencia genotípica o fenotípica a darunavir, así como un descenso en la prevalencia de las 11 mutaciones en la proteasa específicas de darunavir⁵⁷. La prevalencia de muestras con resistencia parcial o completa a darunavir se redujo de manera importante desde 2006 hasta 2012 en muestras comerciales, del 8,2% en 2006 al 2,3% en 2012. En 2012, el 55% de las muestras con resistencia en IP no tenían ninguna mutación frente a darunavir. De hecho, en un análisis reciente con 48.786 muestras comerciales de 2010 a 2015, el 94,5% no presentaba ninguna mutación frente a darunavir y el 98,2% demostró sensibilidad fenotípica frente a darunavir⁵⁸. La prevalencia de cada una de las mutaciones frente a darunavir mostró un descenso a lo largo de los años a pesar del uso incremental del fármaco (fig. 4).

Conclusiones

Una elevada afinidad de unión a la proteasa y el tiempo de residencia más prolongado en su receptor entre los antirretrovirales conocidos actualmente, una farmacocinética favorable, una potente actividad antiviral sobre distintos procesos vitales del VIH y una elevada barrera frente al desarrollo de resistencias caracterizan a darunavir como un antirretroviral único. Dispone de amplios datos de ensayos clínicos en tratamiento de inicio, simplificación, rescate precoz y avanzado, con monoterapia, biterapia y triterapia, en 2 dosis distintas para maximizar la relación eficacia/seguridad, potenciado con ritonavir o cobicistat, y coformulado con TAF. Es una opción en el tratamiento de inicio y fármaco preferente en individuos con resistencia al VIH o cumplimiento irregular del tratamiento, y en cualquier rescate tras fracaso virológico.

Conflicto de intereses

El autor, Josep M. Llibre, ha efectuado labores de consultoría y ha recibido becas de investigación clínica o compensación económica por actividades educativas de ViiV Healthcare, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y Thera Technologies.

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.

Bibliografía

- Llibre JM, Imaz A, Clotet B. From TMC114 to darunavir: Five years of data on efficacy. *AIDS Rev*. 2013;15:112-21.
- 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.
- Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, et al; POWER 1 study group. Efficacy and safety of TMC114 / ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007;21:395-402.
- 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.
- Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al; ING114915 Study Team. 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(9936):2222-31.
- 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.
- Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, Dejesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5:e211-20.
- Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E, Domingo P, Negredo E, Gutierrez F, et al; ATADAR Study Group. Differential Body Composition Effects of Protease Inhibitors Recommended for Initial Treatment of HIV Infection: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:811-20.
- Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS*. 2018;32:1431-42.
- Lathouwers E, Wong EY, Luo D, Seydekazemi S, De Meyer S, Brown K. HIV-1 resistance rarely observed in patients using darunavir once-daily regimens across clinical studies. *HIV Clin Trials*. 2017;18:196-204.
- Figueroa MI, Sued OG, Gun AM, et al. DRV/R FDC plus 3TC for HIV-1 treatment naïve patients: Week 48 results of the ANDES study. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect (CROI)*, March 4-7, 2018, Boston, MA, US Abstr 489.
- Huhn GD, Crofoot G, Ramgopal M, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) in a Test-and-Treat Model of Care for HIV-1 Infection: Interim Analysis of the DIAMOND Study. 22nd Intl AIDS Conf 23-27 July 2018; Amsterdam, Netherlands #WEPEC200.
- Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al; NEAT001/ANRS143 Study Group. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir – emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001 / ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;6736:1-10.
- Molina J-M, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timmerman A, Pedro Rde J, et al; TMC114-C208 Study Group; TMC114-C215 Study Group. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- de Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B, de Paepe E, van Marck H, Picchio G, et al. Resistance Profile of Darunavir: Combined 24-Week Results from the POWER Trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:379-88.
- Madruga 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.
- Llibre JM. First-line boosted protease inhibitor-based regimens in treatment-naïve hiv-1-infected patients - Making a good thing better. *AIDS Rev*. 2009;11:215-22.
- 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.
- 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.
- 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.
- Winston A, Fätkenheuer G, Arribas J, Hill A, van Delft Y, Moeklinghoff C. Neuro-psychiatric adverse events with ritonavir-boosted darunavir monotherapy in HIV-infected individuals: a randomised prospective study. *HIV Clin Trials*. 2010;11:163-9.

25. Pulido F, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. No evidence for evolution of protease inhibitor resistance from standard genotyping, after three years of treatment with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28:1167-9.
26. Pulido F, Arribas JR, Hill A, Van Delft Y, Moecklinghoff C. Analysis of drug resistance during HIV RNA viraemia in the MONET trial of darunavir/ritonavir monotherapy. *Antivir Ther*. 2011;16:59-65.
27. Arribas J, Hill A, Xi N, van Delft Y, Moecklinghoff C. Interleukin-6 and C-reactive protein levels after 3 years of treatment with darunavir/ritonavir monotherapy or darunavir/ritonavir + two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the MONET trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1804-6.
28. 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, MONOI-ANRS 136. *AIDS*. 2010;24:2365-74.
29. Gazzard B, Hill A, Anceau A. Cost-efficacy analysis of the MONET trial using UK antiretroviral drug prices. *Appl Heal Econ Heal Policy*. 2011;9:217-23.
30. Antinori A, Clarke A, Svedhem-Johansson V, Arribas JR, Arenas-Pinto A, Fehr J, et al. Week 48 efficacy and central nervous system analysis of darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir with two nucleoside analogues. *AIDS*. 2015;29:1811-20.
31. Arenas-Pinto A, Stöhr W, Jäger HR, Haddow L, Clarke A, Johnson M, et al. Neurocognitive Function and Neuroimaging Markers in Virologically Suppressed HIV-positive Patients Randomized to Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Monotherapy or Standard Combination ART: A Cross-sectional Substudy From the PIVOT Trial. *Clin Infect Dis*. 2016;63:257-64.
32. Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: A randomized, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2015;2:e417-26.
33. Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: The role of compartment and CD4-nadir. *AIDS*. 2010;24:2347-54.
34. Wijting I, Rokx C, Boucher C, van Kampen J, Pas S, de Vries-Sluijs T, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4:e547-54.
35. Blanco JL, Oldenbuettel C, Thomas R, et al. Comprehensive Assessment of Resistance Mutations Selected by Dolutegravir (DTG) in Subjects Failing DTG-Monotherapy after Switching from other Therapies (Redomo Study). *Conf Retroviruses Opportunistic Infect (CROI)*, Febr 13-16, 2017, Seattle, WA, US Abstr 42LB.
36. 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.
37. Perez-Molina JA, Pulido F, Di Giambenedetto S, Ribera E, Moreno S, Zamora J, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted PI plus lamivudine for maintenance of virological suppression: GeSIDA study 9717. *J Antimicrob Chemother*. 2018; doi: 10.1093/jac/dky299.
38. Moltó J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR, et al; DRV600 Study Group. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: A randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2014;70:1139-45. doi:10.1093/jac/dku516.
39. Venter F, Moorhouse M, Maharaj E, et al. Non-inferior efficacy for darunavir/ritonavir 400/100 mg once daily versus lopinavir/ritonavir, for patients with HIV RNA below 50 copies/mL in South Africa: The 48-week WRHI 052 study. *22nd Int AIDS Conf Amsterdam, Netherlands, July 2018 #TUAB0107LB*.
40. Meyer S De, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2314-21. doi:10.1128/AAC.49.6.2314.
41. Boffito M, Winston A, Jackson A, Fletcher C, Pozniak A, Nelson M, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral response to darunavir/ritonavir and etravirine combination in patients with high-level viral resistance. *AIDS*. 2007;21:1449-55.
42. Meyer S De, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2314-21.
43. Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, et al. Binding Kinetics of Darunavir to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Explain the Potent Antiviral Activity and High Genetic Barrier. *J Virol*. 2007;81:13845-51.
44. De Meyer S, Azijn H, Fransen S, et al. The pathway leading to TMC114 resistance is different for TMC114 compared with other protease inhibitors. *XV Int HIV Drug Resist Work 13-17 June 2006, Sitges, Spain#19*.
45. Rabi SA, Laird GM, Durand CM, Laskey S, Shan L, Bailey JR, et al. Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. *J Clin Invest*. 2013;123:3848-60.
46. Shen L, Rabi SA, Sedaghat AR, Shan L, Lai J, Xing S, et al. A critical subset model provides a conceptual basis for the high antiviral activity of major HIV drugs. *Sci Transl Med*. 2011;3:91ra63. doi: 10.1126/scitranslmed.3002304.
47. Arastéh K, Clumeck N, Pozniak A, Lazzarin A, De Meyer S, Muller H, et al; TMC114-C207 Study Team. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: A 14-day proof-of-principle trial. *AIDS*. 2005;19:943-7.
48. Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17(1).
49. Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis*. 2010;50:872-81.
50. Saumoy M, Sánchez-Quesada JL, Martínez E, Llibre JM, Ribera E, Knobel H, et al. LDL subclasses and lipoprotein-phospholipase A2 activity in suppressed HIV-infected patients switching to raltegravir: Spiral substudy. *Atherosclerosis*. 2012;225(1).
51. Hightower KE, Wang R, DeAnda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4552-9.
52. Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral activity of bicittegravir (GS-9883), a novel potent HIV-1 integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:7086-97.
53. White K, Niedziela-majka A, Novikov N, et al. Bicittegravir Dissociation Half-life from HIV-1 G140S / Q148H Integrase-DNA Complexes. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect (CROI)*, Febr 13-16, 2017, Seattle, WA #497.
54. Koh Y, Aoki M, Danish ML, Aoki-Ogata H, Amano M, Das D, et al. Loss of Protease Dimerization Inhibition Activity of Darunavir Is Associated with the Acquisition of Resistance to Darunavir by HIV-1. *J Virol*. 2011;85:10079-89.
55. De Meyer S, Dierynck I, Lathouwers E, et al. Phenotypic and genotypic determinants of resistance to darunavir: analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1, 2, 3 and DUET-1 and DUET-2. *XVIIth Int HIV Drug Resist Work Sitges, Spain, 10-14 June 2008#31*.
56. Koh Y, Amano M, Towata T, Danish M, Leshchenko-Yashchuk S, Das D, et al. In Vitro Selection of Highly Darunavir-Resistant and Replication-Competent HIV-1 Variants by Using a Mixture of Clinical HIV-1 Isolates Resistant to Multiple Conventional Protease Inhibitors. *J Virol*. 2010;84:11961-9.
57. Lathouwers E, Gupta S, Haddad M, Paquet A, de Meyer S, Baugh B. Trends in Darunavir Resistance-Associated Mutations and Phenotypic Resistance in Commercially Tested United States Clinical Samples Between 2006 and 2012. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015;31:628-35.
58. Brown K, Stewart L, Withcomb J, Yang D, Nettle R, Lathouwers E. Prevalence of Darunavir Resistance in the United States (2010-2015). *9th Int AIDS Soc Conf July 23-26, 2017; Paris, Fr #TUPEB0372*.