

Enric Pedrol¹
Juan Carlos López-Bernaldo
de Quirós²
Sheila Ruiz¹
Henar Hevia³
Francisco Ledesma³

Motivos de introducción de darunavir en un régimen antirretroviral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia adquirida

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Sant Pau i Santa Tecla Tarragona

²Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid

³Janssen, Madrid

RESUMEN

Introducción. En el año 2009 se produjo un cambio muy sustancial en el tratamiento antirretroviral (ARV) de nuestro país con la introducción de nuevos fármacos antirretrovirales. El objetivo fue conocer la situación clínica de los pacientes en los que se introducía darunavir (DRV/r) en el tratamiento antirretroviral.

Métodos. Estudio observacional, transversal y retrospectivo, en el que participaron 91 centros españoles de referencia. El periodo de reclutamiento del estudio se llevó a cabo entre 2008 y 2009. Se recogieron datos relacionados con la práctica clínica habitual.

Resultados. Se revisaron 719 historias clínicas. La situación clínica prevalente entre los pacientes que necesitaban un ajuste al tratamiento antirretroviral era diferente a la actual con predominio de multiresistencias que llevaban a fracaso. El motivo principal por el que se había incluido DRV/r en la pauta fue el fracaso virológico (54,2%).

Conclusiones. En esa situación, DRV/r constituyó una opción terapéutica que supuso un cambio en el paradigma del tratamiento antirretroviral de la época.

Palabras clave: VIH, tratamiento

Reasons for the introduction of darunavir in the antirretroviral treatment in HIV-infected patients

ABSTRACT

Introduction. In 2009 a deep change in ARV treatment took place in Spain with the introduction of new ARV drugs.

Correspondencia:
Henar Hevia Pérez
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7 28042 Madrid
Teléfono: 617302496
Fax: 917228101
E.mail: hhevia@its.jnj.com

The principal objective of the study was to determine the clinical situation of the patients in which DRV/r was introduced in the ARV therapy.

Methods. Observational, cross sectional and multicentre study in which 91 reference hospitals participated. Patient's enrolment was carried out between 2008 and 2009. Data were collected retrospectively considering standard clinical practice.

Results. 719 medical records were reviewed. Patients had a different clinical situation compared to nowadays with predominance of multiresistant virus which led to virologic failure. The principal reason for introducing DRV/r in the ARV regimen was the virologic failure (54.2%).

Conclusions. Considering this situation, DRV/r became a therapeutic option which represented a change in the ARV paradigm in that period.

Key words: HIV, therapy

INTRODUCCIÓN

La historia natural del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) se ha modificado significativamente desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) mejorándose sustancialmente la morbimortalidad de los pacientes que lo padecen^{1,2}. Sin embargo, el tratamiento terapéutico de los mismos no deja de ser complejo.

Para la elección del tratamiento más apropiado, hoy existen diversas guías clínicas consensuadas que marcan como objetivo común, tanto en el paciente *naïve* como en el paciente en rescate, la consecución de una carga viral indetectable. Sin embargo, no hace muchos años, en las guías clínicas anteriores a 2008, el objetivo terapéutico se centraba en mantener las cargas virales "estables"³.

Debido a la aparición de potentes tratamientos antirretrovirales y por tanto de nuevas expectativas de tratamiento ARV, las guías de 2008 establecieron por primera vez el objetivo terapéutico de mantener la carga viral indetectable por debajo de 50 copias/ml³. La aparición de estas nuevas expectativas de tratamiento ARV hizo que cambiara el perfil de los pacientes infectados por VIH y su supervivencia⁵⁻⁷.

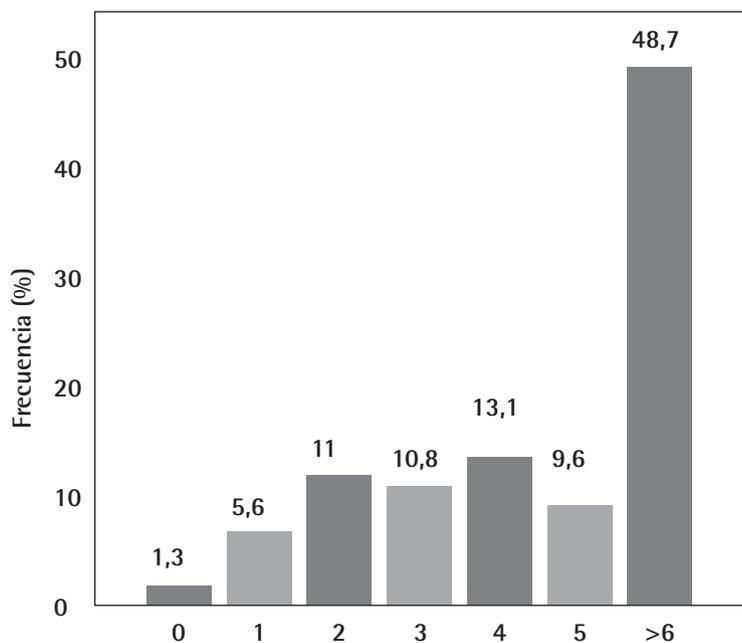


Figura 1 | Número de regímenes ARV anteriores

En el momento de la realización del estudio Switch en 2008 muchos pacientes habían sido previamente multitratados, primero con biterapias y más tarde con terapias antirretrovirales (ARV) triples estando la coinfección con el virus de la hepatitis B y/o C muy presente en esta población de pacientes. En aquella situación, el multirescate constituía el principal reto médico en pacientes infectados por el VIH, ya que frecuentemente estaban comprometidas las opciones terapéuticas para afrontarlo².

En este contexto en el que se desarrolla el estudio Switch, en aquellos pacientes en fases avanzadas que precisaban un ajuste de la pauta ARV, DRV/r y tipranavir ofrecían nuevas expectativas de rescate⁴⁻⁵.

DRV/r junto con un tratamiento antirretroviral optimizado se empezó a estudiar en pacientes en fases avanzadas y con multiresistencias (estudios POWER^{8,9}) observándose su eficacia en este tipo de pacientes, que constituían una parte importante de la población infectada por el VIH en el año 2008 en nuestro país.

Dentro de la descrita situación prevalente en el año 2008 y teniendo en cuenta que las guías GESIDA (Grupo de Estudio de SIDA) establecían por primera vez el objetivo terapéutico de mantener la carga viral indetectable por debajo de 50 copias/ml³ el estudio Switch se diseñó con el objetivo principal de conocer la situación clínica de los pacientes en los que se introducía DRV/r en el tratamiento ARV.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, no intervencionista, que recogió datos de 719 pacientes que habían

iniciado tratamiento con DRV/r en 91 hospitales españoles entre noviembre de 2008 y marzo de 2009.

En el nuevo escenario que suponía la entrada en 2008 de nuevos fármacos ARV, el objetivo principal del estudio fue conocer la situación clínica de los pacientes en los que se había optado por DRV/r como opción terapéutica.

Los objetivos secundarios principales fueron: 1) Conocer las características sociodemográficas y clínicas de estos pacientes; 2) Evaluar el número de antirretrovirales que se modifican en el régimen ARV.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: 1) infección por VIH confirmada por ELISA y Western Blott en pacientes mayores de 18 años, 2) recibir tratamiento con DRV/r entre 2 y 6 meses antes de su inclusión, 3) disponer de datos suficientes de la historia clínica en el momento del cambio a DRV/r y 4) consentimiento informado y firmado por el paciente. Los criterios de exclusión fueron: 1) infección aguda por VIH; 2) embarazo o lactancia; y 3) incapacidad para cumplimentar los cuestionarios de adherencia y calidad de vida.

A partir de la historia clínica se recogían datos demográficos y clínicos de los pacientes (nivel educativo, situación laboral, conducta de riesgo, clasificación CDC, años de tratamiento antirretroviral, número y tratamientos previos, motivos de modificación de la pauta, tratamiento antirretroviral nuevo). Para el análisis de las variables se utilizaron medidas de centralización y de dispersión: media y desviación típica.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para poder participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el CEIC de Granollers en Julio de 2008.

RESULTADOS

El estudio Switch involucró 91 centros representativos en todo el territorio nacional, incluyendo datos retrospectivos procedentes de la historia clínica de 719 pacientes.

Características sociodemográficas de los pacientes. El 77,2% fueron varones y su edad media fue de 45,2 años. El factor de riesgo más frecuente fue el uso de drogas por vía parenteral (45,6%), seguido de las relaciones sexuales no protegidas (48,8%): hombres que practicaban sexo con hombres (25,6%) y relaciones heterosexuales (23,2%). El 10,2% de los pacientes incluidos no tenía estudios; el 52% tenía estudios primarios, el 27,5% secundarios y el 10,2% universitarios. El 52,4% de los pacientes estaba en situación laboral activa y el 71,3% vivía en su propio domicilio. La distribución geográfica de los pacientes se focalizó en las comunidades autónomas de Cataluña, Andalucía, Madrid y Comunidad Valenciana.

Características clínicas de los pacientes. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de VIH hasta la inclusión

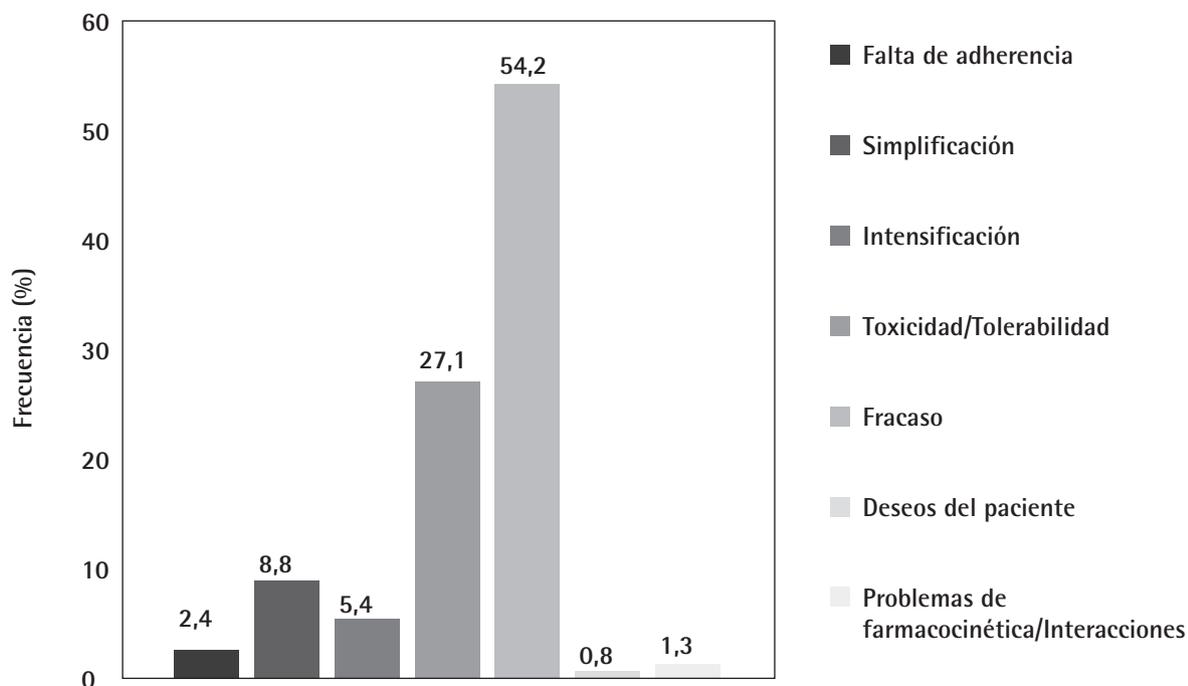


Figura 2

Motivos de introducción de DRV/r en el tratamiento ARV

en el estudio fue 13,6 años. El 42,6% cumplían criterios de SIDA y el 48% presentaba coinfección por VHC y/oVH B. El tiempo medio de tratamiento antirretroviral previo fue de 10,7 (DE: 8,5-13,5) años y el 82,2% de los pacientes había recibido tres o más regímenes terapéuticos (figura 1).

Tratamiento ARV. La distribución clínica descrita corroboró que DRV/r se pautaba principalmente en pacientes que llevaban años en tratamiento ARV y habían sido tratados con 3 o más regímenes terapéuticos, muchos de ellos en estadios avanzados de la enfermedad, y en los que se presentaba un fracaso al tratamiento anterior (54,2%). El tiempo medio desde el inicio de tratamiento con DRV/r hasta el análisis retrospectivo fue de 4,1 meses (datos calculados a partir de la fecha de introducción de DRV/r y la fecha de la visita, recogidas en el CRD). La media de carga viral antes de iniciar el tratamiento con DRV/r fue de 58.533 copias/ml (DE: 9-8.008.000) y la cifra de CD4 de 357 células/mm³ (DE: 1-999).

El motivo principal por el que se había incluido DRV/r en la pauta fue el fracaso virológico que precisaba rescate (54,2%). Se tuvieron que modificar varios fármacos del régimen en el 69,7% de los pacientes. Hubo un 27,1% de pacientes en los que se presentó toxicidad al tratamiento previo y en un 8,8% y 5,4% de los pacientes, el nuevo tratamiento que contenía DRV/r se prescribió por simplificación o intensificación respectivamente. Por último, en un 2,4% se produjo falta de adherencia al esquema terapéutico anterior y en

un 2,1% se produjo la modificación del tratamiento ARV por otros motivos.

El 77,3% de los pacientes requirieron una modificación de todos los componentes del TARGA. El 61,6% de los pacientes requirió 3 fármacos activos en el nuevo tratamiento.

DISCUSIÓN

En el año 2008, donde se desarrolla el estudio Switch, el fracaso terapéutico ocurría con frecuencia, existiendo una elevada prevalencia de mutaciones del VIH-1 asociadas a resistencia a los ARV en los pacientes multitratados².

En aquel momento entre 2008 y 2009, en el perfil de paciente anteriormente descrito, DRV/r era una de las nuevas opciones disponibles por lo que supuso un cambio en la historia del tratamiento ARV. En aquella situación, DRV aportó un cambio en las expectativas de tratamiento antirretroviral para estos pacientes multirresistentes cuyas opciones terapéuticas se encontraban disminuidas, lo que supuso para muchos de ellos seguir con vida, realidad que quedó reflejada en las guías de 2008 posicionándose la indetectabilidad por debajo de 50 copias/ml³.

En este sentido, en el estudio Switch se observó que la gran mayoría de los pacientes incluidos en el mismo eran multitratados habiendo recibido tres o más regímenes terapéuticos previos. Entre los pacientes, había un porcentaje elevado de coinfectados por VHC y/o VHB y usuarios de drogas por vía

parenteral. Los resultados mostraron que el fracaso virológico (en más de la mitad de los casos), fue el primer motivo para la modificación de la pauta ARV y la introducción de DRV/r, seguido de toxicidad, simplificación e intensificación del tratamiento. Por tanto, en el estudio Switch DRV/r se utilizó de forma mayoritaria para el rescate de un fracaso.

El uso de este nuevo inhibidor de la proteasa (IP) en estas circunstancias, se basó por una parte, en los estudios POWER^{8,9,14} que se llevaron a cabo para valorar la eficacia de DRV/r en pacientes con multirresistencias; para ello se incluyeron pacientes con carga viral detectable que habían recibido tratamiento previo con otros IP e ITINAN y que presentaban al menos una mutación primaria de resistencia a IP. En los estudios POWER se comparaba la eficacia de DRV/r con otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) que eran elegidos por el investigador. Los resultados indicaron que cuatro veces más pacientes tratados con DRV/r alcanzaban la carga viral indetectable en comparación con el grupo control (pauta optimizada para cada paciente que incluía un IP/r). De la misma manera, el incremento medio de CD4 era de media hasta 6 veces mayor entre los pacientes que recibieron DRV/r. Tras la publicación de los resultados del estudio POWER cambió el paradigma del concepto de indetectabilidad virológica situándose por debajo de 50 copias/ml.

Actualmente el porcentaje de pacientes en multirescate ha disminuído marcadamente y ya no supone el principal problema para los clínicos que tratan al paciente infectado por VIH en tratamiento ARV ya que cuentan con un amplio arsenal terapéutico en el que se incluyen fármacos de mayor barrera genética que los vigentes en aquel momento. La tolerabilidad es uno de los temas de mayor interés en torno al tratamiento ARV en la actualidad. En este sentido, los problemas de toxicidad fueron la segunda causa por la que se requirió una modificación de la pauta ARV, siendo DRV/r un fármaco que había demostrado además un buen perfil de tolerabilidad, con menor diarrea que otros IP y mejor perfil lipídico¹⁰.

El tercer motivo que precipitó la modificación del tratamiento en los pacientes del estudio fue la simplificación (8.8%) y en cuarto lugar la falta de adherencia al tratamiento previo (2.4%). Es bien conocido que la simplificación del tratamiento conlleva una mejor adherencia al mismo y que ésta, a su vez, es fundamental para conseguir el éxito terapéutico, asociándose una mejor adherencia con una menor incidencia de fracaso virológico^{11-13,15}. Cabe resaltar que en aquella época DRV/r se administraba dos veces al día (BID). Actualmente las pautas una vez al día (QD) ofrecen nuevas expectativas para algunos de los nuevos fármacos.

El presente trabajo presenta una serie de limitaciones. Es un estudio retrospectivo observacional realizado en 2008, partiendo de las historias clínicas de aquellos pacientes que habían requerido comenzar con un nuevo fármaco, darunavir, en los últimos meses. No obstante, estos datos nos posibilitarían tener una perspectiva de cómo han cambiado las cosas y de la importancia del uso más precoz de pautas con alta barrera genética que impiden seleccionar virus multirresistentes como no hace tantos años era frecuente.

Como se ha comentado a lo largo del presente artículo, en el año 2008 existía una elevada prevalencia de mutaciones del VIH-1 asociadas a resistencia a los ARV en pacientes multitratados con fracasos no rescatables y había menos opciones terapéuticas para afrontarlo que en la actualidad.

En los años posteriores, el número de pacientes en mult fracasos ha llegado a ser menor y las disyuntivas terapéuticas se centran más en la correcta elección de las mejores pautas de inicio, para garantizar la durabilidad del tratamiento, y en la mejor tolerabilidad de las mismas⁵⁻⁷.

Los resultados de este estudio evidencian, por tanto, el cambio que ha tenido lugar en los últimos años tanto en el perfil de pacientes VIH tratados que requieren una modificación del tratamiento, como las opciones terapéuticas disponibles en cada momento y para cada caso. El VIH, gracias a los tratamientos actuales, se ha convertido en una enfermedad crónica. Todo ello posible con un control minucioso y constatación de la replicación del virus y a un ajuste precoz de la pauta ARV ante situaciones que pongan en riesgo una completa supresión de la replicación viral.

AGRADECIMIENTOS

Listado del grupo de investigadores del estudio Switch:

- Juan Carlos López Bernaldo de Quirós (coordinador)
- Fernando Lozano de León (coordinador)
- Enric Pedrol Clotet (coordinador)

Aguirrebengoa Koldo; Andía Berrojalbiz Ander; Antela López, Antonio; Arazo Garces Piedad; Asensi Álvarez Víctor; Bachiller Luque, Pablo; Báguena Escolano Francisco; Barreiro Garcia Pablo; Barrufet Barque María Pilar; Bassa Malondra Antoni; Bernal Morell Enrique; Boix Martínez Vicente; Camba Estévez Manuel; Camino Ortiz De Barron Xabier; Carmena Carmena Jorge; Carton Sánchez Jose Antonio; Castaño Caracedo Manuel Ángel; Cervantes García Manuel; Cervero Jiménez Miguel; Chocarro Martínez, Ángel; Cid Flores; Collado Romacho Antonio; Condés Moreno Emilia; Crusells Canales María Jose; Cucurull Canosa ; Curran, Adrian; De La Torre Lima Javier; De Los Santos Gil Ignacio; Díez Aren, Julio; Domingo Pedrol Pere; Estrada Vicente; Fariñas Álvarez M. Carmen; Fernandez Román Pedro; Ferrer Corbera Elena; Ferrero Beneitez Oscar Luis; Galera Peñaranda Carlos; Galindo Puerto María José; Garcia De La Llana Francisco; Garcia Deltoro Miguel; Garcia Flores Ángeles; García Latas José Luis; Gaspar Alonso-Vega Gabriel; Genebat González Miguel; Gil Pérez Desiré; Goenaga Sánchez Miguel Ángel; Goikoetxea Agirre Josune; Gómez Sirvent, Juan Luis; González García Juan Julián; Gutiérrez Macià Mar, Gutiérrez Rodero Félix; Hernández Burruezo Jose Juan; Hernández Quero Jose; Knobel Freud Hernando; Labarga Echeverría Pablo; Lluch Perales, Jose Fernando; López Aldeguer Jose; López Cortés Luis Fernando; López Lirola, Ana María; López Ruz Miguel Ángel; Lorenzo González, Juan Francisco; Mallolas Masferrer Josep; Martin Jiménez Teodoro; Martín Ruiz Carlos; Martínez Rebollar Maria; Miralles Álvarez, Moreno Torrico Alfonso; Moreno Zamora Ana; Muñoz

Sánchez Josefa; Oteo Revuelta José Antonio; Pasquau Liaño Francisco; Pedreira Andrade Jose Domingo; Pérez Arellano, Jose Luis; Pérez Guzmán Eugenio; Podzamczar Daniel; Ribera Pascuet Esteban; Rivero Román Antonio; Rodríguez Pérez, Raúl; Sánchez Del Río Jesús; Santamaria Martin Alicia; Santos González Jesús; Sanz Moreno Jose; Solé I Arnau, Rosa; Terrón Pernía José Alberto; Usó Blasco Jorge; Vera Méndez Francisco Jesús; Viciano Fernandez Pompeyo.

FINANCIACIÓN

La financiación del presente estudio se llevó a cabo por parte de Janssen, compañía promotora del mismo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran haber recibido compensación económica por haber realizado labores de asesoramiento para Janssen, compañía promotora del estudio. Fran Ledesma y Henar Hevia pertenecen al Departamento Médico de Janssen, la empresa que desarrolla darunavir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palella FJ, Delaney KM, Mooran AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60
2. Suárez A, Agreda M.C y Picazo J.J. Prevalencia de mutaciones del VIH-1 asociadas a resistencia a los antirretrovirales en pacientes multitratados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(Supl 1):1-230
3. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008). Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008Tabla03CombinacionesdeTARVenpacientes-sinterapiaprevia.pdf
4. Molina JM, Hill A. DRV/r (TMC-114): a new HIV-1 proteasa inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 12: 1951-64.
5. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, Jochmens D, Tohri A, Pauwels R et al. TMC114 a novel human immunodeficiency virus type 1 proteasa inhibitor active against proteasa inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2314-21.
6. Pasquau J, Hidalgo C. Características químicas, mecanismo de acción y actividad antiviral de darunavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 3-9.
7. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Lunzen J, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily DRV/r/ritonavir versus LPV/r/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22: 1389-97.
8. 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.
9. Molina J.M, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timmerman A, Pedro R et al. Safety and efficacy of DRV/r (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients. 24-week results of POWER3. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 24-31.
10. Rachlis A, Clotet B, Baxter J, Murphy R, Lefebvre E. Safety, tolerability, and efficacy of DRV/r (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER 1 and 3. *HIV Clin Trials* 2007; 8 :213-20.
11. Clotet B, Carmena J, Pulido F, Luque I, Rodríguez-Alcántara F on behalf of COL30494 Cohort Study Members. Adherence, Quality of life, and general satisfaction with co-formulated zidovudine, lamivudine, and abacavir on antiretroviral-experienced patients. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 33-9.
12. Knobel H, Vallecillo G, Guelar A, Pedrol E, Soler A, Carmona A et al. Simplified therapy with zidovudine, lamivudine and abacavir for very nonadherent, treatment-failing patients. *HIV Clinical Trials* 2004; 5: 65-73.
13. Muñoz JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C et al. Assessing Self-Reported adherence to HIV therapy by Questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) Study. *AIDS Research and Human Retrovirus* 2007; 23: 1166-75
14. Arasteh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jayaweera D, Roberts A, et al. POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antivir Ther* 2009; 14: 859-64.
15. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 36:808-16.