

Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabina/ Tenofovir

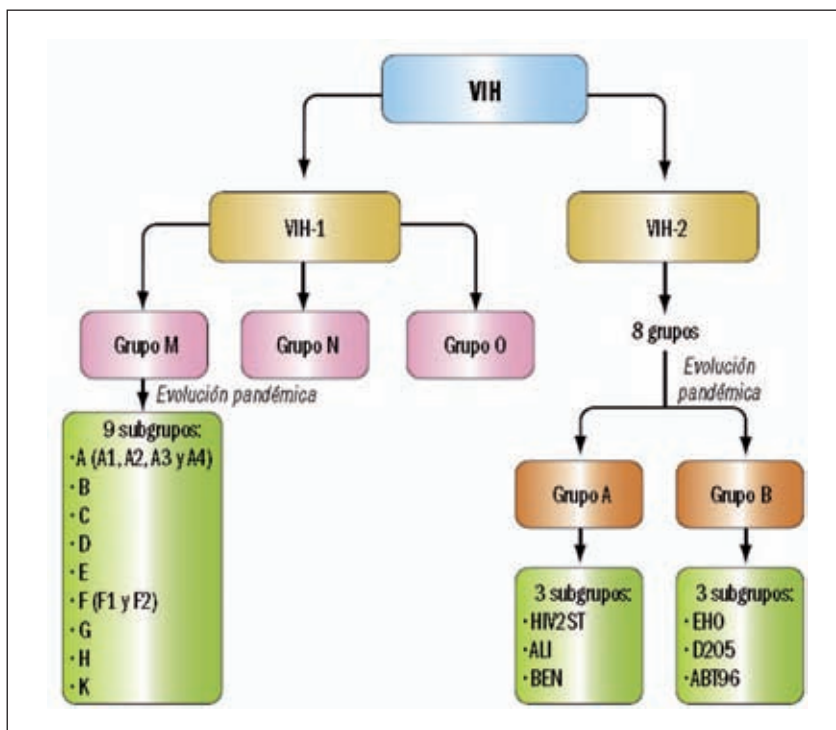
STRIBILD® (Gilead)

INFECCIÓN POR VIH

El VIH es un **retrovirus**, esto es, un virus ARN, que depende de un enzima, la *transcriptasa inversa*, para dar lugar a una cadena de ADN que, por la acción de otro enzima, una *integrasa*, se inserta en el genoma del hospedador. Forma parte de los *lentivirus*, una subfamilia cuyo nombre alude a la forma insidiosa (lenta e inicialmente desapercibida) en que se desarrolla su infección.

En 1983 se identificó el primer tipo de VIH (VIH-1), el más distribuido a nivel mundial, y en 1986 un segundo (VIH-2), de distribución más restringida. Se han descrito numerosos subtipos, algunos de los cuales han evolucionado mayoritariamente de forma pandémica, pero también se han identificado cepas recombinantes intersubtipo. Esta gran variabilidad que presenta es uno de los inconvenientes para conseguir un tratamiento eficaz. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 son capaces de provocar el sida, si bien el VIH-2 se asocia más frecuentemente que el VIH-1 con el desarrollo de las formas neurológicas del síndrome.

El VIH-1 puede presentar cepas más o menos patógenas, con distinto tropismo celular; las cepas del grupo O son naturalmente resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; en los distintos subgrupos del grupo M, algunas cepas del subtipo G son menos sensibles in vitro a inhibidores de la proteasa; y algunas mutaciones que condicionan la resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos son más frecuentes, por ejemplo, en el subgrupo C que en el B. El VIH-2 no es sensible a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos y, para



algunos subtipos, la determinación de carga viral (criterio fundamental en el manejo actual de la infección por el VIH) puede dar resultados falsamente negativos.

Los VIH son virus de geometría esférica, con un diámetro medio aproximado de 100 nm. La capa más externa o cubierta está formada por una membrana lipídica derivada de la célula hospedadora, con un alto contenido en lipoproteínas. En dicha membrana se insertan antígenos de histocompatibilidad (HLA) del hospedador, que le permitirán una primera unión a la célula hospedadora y multitud de complejos heterodiméricos de glicoproteínas, compuestos por trímeros de la glicoproteína de superficie gp120 y de la glicoproteína transmembrana gp41. Por debajo de la membrana lipídica se encuentra la matriz proteica, formada por la proteína p17, que recubre a la cápsula o cápside propiamente dicha, cons-

tituida por la proteína p24. Dentro de la cápside se encuentran el material genético –que se presentará como dos hebras idénticas de ARN monocatenario–, la nucleoproteína y algunas enzimas (entre otras, la transcriptasa inversa). La transcriptasa inversa va a facilitar la formación, a partir del ARN, de una doble cadena de ADN, que se insertará en el material genético de la célula hospedadora.

En el genoma del VIH se incluyen varios genes: los *gag*, que codifican proteínas estructurales del núcleo y de la matriz, y los genes *env*, que codifican las glicoproteínas de la cubierta viral que intervienen en el reconocimiento de los receptores presentes en la superficie de las células “diana”. También contiene genes *pol*, que codifican enzimas esenciales para el proceso de replicación viral y, entre ellas, la transcriptasa inversa, que permite la conversión del ARN viral en ADN,

la integrasa, que facilita la incorporación del ADN viral al ADN de los cromosomas de las células huésped (provirus), y la proteasa, que facilita la escisión de las grandes proteínas precursoras inactivas gag y pol en sus formas activas.

Además de los genes mencionados, el ARN del VIH contiene otros genes, como *tat*, *rev*, *vif*, *vpu*, *nef* y *vpx*, que codifican proteínas reguladoras. En concreto, el gen *tat* codifica una proteína (*Tat*) que es expresada de forma precoz tras la infección y regula la expresión de otros genes del VIH. Por su parte, la proteína *Rev* facilita el paso del ARN mensajero desde el núcleo al citoplasma; la proteína *Vpr* parece estar implicada en la detención del ciclo celular y también capacita al ADN transcrito a partir del ARN viral a acceder al núcleo de células que no se encuentren en fase de división. La proteína *Vpu* es requerida para una liberación correcta de las partículas virales, en tanto que la *Vif* parece estar implicada en la infectividad del VIH. La proteína *Nef* tiene, entre otras, la misión de provocar una regulación a la baja de la expresión de los receptores CD4 en la superficie de las células huésped, facilitando así la gemación del virus en las fases finales del ciclo replicador. El virus se apodera de la maquinaria celular y silencia la replicación de numerosos genes celulares en favor de la replicación de los propios.

El VIH es un microorganismo extraordinariamente sensible al medio, no puede sobrevivir fuera del torrente sanguíneo o del tejido linfático y es fácilmente destruido por cualquier detergente o desinfectante al uso. Por este motivo, la transmisión del VIH entre personas ha de producirse a través de algún fluido biológico en el que pueda sobrevivir el VIH, fundamentalmente la sangre y algunas secreciones (vaginal, espermática, etc.), que entre en íntimo contacto con estructuras potencialmente receptoras, como los vasos sanguíneos, o pequeñas erosiones en la piel o las mucosas. Las principales vías de transmisión del VIH son la sexual, la parenteral y la vertical (madre-hijo), siendo la vía sexual la que origina más del 80% de los contagios a nivel mundial.

El VIH presenta tropismo por los macrófagos y los linfocitos T CD4. Las células infectadas por el VIH pueden transferir el virus a las células del sistema inmune local, presentes en el epitelio vaginal o en la mucosa anorrectal. En el caso de las relaciones heterosexuales –actualmente, la forma de transmisión más común–, el primer tejido en ser infectado es la mucosa cervical, donde pueden infectarse las células dendríticas y los linfocitos T CD4+. La proporción de linfocitos T CD4+ infectados en sangre periférica es mínima (1-10%), pero su capacidad de producir viriones es muy alta y, a partir de estos, la infección puede difundirse hacia los nódulos linfáticos regionales y, posteriormente, ser distribuida por todo el organismo a través del torrente circulatorio.

Ya en los nódulos linfáticos se produce una intensa replicación del VIH que en unos casos provoca la lisis de las células infectadas, pero en otros queda como una infección latente en los macrófagos y los linfocitos T en reposo. Justamente, son estos últimos los que actúan como “reservorios naturales” del VIH y dificultan notablemente la respuesta inmunológica del organismo y, en la misma medida, la adopción de medidas terapéuticas eficaces desde el mismo inicio de la infección. Sólo una pequeña proporción de los linfocitos infectados (1%) replica activamente el VIH en determinado momento, permaneciendo latente en la inmensa mayoría de ellos. Aún no se conoce bien de qué forma estas células con infección latente pasan a la replicación activa, pero los factores implicados en este proceso podrían constituir nuevas dianas terapéuticas, ya que el virus latente carece de efectos patológicos.

Apenas 10-12 días después del contagio ya se puede detectar el ARN viral en la sangre, lo que implica que el paciente está en condiciones de contagiar a otra persona. Tras la primera replicación viral después de la infección, la carga viral puede llegar a alcanzar valores de hasta 100 millones de copias por mL de sangre. Esta elevada viremia provoca una rápida respuesta

del sistema inmunológico. La respuesta inmune frente al VIH-1 se produce en la vertiente humoral (con una intensa producción de anticuerpos contra las proteínas reguladoras y estructurales, así como producción de complemento e interferones) y en la celular (activación de poblaciones linfocitarias T colaboradoras, citotóxicas y de estirpe NK o *natural killer*). Se produce una intensa expansión clonal de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica, dirigida frente a diversas proteínas del VIH-1, y que originan una cierta supresión de la replicación del VIH y una drástica disminución de la viremia –en varios órdenes de magnitud – pudiendo incluso hacerse indetectable en la sangre (generalmente, menos de 50 copias de ARN por mL).

Entre 3 y 5 semanas después de la infección, aparecen anticuerpos, lo que determina la seroconversión, ya que a partir de este momento el paciente se transforma en seropositivo. Aunque esta potente respuesta antiviral llega a contener la replicación vírica, es incapaz de erradicar el virus del organismo. En la fase crónica de la infección, estas respuestas se mantienen. Existe una persistente activación inmunológica por parte del virus y un control parcial de la masiva replicación viral por parte del sistema inmune durante largos periodos de tiempo. El pronóstico y la evolución de la infección dependerán del equilibrio entre la virulencia del virus y la respuesta inmunológica del huésped.

En los estadios finales de la enfermedad se produce un daño en el control inmunológico, con caída de linfocitos CD4+ y elevación de la carga viral, así como disminución de anticuerpos frente a diversas estructuras virales. La destrucción de los CD4+, que ocupan un lugar preeminente en la organización y la activación del sistema inmune, origina un deterioro funcional de otras poblaciones celulares. Esta situación define lo que denominamos SIDA, que va a caracterizarse por la aparición de infecciones oportunistas y tumores.

Existe un pequeño grupo de pacientes (5-10 %) con infección por el VIH-1 que presenta una progresión

lenta o una ausencia de progresión hacia estas fases finales. Estos *pacientes de progresión lenta* mantienen una carga viral basal reducida y cifras de linfocitos CD4⁺ mantenidas por encima de 500/mm³ en ausencia de terapia específica. Probablemente, este grupo de población es un colectivo heterogéneo, en cuya protección están implicados diversos factores inmunológicos (potentes y variadas respuestas citotóxicas), virológicos (cepas virales con defectos estructurales) y genéticos (defectos en ciertos correceptores del VIH; por ejemplo, CCR5, CXCR4) que permiten esta evolución benigna de la infección.

Según las cifras de 2008 publicadas por la OMS, hay actualmente 33,4 millones de afectados por el VIH. Se estima que durante ese año resultaron infectadas por el virus 2,7 millones de personas, y que 2 millones murieron de SIDA. El África subsahariana continúa siendo la región más afectada por el VIH. En 2008, dicha región tenía el 67% de las infecciones por VIH a nivel mundial, 68% de los nuevos casos en los adultos y el 91% de las nuevas infecciones en los niños. Según el último informe publicado por el *Registro Nacional de Sida*, en 2011 se diagnosticaron en España 2.763 nuevos casos de infección por VIH, lo que supone una tasa de 84,1/millón de habitantes. El 83% eran hombres y la mediana de edad fue de 35 años.

El proceso infeccioso del virus de la deficiencia humana (VIH-1) comienza tras su inoculación por una replicación extraordinariamente rápida del virus en el tejido linfoide, que se contrarresta por la aceleración de las tasas de producción y destrucción de las células de defensa inmunitaria. Más de un 30% de las partículas virales presentes en el plasma de los pacientes se renuevan diariamente, lo que implica una vida media viral de menos de dos días, mientras que el ritmo diario de sustitución de los linfocitos CD4⁺ plasmáticos es de un millón, lo que supone entre 10 y 100 veces más de lo normal.

La primoinfección por el VIH-1 es sintomática en más de la mitad de

los casos, pero puede pasar desapercibida ya que sus síntomas son los de una virosis común (como un resfriado o una gripe). Como en esta fase todavía no hay anticuerpos (*período ventana*), lo que puede determinarse es la *carga viral plasmática* (CVP), detectable a partir de la primera semana. La CVP en la infección aguda suele estar muy elevada – más de un millón (6 log₁₀) de copias de ARN viral – y se relaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas, detectándose la seroconversión entre una y dos semanas más tarde. El término **infección aguda**, que implica el diagnóstico antes de la seroconversión (menos de 30 días), no debe confundirse con el de **infección reciente**, aquella que tiene menos de seis meses de evolución (menos de 180 días).

Las manifestaciones clínicas del SIDA solo aparecen cuando el sistema inmunitario pierde la batalla frente a la infección. La facilidad de mutación del VIH explica la escasa eficacia de la monoterapia antirretroviral, dado que su rapidez de replicación garantiza la aparición y diseminación de cepas resistentes a varios fármacos. En cualquier caso, la progresión de la infección a SIDA es más rápida en los pacientes inicialmente sintomáticos y se asocia a factores iniciales de la infección, como la gravedad de la sintomatología en la infección aguda (mayor riesgo a mayor número de síntomas), cuantía del descenso inicial del número de linfocitos CD4⁺ (mayor riesgo si es inferior a 500 células/μL), nivel de la CVP basal o a partir del cuarto mes (mayor progresión si es mayor de 5 log₁₀ o 100.000 copias/mL), a la cuantía de ADN proviral inicial (mayor progresión si es mayor de 3,4 log₁₀ copias/millón de células mononucleares en sangre periférica), a la infección por virus X4 o con tropismo D/M, a las infecciones por más de un virus VIH-1 y al perfil genético de los individuos infectados.

A la fase aguda le sigue una fase asintomática, de duración variable pero raramente inferior a 18 meses, durante la que el VIH continúa replicándose en diferentes comparti-

mentos orgánicos, contrarrestando la respuesta inmunológica natural del organismo y provocando un estado inflamatorio de carácter crónico. Una pequeña proporción de pacientes son capaces de mantener una viremia indetectable durante años, lo que parece indicar que en ellos funciona adecuadamente el sistema inmunológico y son capaces de enfrentarse eficazmente al VIH a través de mecanismos estrictamente fisiológicos pero todavía desconocidos. Sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes infectados por el VIH, a lo largo del periodo asintomático se va produciendo una progresiva reducción de los recuentos de linfocitos T CD4⁺ y de la eficacia del sistema inmunológico. Cuando se ha alcanzado un grado significativo de deterioro del tejido linfoide, fruto de la replicación viral y del estado inflamatorio crónico, la replicación viral vuelve a crecer y la difusión del VIH se generaliza por todo el organismo, dando lugar a recuentos de linfocitos T CD4⁺ por debajo de 200/μL, momento a partir del cual se considera la aparición del sida propiamente dicho, en el que el riesgo de nuevas infecciones, reactivación de infecciones latentes, aparición de infecciones oportunistas, o de algunas neoplasias es muy elevado y que, en última instancia, acabará provocando la muerte del paciente si no se adoptan las medidas adecuadas.

Los microorganismos oportunistas causantes de infecciones más frecuentemente asociados a la inmunodeficiencia provocada por el VIH son varias especies de *Mycobacterium* (*M. tuberculosis*, complejo *avium-intracellulare*, etc.), *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), *Candida albicans*, *Herpes* simple y zóster, *Citomegalovirus*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Isospora*, etc. En cuanto a las neoplasias emergentes como consecuencia del fracaso inmunológico, las más comúnmente relacionadas con el VIH son el sarcoma de Kaposi, ciertos linfomas y otros trastornos linfoproliferativos (como la *leucoencefalopatía multifocal progresiva*: LMP) ligados infecciones oportunistas

por el **virus del herpes humano de tipo 8** (VHH-8). No es infrecuente el desarrollo de una encefalopatía progresiva, a veces inducida por el propio VIH (que es capaz de infectar y replicarse en las células de la microglía, en el SNC).

En los pacientes infectados por el VIH se observan con frecuencia distintos síndromes clínicos (afecciones oculares, renales, hematológicas, alteraciones endocrinas y del metabolismo, neurológicas, gastrointestinales, pulmonares, adenopatías, síndrome febril, anorexia, afecciones cardíacas y manifestaciones reumatólogicas) de diferente etiología, ya sean relacionados con la propia infección, con la aparición de nuevas infecciones o con el tratamiento antirretroviral. En definitiva, se estima que, en ausencia de tratamiento, el tiempo medio transcurrido entre la infección y la muerte del paciente es de 11 años.

El **objetivo esencial de la terapia antirretroviral (TAR) es maximizar la supresión permanente de la replicación del VIH**, con el fin de limitar el desarrollo de resistencia viral y de restaurar la función inmunológica, reduciendo con ello la morbilidad y la mortalidad asociadas, mejorando la calidad de vida del paciente y previniendo la transmisión del VIH. En este sentido, el estándar terapéutico de supresión de la replicación viral es aquel que asegure al máximo una **carga viral plasmática** (CVP) estable por debajo de 50 copias/ml.

Actualmente, según el *Documento de Consenso Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana* (Berenguer, 2013) el inicio del tratamiento antirretroviral debe basarse en las manifestaciones clínicas, el número de linfocitos CD4+, la carga viral plasmática (CVP) y la presencia de otras patologías concomitantes.

En el caso de **infección sintomática**, se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los casos, pero en caso de **infección asintomática** el inicio del tratamiento está justificado:

- Cuando el nivel de linfocitos CD4+ sea inferior a 500 células/ μ L.
- En pacientes con determinadas comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, CVP >105 copias/mL, proporción de linfocitos CD4+ inferior al 14%, edad \geq 55 años, riesgo cardiovascular elevado y trastornos neurocognitivos, etc.), incluso aunque el número de linfocitos CD4+ sea mayor de 500 células/ μ L.

Asimismo, en pacientes asintomáticos e independientemente del recuento de linfocitos CD4+, se recomienda el inicio del tratamiento antirretroviral en:

- Parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión por vía sexual. En ningún caso ello debe suponer la abstención de otras medidas para impedir la transmisión del VIH.
- En mujeres gestantes, para prevenir la transmisión materno fetal.
- En la nefropatía VIH.
- En la hepatitis B que requiere tratamiento.

Los **fármacos antirretrovirales** disponibles actualmente son:

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa

a. **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos (ITIAN):** Fue el primer grupo disponible de fármacos activos contra VIH. Los primeros eran análogos de los nucleótidos naturales (**ITIAN**, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos), con capacidad de impedir la síntesis de DNA viral a partir de la cadena de ARN infectante. Actúan como finalizadores de cadena: la **transcriptasa inversa** los incorpora como eslabones en la cadena de ADN en formación, pero es incapaz de unir a ellos el eslabón siguiente. Obstaculizan

así la incorporación del ADN viral a la dotación genética de la célula infectada. La **zidovudina** fue el primer medicamento antirretroviral, es el más experimentado y se considera todavía la base del tratamiento. Como consideración muy general, hay dos perfiles distintos de efectos adversos dentro del grupo: la **zidovudina** y (con menor intensidad) la **lamivudina** tienen toxicidad hematológica (anemia y neutropenia) y gastrointestinal (náuseas). **Didanosina** y **estavudina** presentan, en grados diferentes, riesgo de neuropatía periférica y pancreatitis. Por su parte, **abacavir** produce reacciones hipersensibilidad en un 3% de los pacientes. El **tenofovir** fue el primero de una subclase de los ITIAN, los **derivados nucleotídicos** (a diferencia de los nucleosídicos), que presenta la peculiaridad de acortar el proceso bioquímico intracelular de fosforilación (un paso imprescindible para la activación farmacológica de estos medicamentos), además de facilitar su paso a través de las membranas celulares. La **emtricitabina** presenta un marcado parecido con la lamivudina, estructural, farmacológico y clínico.

b. **Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN):** Su estructura química está muy alejada a la de los ITIAN. Los fármacos de este grupo que están actualmente disponibles son **nevirapina**, **efavirenz**, **etravirina** y **rilpivirina**. No parecen presentar resistencia cruzada con los derivados nucleosídicos (zidovudina, especialmente), aunque la resistencia frente a la propia nevirapina aparece de forma relativamente rápida, salvo que se utilice asociada con otros antirretrovirales (dos es el número mínimo recomendado). Los inhibidores no nucleosídicos

de la *transcriptasa inversa* se unen al enzima en una zona relacionada aunque diferente de la utilizada por los ITIAN.

2. Inhibidores de la proteasa (IP):

Interfieren una etapa vital en el ensamblaje de nuevos viriones y la diseminación del virus. Una particularidad de la dotación genética del VIH es codificar muchas de sus proteínas vitales como precursores que tienen que ser recortados tras la síntesis para obtener las cadenas proteicas útiles. El corte de las cadenas precursoras está catalizado por una *proteasa* específica. Entre los componentes virales que no se forman sin la *proteasa* están la propia *proteasa*, la *transcriptasa inversa* y varias proteínas estructurales. Los inhibidores de la proteasa imitan la estructura química de los puntos de la cadena peptídica donde el enzima produce los cortes, bloqueando así la acción. La potencia antiviral es superior a la de los inhibidores de la transcriptasa inversa, pero son también muy susceptibles a las resistencias. Actualmente, están disponibles en España indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir, tipranavir y darunavir.

3. Inhibidores de la fusión (IF).

La **enfuvirtida** ha sido el primer agente de este grupo en recibir la autorización de comercialización. Actúa bloqueando la penetración del VIH-1 en los linfocitos T CD4⁺, al inhibir el proceso por el que la cubierta viral se funde con la membrana de los linfocitos, impidiendo la penetración viral en las células diana para el VIH en el sistema inmunológico humano. El mecanismo específico transcurre a través de la asociación con la subunidad glucoprotéica *gp41* del VIH-1. Esta asociación impide el cambio conformacional requerido en la *gp41* para fusionarse con la membrana de los linfocitos T CD4⁺.

4. Inhibidores de la integrasa (InInt):

El **raltegravir** es un inhibidor de la integrasa del VIH, un enzima codificado por el

virus que facilita la integración (inserción) del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped (linfocitos T). Este proceso de integración genómica es indispensable para la replicación viral, dado que ésta depende de la maquinaria celular de duplicación del ADN, y se produce en cuatro pasos consecutivos: ensamblaje, procesamiento en 3%, transferencia de hebras y reparación. De estos cuatro pasos, los tres primeros son catalizados por la integrasa. Raltegravir actúa específicamente inhibiendo el tercer paso, la transferencia de hebras de la integrasa. Según el *Documento de Consenso*, puede emplearse como tratamiento de inicio en dosificación cada 12 h, combinado con tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina. El elvitegravir forma parte de este grupo.

5. Inhibidores del co-receptor CCR5.

Maraviroc es el único fármaco comercializado en España que actúa inhibiendo el co-receptor humano de quimiocinas CCR5, impidiendo con ello la penetración del VIH con tropismo CCR5 (virus R5). Maraviroc carece de actividad frente a VIH con tropismo CXCR4 (virus X4) o con tropismo dual CCR5/CXCR4. Estos co-receptores son requeridos, junto con el CD4, para facilitar la unión de la membrana celular con la cápside del VIH y, en consecuencia, la penetración del contenido del virus en el citoplasma de la célula infectada. Las cepas que infectan a monocitos y macrófagos, que son las primeras seleccionadas por el VIH, son R5 o monocitotropas; después el virus evoluciona cambiando su tropismo hacia un tropismo CXCR4 (X4), que son las que infectan preferentemente a los linfocitos. Maraviroc se une a la región proteica del co-receptor CCR5 exterior a la membrana, provocando un cambio estable de su conformación y haciéndola inasequible para las quimiocinas del VIH. Por tanto, se trata de una forma de inhibición alostérica no competitiva. De esta ma-

nera, el VIH con tropismo CCR5 no es capaz de actuar sobre tal co-receptor, impidiendo la unión del VIH a la célula y, consecuentemente, la infección por el VIH.

El tratamiento de elección de la infección por el VIH-1 en el momento actual consiste en **una combinación de al menos tres fármacos** que incluyan dos ITIAN asociado a un IP/r, un ITINN o un InInt. Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir una CVP <50 copias/mL en más del 70% de los casos a las 48 semanas. La elección de una u otra familia se realiza según sus potenciales ventajas, entre otras:

- Interacciones farmacológicas (de menos a más): InInt, ITINN, IP/r;
- Mayor barrera genética: IP/r;
- Menor coste: ITINN (además el momento idóneo del uso de los ITINN de primera generación es el tratamiento inicial, ya que en las pautas de rescate tienen menos actividad que otras familias de FAR).

En resumen, puede utilizarse la combinación de 2 ITIAN + 1 ITINN, 2 ITIAN + 1 IP/r ó 2 ITIAN + InInt como tratamiento de inicio. Una pauta con dos ITIAN (preferentemente tenofovir/emtricitabina) y un InInt (raltegravir o elvitegravir) tendría la ventaja de una mayor concentración en las secreciones genitales y podría reducir más rápidamente la CVP durante las primeras 4-8 semanas en comparación con los IP o ITINN, lo que podría facilitar la reducción de la transmisión del VIH. En cualquier caso, se debe efectuar siempre una prueba de resistencias y un tropismo viral al diagnóstico de la infección aguda o reciente, se vaya a iniciar el tratamiento o no. Si no se dispone del resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en un IP/r hasta tener los resultados. La monoterapia con un IP/r no se recomienda como tratamiento de inicio, como tampoco se deben usar pautas sin un ITIAN. Lo que es fundamental considerar es que **si se inicia el tratamiento antirretroviral, éste debe admi-**

nistrarse por tiempo indefinido y en aquellos que no estén incluidos en los anteriores criterios, se recomienda reevaluarlos a partir de los 6 meses, cuando la infección pasa a ser crónica.

Asimismo, las combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. El tratamiento antirretroviral es recomendado siempre en los pacientes sintomáticos, en las embarazadas, en las parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión, en la hepatitis B que requiera tratamiento y en la nefropatía relacionada con el VIH. En los pacientes asintomáticos el inicio del tratamiento depende en la cifra de linfocitos CD4⁺, la carga viral plasmática, la edad y las comorbilidades del paciente. El esquema terapéutico debe incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un tercer fármaco (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, inhibidor de la proteasa potenciado o inhibidor de la integrasa). Se han seleccionado por consenso combinaciones concretas de fármacos, en concreto, las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son **tenofovir/emtricitabina** (TDF/FTC) o **abacavir/lamivudina** (ABC/3TC), recomendándose el uso de fármacos coformulados en un mismo medicamento.

Debe tenerse presente, no obstante, que la aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el VIH continúa replicando bajo presión selectiva de fármacos. La detección de las mutaciones de resistencias por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico. Las opciones terapéuticas tras el fracaso virológico son limitadas, pero actualmente puede conseguirse el objetivo de una CVP indetectable. Afortunadamente, la toxicidad es un factor cada vez menos limitante del tratamiento.

ACCIÓN Y MECANISMO

Se trata de una combinación de tres agentes antirretrovirales, dos

inhibidores de la transcriptasa inversa (emtricitabina y tenofovir) y un inhibidor de la integrasa (elvitegravir), junto con un potenciador farmacocinético (cobicistat), coformulados en un mismo medicamento que ha sido autorizado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos de 18 años de edad o mayores que nunca han recibido tratamiento antirretroviral o que están infectados por un VIH-1 sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a ninguno de los tres fármacos del medicamento. Esta combinación se utiliza con el fin de reducir drásticamente la carga viral y frenar el deterioro del sistema inmunitario de los pacientes y la incidencia de infecciones oportunistas y otras patologías asociadas al SIDA. Tanto elvitegravir, como emtricitabina y tenofovir tienen actividad frente a VIH-1 y VIH-2, actuando sinérgicamente frente al VIH-1.

Elvitegravir es un inhibidor de la *integrasa* del VIH, un enzima codificado por el virus que facilita la integración (inserción) del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped (linfocitos T). Este proceso de integración genómica es indispensable para la replicación viral, dado que ésta depende de la maquinaria celular de duplicación del ADN, y se produce en cuatro pasos consecutivos: ensamblaje, procesamiento en 3%, transferencia de hebras y reparación. De estos cuatro pasos, los tres primeros son catalizados por la *integrasa*. Elvitegravir actúa específicamente inhibiendo el tercer paso, la transferencia de hebras de la *integrasa*, con una concentración inhibitoria para el 50% (IC_{50%}) de 8,8 nM.

Los mecanismos principales de resistencia frente a raltegravir consisten en mutaciones genéticas que conducen a cambios en la secuencia peptídica de la *integrasa*, principalmente por sustitución de un aminoácido por otro en las posiciones 66 (T66I/A/K), 92 (E92Q/G) y 148 (Q148R), que confieren una reducción de la susceptibilidad del VIH al elvitegravir de 15, 36 y 109 veces, respectivamente. En el caso del raltegravir las mutaciones más

frecuentes corresponden a las posiciones 148, 155 y 143; de hecho, aunque existe resistencia cruzada entre elvitegravir y raltegravir, ésta no es completa, ya que algunas cepas virales con la sustitución T66I resistentes a elvitegravir son susceptibles al raltegravir. En cualquier caso, generalmente, las formas más resistentes se asocian a la confluencia de dos o más mutaciones en la *integrasa*. La administración conjunta de elvitegravir con otros antirretrovirales reduce la aparición de cepas de VIH resistentes al fármaco. Elvitegravir no afecta a la replicación de los virus de la hepatitis VHB ni VHC, ni afecta al ADN mitocondrial humano. Los dos principales metabolitos del elvitegravir tienen también actividad anti-VIH, pero considerablemente menor (entre 7 y 10 veces) que el fármaco.

Cobicistat es un análogo del ritonavir que es utilizado en esta combinación con el fin de potenciar los niveles de elvitegravir. Carece de efectos significativos sobre VIH (IC_{50%} >30 µM vs. 0,6 nM con ritonavir, frente a la proteasa del VIH). Como ocurre con el ritonavir, es un potente inhibidor de algunos isoenzimas del sistema citocromo P450 (CYP), especialmente sobre la subfamilia CYP3A y, en particular sobre la isoforma CYP3A4, principal vía metabólica del elvitegravir. Con ello, el cobicistat incrementa notablemente los niveles plasmáticos y la semivida de eliminación del elvitegravir y, con ello, sus efectos frente al VIH.

Tenofovir y **emtricitabina** son dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos (ITIAN), con capacidad de impedir la síntesis de DNA viral a partir de la cadena de ARN infectante. Actúan como finalizadores de cadena: la *transcriptasa inversa* los incorpora como eslabones en la cadena de ADN en formación, pero es incapaz de unir a ellos el eslabón siguiente; obstaculizan así la incorporación del ADN viral a la dotación genética de la célula infectada. El **tenofovir** pertenece a subclase de **derivados nucleotídicos** (nucleósidos fosforilados), que presenta la peculiaridad de acortar el proceso bioquímico intracelular

de fosforilación, un paso imprescindible para la activación farmacológica de estos medicamentos, además de facilitar su paso a través de las membranas celulares; en concreto, el tenofovir es un análogo de la adenosina monofosfato (AMP). Por su parte, la **emtricitabina** es un análogo nucleósido de la citidina, que presenta un marcado parecido estructural, farmacológico y clínico con la lamivudina.

Se ha observado resistencia a la emtricitabina y al tenofovir debido al desarrollo de mutaciones que expresan sustituciones de la transcriptasa inversa en las posiciones 184 (M184V/I), o al tenofovir por sustitución en la 65 (K65R). El cobicistat no afecta al metabolismo ni, en general, a la cinética del tenofovir o de la emtricitabina.

ASPECTOS MOLECULARES

El elvitegravir está estrechamente relacionado con su antecesor farmacológico directo, el raltegravir. Como éste, presenta una estructura pseudopeptídica que emula químicamente una fracción proteica y con ello es capaz de actuar de se-

ñuelo bioquímico para la integrasa del VIH, conduciendo a su bloqueo. La evidente relación estructural del cobicistat con el ritonavir no se traduce en un efecto antirretroviral significativo por parte del primero (mientras que el ritonavir sí lo tiene); en este caso, ambos fármacos coinciden en ser sustratos bloqueantes del CYP3A4, actuando como potenciadores cinéticos de otros agentes directamente antirretrovirales, en este caso del elvitegravir.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

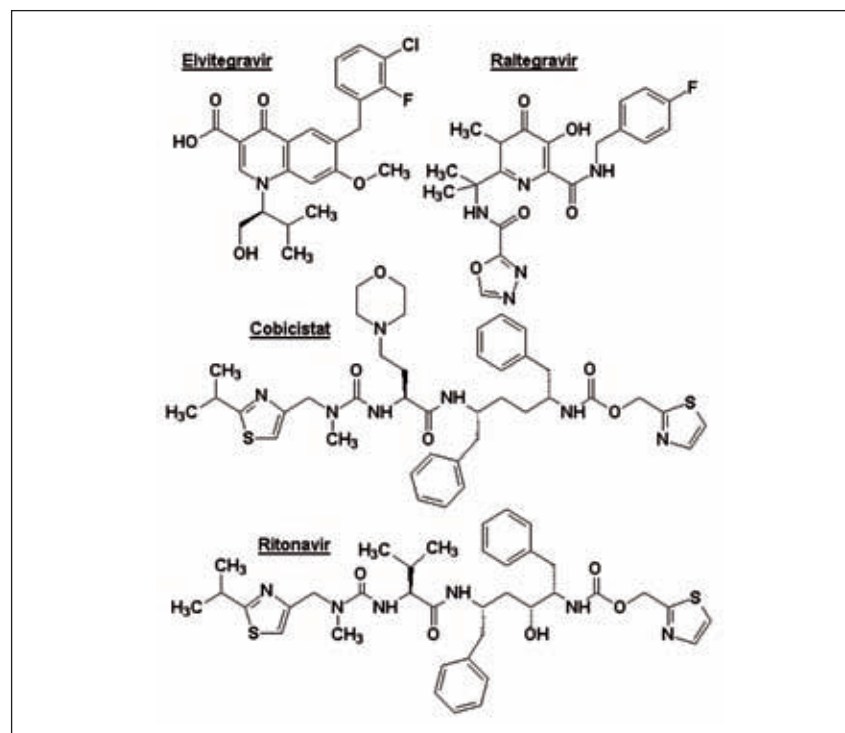
La eficacia y la seguridad clínicas de la combinación elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir han sido adecuadamente confirmadas en la indicación autorizada, a través de dos ensayos clínicos principales de fase III (confirmatorios de eficacia y seguridad), comparando la combinación de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir (ECET), coformulada en una misma unidad de dosis, frente a la combinación coformulada de efavirenz, emtricitabina y tenofovir (EET) y frente a la combinación de atazanavir potenciada por ritonavir, junto con la combinación coformulada de emtricitabina y tenofovir (ARET).

Los pacientes incluidos en estos dos ensayos clínicos pivotales tenían una carga viral plasmática (CVP) de al menos 5.000 copias/ml ($3,7 \log_{10}$) de ARN de VIH-1 y no habían sido tratados previamente con ningún agente antirretroviral (pacientes *naïve*). Todos los tratamientos fueron administrados por vía oral, aproximadamente a la misma hora. Como variable primaria de eficacia se estableció el porcentaje de pacientes que presentaban **supresión virológica**¹ a la semana 48 (un año) del tratamiento. Como variables secundarias se determinaron los porcentajes de pacientes con supresión viral a las 96 semanas (2 años).

El estudio GS-US-236-0102 (Sax, 2012) comparó la eficacia y la seguridad de la combinación **elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir (ECET)**, coformulada en una misma unidad de dosis, frente a la combinación coformulada de **efavirenz, emtricitabina y tenofovir (EET)** y se llevó a cabo en varios centros de Estados Unidos y de Puerto Rico, sobre un total de 700 pacientes con una edad comprendida mayoritariamente entre los 30 y los 40 años y una carga viral plasmática media de 50.000 copias/ml ($4,7 \log_{10}$), estando una tercera parte por encima de las 100.000 ($5 \log_{10}$) copias/ml. Un 98% de los pacientes presentaban el subtipo B de VIH-1, la mitad, aproximadamente, tenían menos de 350 células CD4/ μ l y más del 80% eran asintomáticos. Un 5% estaban coinfectados por virus de las hepatitis VHB o VHC.

Los resultados mostraron que las tasas de supresión virológica a la semana 48 de tratamiento fueron

Los resultados mostraron que las tasas de supresión virológica a la semana 48 de tratamiento fueron



¹ Se entiende como **supresión virológica** el mantenimiento de la carga viral plasmática (CVP) por debajo de 50 copias/ml ($1,7 \log_{10}$), mientras que el **fracaso virológico** viene definido como dos valores confirmados de CVP superiores a 50 copias/ml a partir de las 24 semanas del inicio del tratamiento antirretroviral.

del 84,1% con la combinación de elvitegravir (ECET) vs. 84,1% con la de efavirenz (EET), con una diferencia de 3,6 puntos sin significación estadística ($IC_{95\%}$ -1,6 a 8,8; $p=0,17$). Las tasas de fracaso virológico fueron del 7,1% vs. 7,1% y el porcentaje de pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento por la incidencia de eventos adversos emergentes durante el mismo fue del 2,5% vs. 5,4%. El análisis por protocolo (PP) de los resultados indicó unas tasas de supresión virológica del 94,9% vs. 96,0%, con una diferencia no significativa de -1,1 puntos ($IC_{95\%}$ -4,4 a 2,4).

La extensión de este estudio a 96 semanas (Zolopa, 2013) mostró un resultado de supresión virológica del 84,2% (ECET) vs. 81,5% (EET), con una diferencia no significativa de 2,7 puntos ($IC_{95\%}$ -2,9 a 8,3; $p=0,35$). Las tasas de fracaso virológico fueron del 6,3% vs. 7,7% y el porcentaje de pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento por la incidencia de eventos adversos fue del 4,9% vs. 6,3%.

Por su parte, el estudio GS-US-236-0103 (DeJesus, 2012) comparó la eficacia y la seguridad de la combinación **elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir (ECET)**, coformulada en una misma unidad de dosis, frente a la combinación de **atazanavir potenciada por ritonavir**, junto con la combinación coformulada de **emtricitabina y tenofovir (ARET)**. El estudio se llevó a cabo en 146 centros de Estados Unidos y de Europa, principalmente, sobre un total de 708 pacientes con una edad comprendida mayoritariamente entre los 30 y los 40 años y una carga viral plasmática media de 63.000 copias/ml ($4,8 \log_{10}$), estando un 40% por encima de las 100.000 ($5 \log_{10}$) copias/ml. Un 91% de los pacientes presentaban el subtipo B de VIH-1, la mitad, aproximadamente, tenían menos de 350 células CD4/ μ l y más del 80% eran asintomáticos. Menos del 5% estaban coinfectados por virus de las hepatitis VHB o VHC.

Los resultados mostraron que las tasas de supresión virológica a la semana 48 de tratamiento fueron del 89,5% con ECET vs. 86,8% con

ARET, con una diferencia de 3,0 puntos sin significación estadística ($IC_{95\%}$ -1,9 a 7,8; $p=0,22$). Las tasas de fracaso virológico fueron del 5,4% vs. 5,4% y el porcentaje de pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento por la incidencia de eventos adversos emergentes durante el mismo fue del 3,1% vs. 5,1%. El análisis por protocolo (PP) de los resultados indicó unas tasas de supresión virológica del 97,5% vs. 97,7%, con una diferencia no significativa de -0,1 puntos ($IC_{95\%}$ -2,6 a 2,4; $p=0,95$).

La extensión de este estudio a 96 semanas (Rockstroh, 2013) mostró un resultado de supresión virológica del 83,3% (ECET) vs. 82,3% (ARET), con una diferencia no significativa de 1,1 puntos ($IC_{95\%}$ -4,5 a 6,7; $p=0,70$). Las tasas de fracaso virológico fueron del 6,8% vs. 7,3% y el porcentaje de pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento por la incidencia de eventos adversos fue del 4,2% vs. 5,9%.

La toxicidad asociada al tratamiento con la combinación coformulada de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir está en línea con la mostrada por otros agentes antirretrovirales, predominando por encima de todo la digestiva, particularmente las náuseas y la diarrea, presentes en el 20% aproximadamente de los pacientes tratados con esta combinación. En cuanto a la gravedad de los eventos adversos, un 2,7% presentaron eventos con un nivel 3 o 4, vs. 4,0% con la combinación de efavirenz (EET) y 3,7% con la de atazanavir (ARET). Las tasas de abandono prematuro del tratamiento por la aparición de eventos adversos durante el mismo fueron del 3,7% (ECET), 5,1% (EET) y 5,1% (ARET).

La incidencia comparada acumulativa de diarrea fue de 22,7%, 18,7% y 27,3%; la de náuseas de 19,5%, 13,3% y 19,4%; fatiga 13,1%, 13,1% y 12,7%; infecciones del tracto respiratorio superior 14,2%, 11,7% y 16,3%; cefalea 14,6%, 10,1% y 12,4%; vértigo/mareos 5,6%, 23,7% y 7,0%; sueños anormales 9,3%, 27,3% y 3,9%; insomnio 8,7%, 13,6% y 5,1%; depresión 7,6%, 10,9% y 6,5%; erup-

ciones exantemáticas 6,9%, 12,5% y 6,2%.

ASPECTOS INNOVADORES

Es una combinación de tres agentes antirretrovirales, dos inhibidores de la transcriptasa inversa (emtricitabina y tenofovir) y un inhibidor de la integrasa (elvitegravir), junto con un potenciador farmacocinético (cobicistat), coformulados en un mismo medicamento que ha sido autorizado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos de 18 años de edad o mayores que nunca han recibido tratamiento antirretroviral o que están infectados por un VIH-1 sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a ninguno de los tres fármacos del medicamento.

Elvitegravir es un inhibidor de la *integrasa* del VIH, un enzima codificado por el virus que facilita la integración (inserción) del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped (linfocitos T). **Cobicistat** es un análogo del ritonavir que es utilizado en esta combinación con el fin de potenciar los niveles de elvitegravir. Carece de efectos significativos sobre VIH y es un potente inhibidor de algunos isoenzimas del sistema citocromo P450 (CYP), especialmente sobre la subfamilia CYP3A y, en particular sobre la isoforma CYP3A4, principal vía metabólica del elvitegravir. Con ello, el cobicistat incrementa notablemente los niveles plasmáticos y la semivida de eliminación del elvitegravir y, con ello, sus efectos frente al VIH. **Tenofovir y emtricitabina** son dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos (ITIAN), con capacidad de impedir la síntesis de DNA viral a partir de la cadena de ARN infectante.

Los datos clínicos disponibles son consistentes y parecen indicar que el la combinación de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir no es inferior a la combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir (EET) o la de atazanavir potenciando con

ritonavir y asociados a emtricitabina-tenofovir (ARET). En este sentido, las tasas de supresión virológica fueron del 87,6% vs. 84,1% (EET) a las 48 semanas y del 84,2% vs. 81,5% a las 96 semanas; en comparación con ARET, las correspondientes tasas fueron del 89,5% vs. 86,8% a las 48 semanas, y del 83,3% vs. 82,3% a las 96. En todos los casos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Desde el punto de vista toxicológico, los efectos adversos más comunes de Stribid® son la diarrea y las náuseas, que afectan a uno de cada cinco pacientes tratados con el medicamento. Tanto estos como el resto de eventos adversos que emergieron durante el tratamiento mantuvieron un perfil similar al observado a otros tratamientos antirretrovirales de primera línea. Algo mejor tolerado que la combinación con efavirenz, especialmente en cuanto a efectos adversos neurológicos y en línea con la combinación de atazanavir.

La presencia del cobicistat, un análogo del ritonavir, en la combinación confiere a ésta un elevado potencial de interaccionar con numerosos medicamentos, habida cuenta del efecto inhibidor sobre el CYP3A4, implicado en el metabolismo de tales medicamentos. Este nuevo principio activo es postulado como una alternativa al ritonavir

como potenciador farmacocinético de otros antirretrovirales y, de hecho, ha sido autorizado también como medicamento monocomponente por la EMA (Tybost®).

Sin duda alguna, uno de los objetivos terapéuticos esenciales de Stribid® es ofrecer una combinación eficaz en la primera línea del tratamiento de la infección por VIH en pacientes previamente no tratados, incluyendo por primera vez un inhibidor de la integrasa en una combinación coformulada una única unidad de dosis oral, que solo requiere una única administración diaria. Hasta ahora, las combinaciones disponibles solo contenían inhibidores de transcriptasa (la única combinación coformulada con inhibidores de la proteasa incluye simplemente al lopinavir potenciado por ritonavir; véase la tabla adjunta). En cualquier caso, las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son **tenofovir/emtricitabina** (TDF/FTC) o **abacavir/lamivudina** (ABC/3TC), recomendándose el uso de fármacos coformulados en un mismo medicamento.

Actualmente, se considera que la **falta de adherencia al mismo constituye la primera causa de fracaso terapéutico del tratamiento antirretroviral**. De hecho, se considera que el uso de regímenes completos en comprimido

único constituye la estrategia más eficiente para facilitar la adherencia (Berenguer, 2013). Son particularmente ilustrativos los resultados de un estudio (Sax, 2010) sobre adhesión al tratamiento, mostrando que el porcentaje de pacientes que alcanzaron un nivel de adhesión superior al 95% fue superior entre los que recibían un régimen de un único medicamento (con uno o varios fármacos antirretrovirales): 47% entre los que tomaban un comprimido, 41% de los que tomaban dos y el 34% de los que recibían tres o más. Considerando los correspondientes porcentajes de pacientes que alcanzaron una adhesión superior al 90% fueron del 72%, 68% y 62%, respectivamente. Asimismo, los pacientes que consiguieron un nivel de adhesión superior al 95% tuvieron un 40% menos de probabilidades de ser ingresados en el hospital durante el periodo de estudio y, concretamente, tomar un régimen de una sola pastilla se relacionó con una tasa de hospitalizaciones un 24% menor.

En definitiva, una innovación terapéutica de cierto interés que va claramente enfocada a prolongar la eficacia del tratamiento de primera línea, a través de una optimización de la adherencia de los pacientes, con una combinación innovadora de mecanismos de acción y un perfil aceptable de toxicidad.

COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES COFORMULADAS EN UNA ÚNICA UNIDAD DE DOSIS

Medicamento	ITINN		ITIAN					IP		InInt
	Efavirenz	Rilpivirina	Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	Tenofovir	Zidovudina	Lopinavir	Ritonavir	Elvitegravir
Atripla®	600 mg			200 mg		245 mg				
Combivir®					150 mg		300 mg			
Eviplera®		25 mg		200 mg		245 mg				
Kaletra®								100 mg	25 mg	
								200 mg	50 mg	
								400 mg	100 mg	
Kivexa®			600 mg		300 mg					
Lamivudina/										
Zidovudina EFG					150 mg		300 mg			
Stribild®				200 mg		245 mg				150 mg
Trizivir®			300 mg		150 mg		300 mg			
Truvada®				200 mg		245 mg				

BIBLIOGRAFIA

- Berenguer J, Pedrol PD, Polo R, Lozano F, López J, et al. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2013). <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docTARGesidaPNS2013Def.pdf>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP; GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9835): 2429-38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60918-0.
- European Medicines Agency. Stribild. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/200486/2013; EMEA/H/C/002574. <http://www.ema.europa.eu/>
- Karmon SL, Markowitz M. Next-generation integrase inhibitors : where to after raltegravir? *Drugs*. 2013; 73(3): 213-28. doi: 10.1007/s40265-013-0015-5.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2012. http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHsida_Junio2012.pdf
- Molina JM, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 27-35.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Plummer A, Abram M, Cheng AK, Fordyce MW, Szwarcberg J; GS-236-0103 Study Team. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 62(5): 483-6. doi: 10.1097/QAI.0b013e318286415c.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK; GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012; 379(9835): 2439-48. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60917-9.
- Sax PE, Meyers JL, Mugavero MJ, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment regimens and correlation with risk of hospitalization among commercially insured patients in the US. *J Int AIDS Soc*. 2010; 13 (Suppl. 4): O3. doi:10.1186/1758-2652-13-S4-O3.
- Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Plummer A, White KL, Cheng AK, Rhee MS, Szwarcberg J; GS-US-236-0102 Study Team. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 63(1): 96-100. doi: 10.1097/QAI.0b013e318289545c.
- Temesgen Z. Cobicistat-boosted elvitegravir-based fixed-dose combination antiretroviral therapy for HIV infection. *Drugs Today (Barc)*. 2012; 48(12): 765-71. doi: 10.1358/dot.2012.48.12.1895682.

VALORACIÓN

CRIZOTINIB

► XALKORI® (Pfizer)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XE. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Otros citostáticos: inhibidores directos de la proteína cinasa.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de adultos con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado.

Condiciones de conservación y dispensación:

- H: Medicamento hospitalario
- PN: Precio notificado
- R: Requiere receta médica
- C: Caducidad inferior a cinco años.

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad molecular: Mecanismo de acción selectivo frente a biomarcadores específicos.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Raltegravir	Isentress	Merck Sharp Dohme	2007

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis diaria	Coste anual
Stribild® (elvitegravir 150/cobicistat 150/emtricitabina 200/ tenofovir 245)	1 comp/24 h	13.107,76 €
Atripla® (efavirenz 600/emtricitabina 200/ tenofovir 245)	1 comp/24 h	9.578,45 €
Truvada® (emtricitabina 200/ tenofovir 245) + Reyataz® (azatanavir 300) + Norvir (ritonavir 100)	1+1+1 comp/24 h	12.714,78 €