BICTEGRAVIR / EMTRICITABINA / TENOFOVIR ALAFENAMIDA (▼BIKTARVY®, *GILEAD*) EN INFECCIÓN POR VIH

Carlos Fernández Moriano

RESUMEN

El medicamento Biktarvy® consiste en una novedosa combinación coformulada de tres agentes antirretrovirales, que incluye dos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI) ampliamente utilizados (emtricitabina y tenofovir alafenamida) y un nuevo inhibidor de la integrasa (bictegravir). Ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir. Esta combinación de principios activos – que actúan a través de mecanismos de acción distintos – 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. Las tres moléculas tienen actividad antirretroviral frente a VIH-1 y VIH-2, actuando sinérgicamente frente al VIH-1.

Su eficacia y seguridad clínica han sido adecuadamente contrastadas mediante cuatro amplios ensayos pivotales de fase 3 con comparador activo realizados en las poblaciones diana: dos ensayos doblemente ciegos incluyeron pacientes no tratados previamente (naïve) y otros dos ensayos, uno abierto y otro ciego, evaluaron pacientes virológicamente suprimidos. Los datos clínicos a 48 semanas son consistentes en los distintos subgrupos de pacientes e indican que la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida es no inferior en términos de eficacia – definida como tasas de supresión viral (<50 copias de ARN viral/mL) – en pacientes naïve frente a la combinación de abacavir/dolutegravir/lamivudina (92,4% de pacientes vs 93,0%) ni frente a dolutegravir más emtricitabina/tenofovir alafenamida (89,4% vs 92,9%). También ha demostrado no inferioridad en pacientes tratados previamente – con independencia del TAR anterior – que cambiaron al nuevo tratamiento, alcanzando tasas elevadas de supresión virológica similares a las conseguidas en pacientes que siguieron en tratamiento con los comparadores activos (93,6% vs 95% de la combinación abacavir/dolutegravir/lamivudina, y 92,1% vs 88,9% de la combinación de atazanavir o darunavir –potenciados con ritonavir o cobicistat– más emtricitabina/tenofovir disoproxilo o más abacavir/lamivudina); las tasas de fracaso virológico para la nueva combinación fueron muy bajas (1,1-1,7%).

Con respecto a la seguridad, su perfil de eventos adversos está bien caracterizado en base a los datos de los 1.288 pacientes incluidos en los ensayos pivotales, y se puede considerar aceptable y similar a la del resto de regímenes de primera línea. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia han sido cefalea, diarrea y náuseas, que afectaron a más de 4 pacientes por cada 100 tratados, siendo la frecuencia de efectos adversos graves que supusieron una interrupción del tratamiento muy baja (<1%). El perfil toxicológico se sitúa próximo al de regímenes basados en otro inhibidor de la integrasa (INI) como dolutegravir: cabe prestar especial atención al riesgo de toxicidad hepatobiliar, nefrotoxicidad o desórdenes psiquiátricos (incluyendo ideaciones suicidas). No obstante, el número de pacientes con una duración del tratamiento >72 semanas fue muy limitado, por lo que la evaluación de la seguridad a largo plazo requiere de estudios poscomercialización.

En resumen, según se recoge en las principales guías clínicas nacionales e internacionales, la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida emerge como opción preferente en el tratamiento antirretroviral (TAR) de inicio o como alternativa tras cambio de TAR (en pacientes virológicamente suprimidos), con una prometedora barrera genética a mutaciones de resistencia. Bictegravir, el nuevo fármaco inhibidor de la integrasa, presenta una alta potencia, similar a dolutegravir, con la ventaja frente a otros fármacos del grupo de que no necesita potenciador farmacocinético. Se trata de un "régimen de pastilla única" que, sin aportar una ventaja adicional en términos de adherencia terapéutica frente a otras combinaciones en primera línea, supone la primera coformulación de un INI no potenciado con los dos ITI emtricitabina y tenofovir. A falta de conocer las consideraciones derivadas del IPT y de futuros estudios de coste-efectividad, Biktarvy® se posiciona en primera línea como una alternativa eficaz más para el tratamiento de la infección por VIH-1 a los regímenes preferentes de antirretrovirales combinados, sin aportar, a priori, otros elementos que supongan una innovación disruptiva.

- **Fernández Moriano C.** Bictegravir / emtricitabina / tenofovir alafenamida (Biktarvy®) en infección por VIH. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(422): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El **virus de la inmunodeficiencia humana** (**VIH**) es un retrovirus o virus de ARN monocatenario retrotranscrito que forma parte de los lentivirus (familia *Retroviridae*, género *Lentivirus*), una subfamilia cuyo

nombre alude a la forma insidiosa (lenta e inicialmente desapercibida) en que se desarrolla su infección; sin embargo, el VIH tiene una cinética de replicación muy agresiva, y muy diferente a la que suelen presentar los lentivirus. Su genoma se compone de dos copias idénticas de cadenas de ARN que dependen para su replicación en la célula huésped de una enzima denominada *transcriptasa inversa* o *retrotranscriptasa*, que da lugar mediante el proceso de retrotranscripción a un ADN provisional que a menudo se inserta en el genoma del hospedador por la acción de una ADN polimerasa dependiente de ARN, la integrasa viral.

Los VIH son virus de geometría esférica, con un diámetro medio aproximado de 100 nm (Figura 1). 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 varios complejos heterodiméricos de glucoproteínas, compuestos por trímeros de la glicoproteína de superficie gp120 y de la glicoproteína transmembrana gp41. Debajo de la membrana lipídica se encuentra la matriz proteica, formada por la proteína p17, que recubre a la cápsula o cápside propiamente dicha, constituida por la proteína p24. En el interior 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 y la integrasa). El tamaño del genoma del VIH es inferior a 10.000 nucleótidos y contiene varios genes: tres principales (*gag*, *pol* y *env*) que codifican, cada uno, varias proteínas (estructurales, enzimas y glicoproteínas de la cubierta viral, respectivamente) y varios genes que codifican proteínas reguladoras (*tat, rev, vif, vpu, nef* y *vpx*). Con la participación de todos esos elementos, el virus se apodera de la maquinaria celular y silencia la replicación de numerosos genes celulares en favor de la replicación de los propios.

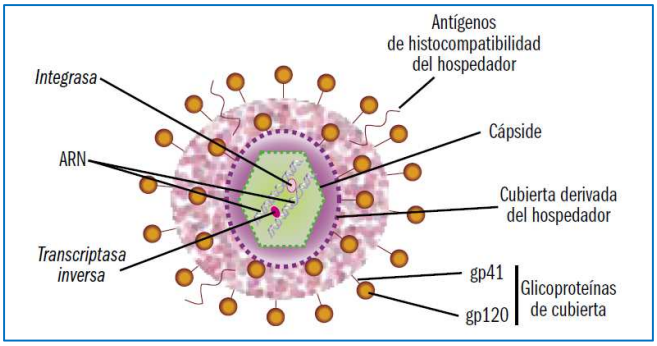

***Figura 1**. Estructura del VIH-1.*

A nivel mundial se describen dos tipos de VIH: **VIH-1**, derivado del virus de la inmunodeficiencia de los simios de los chimpancés, y el **VIH-2**, que se originó a partir del retrovirus que infecta a los primates denominados *mangabeys grises*. La muestra de suero más antigua en la que se comprobó la presencia del VIH-1 data de 1959, aunque el estudio de la evolución de la epidemia desde su introducción en Tailandia (1986) lleva a los investigadores a estimar que la infección en humanos se inició entre 1910 y 1950, probablemente alrededor de 1930. En 1983 se identificó el primer tipo de VIH (VIH-1) y en 1986 un segundo tipo (VIH-2).

En general, los virus VIH se encuentran más localizados en individuos de diversos países de África Occidental, donde se distribuyen principalmente los primates portadores, y áreas con lazos históricos como Portugal y la India. Tanto el VIH-1, el más prevalente y distribuido a nivel mundial, como el VIH-2 son capaces de evolucionar a SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) sin tratamiento. Dentro de cada uno de esos dos grandes grupos de VIH, se han descrito numerosos subtipos, algunos de los cuales han evolucionado mayoritariamente de forma pandémica (Figura 2). La gran variabilidad que presenta el virus VIH es uno de los mayores inconvenientes para conseguir un tratamiento eficaz.

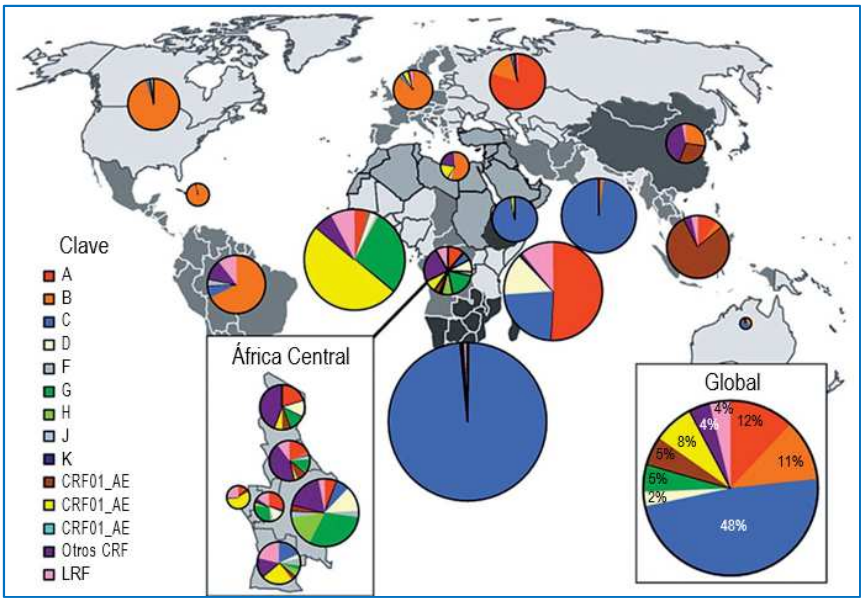

***Figura 2**. Distribución mundial de los subtipos de VIH-1.*

La tipificación del VIH resulta muy relevante en cuanto al pronóstico y al tratamiento de la infección, ya que los diferentes subtipos presentan características biológicas diferentes que pueden condicionar su patogenicidad, su capacidad de transmisión y su resistencia o sensibilidad a los antirretrovirales. Así, las cepas del grupo O del VIH-1 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, por su parte, no es sensible a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos y, para algunos subtipos, la determinación de carga viral puede dar resultados falsamente negativos.

El VIH es un microorganismo extraordinariamente sensible al medio, no puede sobrevivir fuera del torrente sanguíneo o del tejido linfático y es muy sensible a las altas temperaturas y a la desecación (aunque el ARN es detectable en sangre seca durante 4-5 días, no es infeccioso), y a pH alcalinos o ácidos. Por ello, 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 ano-rectal. En relaciones heterosexuales, 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. Una vez 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. Estos últimos 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.

La **primoinfección** por el VIH-1 es sintomática en más de la mitad de los casos, pero generalmente puede pasar desapercibida ya que sus síntomas son los de una virosis común, como un resfriado o una gripe. Los síntomas y signos más comunes son fiebre, odinofagia, adenopatías de predominio laterocervical,

mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias; algunos pacientes pueden tener un cuadro similar al de la mononucleosis infecciosa. 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 inmunitaria** frente al VIH-1 se produce tanto en la vertiente **humoral** (con una intensa producción de anticuerpos contra las proteínas reguladoras y estructurales, así como producción de complemento e interferones) como en la **celular** (activación de poblaciones linfocitarias T colaboradoras, citotóxicas y de estirpe NK o *natural killer*). Inicialmente, 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, <50 copias de ARN/ mL de sangre). 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. Esta potente respuesta antiviral llega a contener la replicación vírica, pero es incapaz de erradicar el virus del organismo.

A la fase aguda de la infección le sigue una fase asintomática (**fase crónica** no SIDA) de duración variable pero raramente inferior a 18 meses, durante la que el virus continúa replicándose masivamente en diferentes compartimentos orgánicos, siendo solo parcialmente controlado por la activación constante de la respuesta inmunitaria natural del organismo; esto provoca un estado inflamatorio de carácter crónico que puede mantenerse por largos períodos de tiempo (Figura 3). El pronóstico y la evolución de la infección dependerán del equilibrio entre la virulencia del virus y la respuesta inmunológica del huésped.

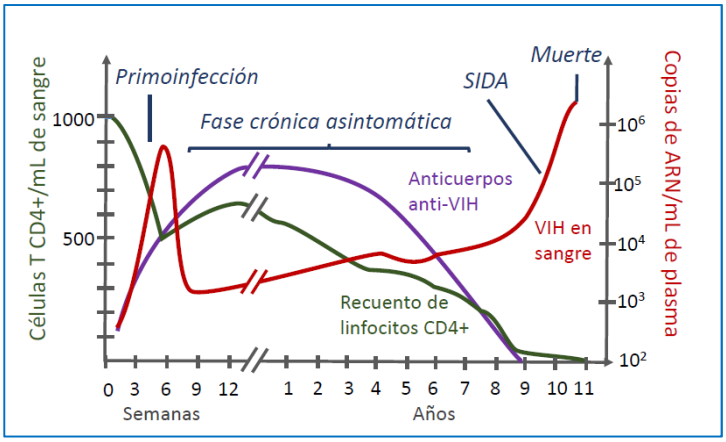

***Figura 3**. Historia natural de la infección por VIH.*

En la gran mayoría de pacientes infectados[1], a lo largo del periodo asintomático se produce un deterioro progresivo del tejido linfoide, con reducción de los recuentos de linfocitos CD4+, fruto de la replicación viral y del estado inflamatorio crónico. Al ocupar un lugar preeminente en la organización y la activación del sistema inmune, la caída brusca de las células CD4+ origina un deterioro funcional de otras poblaciones celulares y se reduce la eficacia del sistema inmunológico: disminuyen los niveles de anticuerpos frente a diversas estructuras virales y se vuelve a elevar significativamente la carga viral, cuya difusión se generaliza por todo el organismo. En estos estadios finales de la enfermedad, la **fase de SIDA** propiamente dicha viene definida a partir de un contaje del número de linfocitos CD4+ inferior a 200 células por mililitro de sangre o por la asociación de cualquier manifestación grave independientemente del recuento celular.

En esta fase, se magnifica el riesgo de nuevas infecciones o la reactivación de infecciones latentes, siendo frecuentes las **infecciones oportunistas** y también ciertas **patologías malignas**, como ciertos tumores,

[1] Especial atención ha atraído 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/µL 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.

asociados a la inmunodeficiencia provocada por el VIH. Los microorganismos oportunistas más frecuentemente causantes de infecciones son varias especies de *Mycobacterium* (*M. tuberculosis*, complejo *avium-intracellulare*, etc.), *Pneumocystis jiroveci*, *Candida albicans*, Herpes simple y zóster, *Citomegalovirus*, *Criptosporidium*, *Giardia*, *Isospora*, etc. A día de hoy, la tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH (es responsable de una de cada tres muertes relacionadas con el SIDA), seguida de neumonía y candidiasis. Las neoplasias emergentes más comúnmente relacionadas con el VIH son el sarcoma de Kaposi y ciertos linfomas. No es infrecuente el desarrollo de una encefalopatía progresiva inducida por el VIH, que consigue infectar células de la microglía.

La progresión de la infección a SIDA es más rápida en los pacientes inicialmente sintomáticos y se asocia a diversos factores de la infección, como la mayor gravedad de la sintomatología en la infección aguda, un mayor descenso inicial del número de linfocitos CD4+ (sobre todo si es < a 500 células/µL), nivel de la carga viral plasmática basal (si es > 100.000 copias/mL), la cuantía de ADN proviral inicial, la infección por más de un virus VIH-1 y el perfil genético de los individuos infectados. En ausencia de tratamiento, se estima que la mediana de supervivencia de los pacientes con infección por VIH avanzada (recuento de linfocitos CD4+ < 50 células/µL) es de 12 a 18 meses, y el tiempo medio de evolución natural transcurrido entre la primoinfección y la muerte del paciente se sitúa sobre los 11 años.

EPIDEMIOLOGÍA

Según los datos publicados por la OMS en 2018, referentes a las cifras epidemiológicas del año 2017, en todo el mundo **viven infectadas con el virus VIH** un total de **36,9 millones de personas** de todos los rangos de edades (incluyendo 1,8 millones de niños menores de 15 años). Casi tres cuartas partes de los casos se ubican en el continente africano (25,7 millones), especialmente en África Subsahariana, región en que la tasa media de prevalencia del VIH se aproxima al 4,7% y alcanza el 25% en algunos países, mientras que en Europa viven "solo" 2,3 millones de infectados, lo que evidencia la desigualdad en la prevalencia de la infección por zonas geográficas. El Caribe tiene la segunda tasa de prevalencia de VIH más alta del mundo, donde más del 50% de población infectada se encuentra en Haití. La prevalencia general en Asia es baja (con una tasa cercana al 0,6%), aunque en el Sudeste Asiático se estiman unos 3,5 millones de personas infectadas, de los que más de la mitad de casos se localizan en la India. El total de personas en el mundo que han contraído el virus desde el inicio de la epidemia se sitúa en 77,3 millones.

Sin embargo, la epidemia se ha estabilizado o está mostrando signos de recesión. Así, la incidencia de la infección continúa en descenso, con un significativo descenso desde los 3,4 millones de nuevos casos a nivel global en 1996 hasta las 1,8 millones de nuevas infecciones en 2017. La mayoría de nuevos casos se concentran en las poblaciones de riesgo: mujeres en África, hombres homosexuales, prostitutas o drogadictos. Es importante destacar que el número de muertes anuales debidas a enfermedades relacionadas con el SIDA también se ha reducido en más de la mitad, desde el pico de 1,9 millones en 2004 hasta las 940.000 defunciones en 2017. En el registro histórico, este dato eleva a 35,4 millones las muertes producidas por enfermedades relacionadas con el SIDA desde el comienzo de la epidemia.

El informe de *Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA* publicado en 2017 (datos del *año 2016*) indica que, **en España**, viven entre **140/145.000 personas con VIH**, de las cuales alrededor del 18% desconocen que están infectadas por el virus. En 2016, se diagnosticaron 3.353 nuevos casos (tasa de 8,6 por 100.000 habitantes); el 34% de los nuevos diagnósticos se realizó en personas nacidas fuera de España. El 83% de nuevos casos eran hombres y la mediana de edad fue de 35 años, el 46% presentaba diagnóstico tardío (cuando hay presencia de una cifra <350 células CD4+/µL); la vía de transmisión más frecuente fue la sexual en hombres homosexuales. Desde el inicio de la epidemia en España en 1981, se han notificado un total de 86.663 casos de SIDA. Tras alcanzar su cénit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados ha experimentado un progresivo declive hasta 2016 por la generalización de la terapia antirretroviral. Sin embargo, la proporción de casos de SIDA en personas cuyo país de origen no es España ha ido subiendo progresivamente, afectando principalmente a personas originarias de Latinoamérica y África Subsahariana.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)

Mientras no se disponga de fármacos con capacidad para erradicar definitivamente el VIH (como ha ocurrido ya con el virus de la hepatitis C), el **objetivo** fundamental del TAR es **suprimir la replicación del VIH para mantener la carga viral plasmática** (CVP) **en niveles indetectables** –el estándar terapéutico es una CVP <50 copias de ARN/mL– durante el máximo tiempo posible. Así se persigue restaurar la función inmunitaria y

limitar el desarrollo de resistencias virales, a fin de reducir la morbi-mortalidad asociada y mejorar la calidad de vida del paciente para que su esperanza de vida se aproxime a la de la población general (lo cual actualmente se consigue), así como en la prevención de la transmisión del VIH.

La última versión del *Documento de Consenso GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana* (Pérez, 2019) establece, en base a estudios observacionales y grandes ensayos clínicos, que **el TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH-1 confirmada, con o sin sintomatología, independientemente del número de linfocitos T CD4+ y del valor de la CVP**, si bien estos parámetros sí deben determinarse previamente. El inicio precoz del TAR se relaciona con una menor frecuencia de transmisión del VIH y de nuevas infecciones, y de manifestaciones clínicas debidas a infecciones o procesos tumorales. Es fundamental considerar que, una vez iniciado, **el TAR debe administrarse por tiempo indefinido**, reevaluando periódicamente (dependiendo de comorbilidades, riesgo de interacciones y resistencias, mala adherencia, etc.) la pauta farmacológica administrada a partir de los 6 meses, cuando la infección pasa a ser crónica.

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. Se trata de análogos de los nucleótidos/nucleósidos naturales, con capacidad de impedir la síntesis de ADN 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 la base del tratamiento. Como consideración muy general, hay dos perfiles distintos de efectos adversos dentro del grupo: a) la **zidovudina** y, con menor intensidad, la **lamivudina** tienen toxicidad hematológica (anemia y neutropenia) y gastrointestinal (náuseas); la **emtricitabina** presenta un marcado parecido con la lamivudina, estructural, farmacológico y clínico; b) por su parte, **didanosina** y **estavudina** presentan, en grados diferentes, riesgo de neuropatía periférica y pancreatitis. **Abacavir** produce reacciones hipersensibilidad potencialmente fatales en un 3% de los pacientes, asociados con la presencia del alelo HLA-B*5701. 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. Tenofovir está comercializado en 2 formulaciones diferentes: **tenofovir disoproxilo** y **tenofovir alafenamida.**
   b. ***Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (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 nevirapina aparece de forma relativamente rápida, salvo que se utilice asociada con otros antirretrovirales (2 es el número mínimo recomendado). Los ITINN se unen al enzima en una zona relacionada aunque diferente de la utilizada por los ITIAN, por lo que son capaces de evitar la aparición de resistencias asociadas a mutaciones de esa zona de fijación.
2. **Inhibidores de la proteasa (IP):** Interfieren en una etapa vital en el ensamblaje de nuevos viriones y la diseminación del virus. Al inhibir la aspartil proteasa viral, impiden su acción catalítica sobre las cadenas precursoras de muchas proteínas esenciales para el VIH (incluyendo la transcriptasa inversa, la propia proteasa y varias proteínas estructurales), de manera que el virus no es capaz de producir las proteínas funcionales y se liberarán partículas víricas no infectantes. Los inhibidores de la proteasa imitan la estructura química de los puntos de la cadena peptídica donde el enzima produce los cortes, bloqueando así su acción. Su potencia antiviral es, *grosso modo*, superior a la de los inhibidores de la transcriptasa inversa, siendo también muy susceptibles a las resistencias debidas a mutaciones, pero con las ventajas de no precisar activación del fármaco en el interior de la célula infectada y de presentar actividad frente a la mayoría de cepas de VIH-1 y también de VIH-2. A día de hoy, están disponibles en España: **atazanavir**, **darunavir**, **indinavir**, **lopinavir**, **fosamprenavir**, **ritonavir**, **saquinavir** y **tipranavir**. Salvo indinavir (prácticamente en desuso) y ritonavir, todos ellos se emplean en clínica potenciados con ritonavir o cobicistat.

3. **Inhibidores de la integrasa (INI):** La integrasa es un enzima codificado por el virus que facilita la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped, en un proceso que es indispensable para la replicación viral: una vez integrado el ADN viral, la maquinaria celular llevará a cabo la duplicación del ADN. Estos fármacos inhiben el tercero de los cuatro pasos del proceso de integración catalizados por el enzima (transferencia de hebras). Hasta hace poco, los INI comercializados en España eran tres: **raltegravir**, **elvitegravir** y **dolutegravir**. En julio de 2018, tras completar los ensayos confirmatorios, se ha autorizó el **bictegravir** en formulación conjunta con emtricitabina y tenofovir alafenamida. Todos ellos presentan una estructura pseudo-peptídica que emula químicamente una fracción proteica y así son capaces de actuar de señuelo bioquímico para bloquear la integrasa del VIH.
4. **Inhibidores de la fusión (IF).** La **enfuvirtida** es el único agente autorizado de este grupo de fármacos, que actúa inhibiendo el proceso en que la cubierta viral se funde con la membrana de los linfocitos, bloqueando así la penetración del VIH-1 en los linfocitos T CD4+. El mecanismo específico transcurre a través de la asociación con la subunidad glicoprotéica *gp41* del VIH-1, de forma que impide el cambio conformacional requerido en ésta para fusionarse con la membrana de los linfocitos CD4+. Como consecuencia de su mecanismo de acción, enfuvirtida no es activa frente al VIH-2. Su relativamente frecuente toxicidad (evidenciada, sobre todo, por pérdida de peso y neuropatía periférica) y su complejidad de administración –al tratarse de un péptido, no es absorbible por vía oral y debe administrarse por vía subcutánea– restringen su empleo al TAR de rescate avanzado a pacientes sin otras posibilidades terapéuticas.
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 CXC4 (X4), que son las que infectan preferentemente a los linfocitos. Maraviroc se une a la región proteica del CCR5 exterior a la membrana, provoca un cambio estable de su conformación y lo hace inasequible para las quimiocinas del VIH: se trata de una inhibición alostérica no competitiva. Así, 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. Su principal ventaja es que no presenta resistencia cruzada con otros antirretrovirales, por lo que se recomienda limitar la administración maraviroc exclusivamente en tratamientos de rescate en pacientes con cepas multirresistentes de VIH-1 que sean R5-trópicas.

A día de hoy, el TAR de inicio de elección se basa en **combinaciones de, al menos, tres fármacos** (Tabla 1). El uso combinado de fármacos limita la supervivencia de cepas resistente, pero su uso inadecuado puede limitar el uso de algunas alternativas. Aunque se han estudiado combinaciones eficaces con menor número de fármacos, las autoridades sanitarias no las han autorizado aún como TAR de inicio.

TABLA 1. COMBINACIONES DE FÁRMACOS RECOMENDADAS EN EL TAR DE INICIO

PAUTAS PREFERENTES	
2 ITIAN + 1 INI	DTG/ABC/3TC
	DTG+FTC/TAF
	RAL+FTC/TAF
PAUTAS ALTERNATIVAS	
2 ITIAN + 1 INI	EVG(COBI)/FTC/TAF
	DTG+3TC
2 ITIAN + 1 IP (potenciado)*	DRV(COBI o RTV)+FTC/TAF
2 ITIAN + 1 ITINN	RPV/FTC/TAF
	DOR+FTC/TAF
OTRAS PAUTAS POSIBLES	
2 ITIAN + 1 INI	RAL+ABC/3TC
2 ITIAN + 1 IP (potenciado)*	ATV(COBI o RTV)+FTC/TAF
	DRV(COBI o RTV)+ABC/3TC
2 ITIAN + 1 ITINN	EFV+FTC/TAF

* Entre paréntesis se indica los fármacos que se emplean para potenciar a los IP. Abreviaturas. 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; COBI: cobicistat; DOR: doravirina; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; RTV: ritonavir; TAF: tenofovir alafenamida; TDx: tenofovir disoproxil; ZDV: zidovudina.

Para seleccionar una u otra familia de fármacos se valorarán las ventajas que aportan: el potencial de interacciones farmacológicas (menor en los INI, seguido de ITINN y mayor en los IP), la mayor barrera genética frente a resistencias (en los IP), y el menor coste (de los ITINN). Una pauta con dos ITIAN (preferentemente tenofovir/emtricitabina) y un INI (raltegravir) puede tener la ventaja de una mayor concentración en las secreciones genitales para reducir más rápidamente la CVP durante las primeras 4-8 semanas en comparación con los IP o ITINN, facilitando la reducción de los contagios por vía sexual. Si no se dispone del resultado del estudio de mutaciones de resistencia es preferible comenzar con una pauta basada en un IP potenciado (que presentan actividad frente a la mayoría de cepas VIH-1) hasta tener los resultados. No se recomiendan como tratamientos de inicio pautas libres de ITIAN ni monoterapia con IP potenciados.

Las combinaciones de tres fármacos (2 ITIAN + 1 INI o 1 ITINN o 1 IP potenciado) previamente indicadas constituyen también el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por VIH, referida al período de más de seis meses tras la primoinfección. En este período de la infección, rige igualmente la recomendación principal de iniciar el tratamiento en todos los pacientes diagnosticados de VIH-1, presenten o no sintomatología, e independientemente del recuento de linfocitos T CD4+ y la determinación de CVP.

Debe tenerse presente que la aparición de resistencias es un fenómeno inevitable y su detección por métodos genotípicos es muy útil en casos de fracaso virológico, orientando a la prescripción de terapias de rescate. Diversas circunstancias, incluyendo el fracaso virológico (motivado en muchos casos por la acumulación de resistencias virales), obligan a un cambio proactivo del TAR, si bien no se recomienda suspender el TAR en pacientes con fracaso virológico avanzado y sin opciones terapéuticas de rescate (Fernández-Moriano, 2018).

ACCIÓN Y MECANISMO

Se trata de una combinación de tres agentes antirretrovirales, dos inhibidores de la transcriptasa inversa (emtricitabina y tenofovir alafenamida) y un nuevo inhibidor de la integrasa (bictegravir), coformulados en un mismo medicamento que ha sido autorizado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir. 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 bictegravir, como emtricitabina y tenofovir tienen actividad antirretroviral frente a VIH-1 y VIH-2, actuando sinérgicamente frente al VIH-1.

Tenofovir y **emtricitabina** son dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos (**ITIAN**), con capacidad de impedir la síntesis de ADN 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 *Documento de Consenso GeSIDA 2019* considera como combinaciones de ITIAN de elección en regímenes de inicio las formadas por emtricitabina/tenofovir alafenamida y por abacavir/lamivudina, que deberían administrase siempre que sea posible en medicamentos coformulados que incluyan varios principios activos.

El **tenofovir** pertenece a subclase de *derivados nucleotídicos* (nucleósidos fosforilados) – es un análogo de la adenosina monofosfato (AMP) – y presenta la peculiaridad de acortar el proceso bioquímico intracelular de fosforilación, un paso imprescindible para la activación farmacológica de estos fármacos, además de facilitar su paso a través de las membranas celulares. Tenofovir intracelular se fosforila al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato, el cual inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la transcriptasa inversa, produciendo la interrupción de la cadena de ADN. Tenofovir

muestra actividad frente al VIH-1, VIH-2 y también frente al virus de la hepatitis B (VHB), con un mejor perfil de seguridad que otros ITIAN[2].

Más concretamente, el **tenofovir alafenamida** es la formulación de tenofovir de más moderno desarrollo clínico y requiere dosis menores que tenofovir disoproxilo fumarato porque se concentra selectivamente como fármaco activo (es un profármaco de tenofovir difosfato) en las células diana. Presenta una mayor estabilidad plasmática, permeabilidad celular y activación intracelular rápida mediante hidrólisis por la catepsina A, aportando una mayor carga de tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y en macrófagos. Ha demostrado eficacia superior a tenofovir disoproxilo en tratamiento combinado tras 3 años de seguimiento, con menor riesgo de nefrotoxicidad y afectación de la densidad mineral ósea, por lo que es preferible en pacientes con alteración renal u osteopenia (Arribas, 2017).

La **emtricitabina** pertenece a subclase de *derivados nucleosídicos* de los ITIAN y presenta un marcado parecido estructural, farmacológico y clínico con la lamivudina (aunque sólo requiere una única administración diaria, frente a las dos que supone normalmente lamivudina). Emtricitabina se fosforila por enzimas intracelulares para formar emtricitabina trifosfato, que es el compuesto que se incorpora al ADN viral (compitiendo con la desoxicitidina-5'-trifosfato celular) e inhibe la replicación del virus mediante la transcriptasa inversa, ocasionando la finalización de la cadena de ADN. Emtricitabina también muestra actividad frente al VIH-1, VIH-2 y VHB. Es un fármaco de elección entre los fármacos ITIAN, por poseer una toxicidad comparativamente baja, siendo, en cambio, muy susceptible a la resistencia viral. Se han observado resistencias 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).

Por último, **bictegravir** es un nuevo fármaco inhibidor la integrasa del VIH (INI), que se une al sitio activo del enzima y bloquea la transferencia de hebras[3] para la integración del ADN retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Bictegravir muestra actividad frente al VIH-1 y al VIH-2. En ensayos bioquímicos bictegravir ha demostrado su capacidad de inhibir la actividad de transferencia de hebras con una concentración inhibitoria para el 50% (IC_{50}) de 7,5 ± 0,3 nM, comparable a dolutegravir (IC_{50}: 7,4 nM) y con mayor potencia que elvitegravir (IC_{50}: 8,8 nM); bictegravir también es capaz de inhibir el paso de procesamiento en 3´, aunque de forma mucho menos potente (IC_{50}: 241 ± 51 nM). En estudios *in vitro* en modelos celulares, se demostró por técnicas de PCR que los niveles de las formas circulares de ADN viral no integrado eran aproximadamente 5 veces mayores en presencia de bictegravir (en comparación con células no tratadas); correspondientemente, la cantidad del ADN del VIH-1 integrada se vio reducida unas 100 veces.

De manera interesante, cabe destacar que los resultados de ensayos *in vivo* e *in vitro* apuntan a que bictegravir tiene un perfil de resistencias mejorado respecto a otros inhibidores de la integrasa. En un *screening* frente a un conjunto de 8 virus resistentes a INI, que incluyen mutantes simples y dobles de las cuatro vías principales de resistencia a raltegravir y elvitegravir (E92, Y143, Q148 y N155) –mutaciones genéticas que conducen a cambios en la secuencia peptídica de la integrasa principalmente por sustitución de un aminoácido–, demostró que bictegravir era más activo frente a ellos. Por ejemplo, el mutante Q148H/G140S, que se ha documentado en numerosos casos de fallos de regímenes basados en INI (tanto en primera línea como en segunda línea), fue al menos dos veces más susceptible a bictegravir que a dolutegravir (un cambio de 4,8 veces en la EC_{50}). Los ensayos clínicos que se comentarán más adelante no hicieron sino confirmar la ausencia de resistencias a la coformulación de antirretrovirales que incluye el bictegravir, independientemente del subtipo de VIH (Pham, 2019).

[2] Como grupo, los ITIAN han venido mostrando algunos problemas toxicológicos importantes (como lipodistrofia, acidosis láctica, esteatosis hepática o neuropatía periférica), que han limitado notablemente su utilidad, tanto por la dosis como por el tiempo durante el cual pueden ser usados. Tales problemas parecen estar relacionados con la progresiva destrucción mitocondrial que generan, consecuencia de su afinidad hacia el ADN mitocondrial. Como excepción, tenofovir carece prácticamente de afinidad hacia el ADN mitocondrial.

[3] El proceso de integración del ADN viral, previo a que la maquinaria celular lleve a cabo la duplicación del ADN, tiene cuatro pasos consecutivos: ensamblaje, procesamiento en 3', transferencia de hebras y reparación. Los tres primeros catalizados por la integrasa del VIH. Los inhibidores de la integrasa actúan específicamente inhibiendo el tercer paso: la transferencia de hebras de la integrasa.

ASPECTOS MOLECULARES

El **tenofovir alafenamida** (TAF) fumarato es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nuleótido, que se presenta en forma de su sal de fumarato. TAF es un profármaco tipo éster de tenofovir, siendo un análogo de 2′-desoxiadenosina monofosfato (Figura 4). El nombre químico es {9-[(R)-2-[[(S)[[(S)-1-isoproproxicarbonil-etil]-amino]-fenoxifosfinil]-metoxi]-propil]-adenina}, y tiene una fórmula empírica de $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot C_4H_4O_4$ y un peso molecular de 534,5 g/mol (el peso molecular de tenofovir alafenamida sin la molécula de fumarato es de 476,46 g/mol). Su solubilidad en agua es de 4,7 mg/ml.

La **emtricitabina** es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleósido de la 2′-desoxicitidina que presenta un átomo de flúor en la posición 5′ (Figura 4). Su nombre químico es 5-fluoro-1-(2R, 5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il] citosina y su fórmula molecular es $C_8H_{10}FN_3O_3S$ con un peso molecular de 247,2 g/mol. Se presenta como un polvo blanquecino con una solubilidad de aproximadamente 112 mg/ml en agua a 25°C.

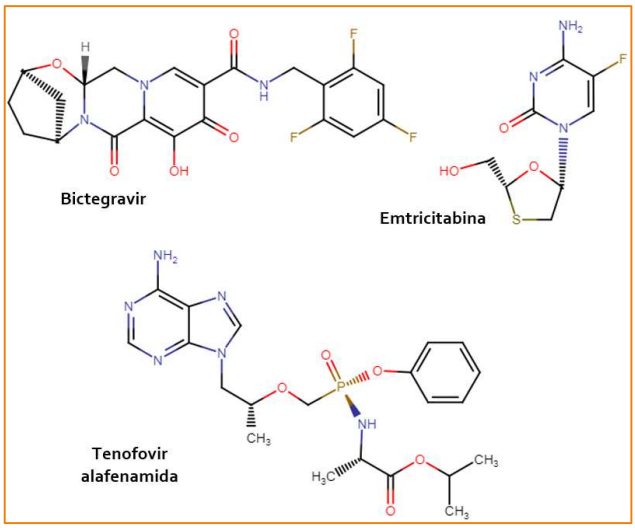

Figura 4. Fórmula química de los tres principios activos incluidos en el medicamento Biktarvy®.

Por último, el **bictegravir** representa la principal novedad de la combinación de principios activos aquí evaluada. Se trata de un inhibidor de la integrasa de segunda generación, estrechamente relacionado con su predecesor farmacológico directo, el dolutegravir (Figura 5). Como éste, presenta una estructura pseudo-peptídica que emula químicamente una fracción proteica y así es capaz de actuar de señuelo bioquímico para bloquear la integrasa del VIH, conduciendo a su bloqueo. Su estructura química sí difiere notablemente con respecto a los otros dos inhibidores de la integrasa disponibles (elvitegravir y raltegravir). Con un nombre químico complejo, bictegravir tiene una fórmula empírica de $C_{21}H_{18}F_3N_3O_5$, con un peso molecular de 449,38 g/mol; es un polvo blanco-amarillo con una solubilidad de 0,1 g/mL en agua a 20ºC.

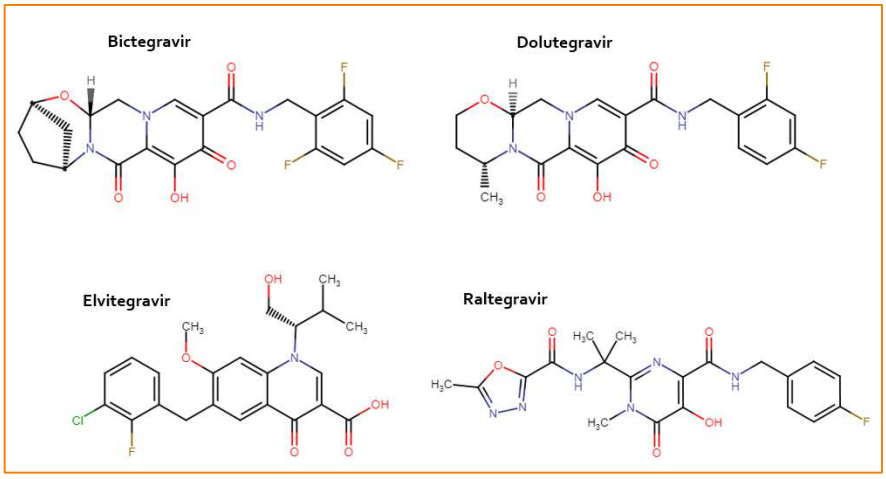

Figura 5. Fórmula química de los cuatro inhibidores de la integrasa del VIH disponibles en España.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y seguridad clínicas de la combinación bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada en base a datos de seguimiento de 48 semanas de dos amplios ensayos clínicos pivotales de fase 3 (confirmatorios de seguridad y eficacia) aleatorizados y doblemente ciegos con comparador activo en pacientes infectados por el VIH-1 no tratados previamente (*naïve*), y mediante dos ensayos aleatorizados con comparador activo, uno abierto y otro doblemente ciego, en pacientes virológicamente suprimidos (tratados previamente). Además, en su desarrollo clínico se desarrollaron varios ensayos de fase 1 y otros de soporte de fase 2 que apoyan la evidencia derivada de los ensayos fase 3 para su autorización.

PACIENTES NAÏVE

Los dos ensayos pivotales realizados en pacientes sin tratamiento previo fueron multicéntricos, multinacionales, aleatorizados (1:1) y doblemente ciegos. Ambos evaluaron la eficacia y seguridad de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida mediante el empleo de comparador activo: la combinación abacavir/dolutegravir/lamivudina coformulada en una única dosis en el **ensayo GS-US-380-1489** (n=629) y la combinación de dolutegravir con emtricitabina/tenofovir alafenamida en el **ensayo GS-US-380-1490** (n=645).

Ambos estudios enrolaron pacientes *naïve*[4] para el TAR, infectados con VIH-1 con niveles plasmáticos de ARN viral ≥ 500 copias/mL, libres de infección crónica por el virus de la hepatitis B, negativos para el alelo HLA-B*5701, con una tasa de filtración glomerular ≥50 mL/min y sometidos a un estudio de genotipado para evidenciar sensibilidad a emtricitabina, lamivudina, tenofovir y abacavir. La variable primaria de eficacia fue la consecución de una concentración de ARN viral < 50 copias/mL a la semana 48, mientras que como variables secundarias se fijaron la evaluación de la eficacia (mediante el recuento de copias de ARN/mL y el recuento de células CD4+), seguridad y tolerabilidad de los dos tratamientos en las semanas 48, 96 y 144; el ensayo GS-US-380-1489 también investigó como variable secundaria la densidad mineral ósea de la columna vertebral en esos puntos temporales.

Entre las características basales de la población de pacientes incluida en ambos estudios, bastante equilibradas entre los distintos grupos de tratamiento, destaca: una edad media de 35 años, un 89% hombres, 58% de raza blanca (33% negros y 3% asiáticos), una media del ARN basal del VIH-1 en plasma de 4,4 $\log_{10}$ copias/mL (18% de pacientes tenía una carga viral basal superior a 100.000 copias/mL), predominancia del subtipo B del VIH-1 (en el 11% de pacientes fueron subtipos no-B), media de recuentos basales de células CD4+ de 460 células/mm^3 (el 11 % tuvo recuentos basales de células CD4+ <200 células/mm^3). En ambos estudios los pacientes se estratificaron en función del ARN viral basal (≤ 100.000 / > 100.000 copias/mL; o ≤ 400.000 / > 400.000 copias/ml), por recuento de células CD4+ (< 50, 50-199, o ≥ 200 células/µl), y por región geográfica (EEUU o fuera de EEUU).

Los principales resultados del análisis primario *por intención de tratar*[5] de los datos a la semana 48 se muestran en la siguiente tabla (Tabla 2).

[4] Considerando como tal a pacientes que no habían recibido más de 10 días de tratamiento con ningún antirretroviral, a excepción del uso de profilaxis pre-exposición o profilaxis pos-exposición hasta un mes antes del inicio del estudio.

[5] El **análisis por intención de tratar** (AIT) es un análisis de los participantes en un ensayo clínico basado en el grupo al que se han asignado inicialmente y no en el tratamiento recibido finalmente. Incluye a todos los pacientes que han sido inicialmente asignados a cada grupo de tratamiento independientemente de que completaran o no el periodo de tratamiento y/o seguimiento (pudiendo, incluso, haber cambiado de tratamiento durante el estudio). El AIT se suele usar para evaluar la eficacia de un tratamiento nuevo, dado que refleja la situación de la práctica clínica real: no todos los participantes cumplen el tratamiento y los médicos suelen cambiar los tratamientos en función de los cambios del estado del paciente.

TABLA 2. Principales resultados de eficacia en pacientes no tratados previamente.

Ensayo clínico	**GS-US-380-1489** (N=629)		**GS-US-380-1490** (N=645)	
Duración de la fase principal	144 semanas		144 semanas	
Brazos de tratamiento	BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg/24 h)	ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg/24 h)	BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg/24 h)	DTG + FTC/TAF (50 + 200/25 mg/24 h)
Número de pacientes (N)	314	315	320	325
Variable primaria				
Pacientes con ARN viral <50 copias/mL a 48 semanas	290 (92,4%)	293 (93,0%)	286 (89,4%)	302 (92,9%)
Efecto estimado por comparación	- 0,6% (-4,8; 3,6)	-	- 3,5% (-7,9; -1,0%)	-
Variables secundarias				
Pacientes con ARN viral <20 copias/mL a 48 semanas	275 (87,6%)	275 (87,3%)	263 (82,2%)	283 (87,1%)
Cambio en los niveles de ARN viral a 48 semanas (log_{10} c/mL; media ± DE)	-3,11 (± 0,66)	-3,08 (± 0,72)	-3,08 (± 0,72)	-3,12 (± 0,67)
Cambio en el recuento de células CD4+ a 48 semanas (células/mm^3; media ± DE)	233 (± 185,2)	229 (± 188,8)	180 (± 166,6)	201 (± 166,4)
Referencias	Gallant, 2017		Sax, 2017	

* 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; BIC: bictegravir; DE: desviación estándar; DTG: dolutegravir; FTC: emtricitabina; TAF: tenofovir alafenamida.

Tales resultados fueron confirmados por el *análisis por protocolo*, con tasas virológicas de éxito para la asociación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida del 99,3% (*vs* 98,6% del comparador activo en el ensayo GS-US-380-1489) y del 98,9% (*vs* 99,7% en el ensayo GS-US-380-1490). Ningún paciente desarrolló, en el periodo de duración del estudio, resistencias a ninguno de los fármacos estudiados. Además, el análisis por subgrupos de pacientes confirmó que los resultados de los distintos brazos de tratamiento eran consistentes e independientes de factores como la edad, el sexo, la raza, la región geográfica, el nivel basal del ARN viral, el recuento basal de células CD4+ y la adherencia terapéutica durante el estudio.

PACIENTES VIROLÓGICAMENTE SUPRIMIDOS

Los dos ensayos pivotales de fase 3 realizados en pacientes con tratamiento previo fueron también multicéntricos, multinacionales y aleatorizados (1:1). Uno de ellos (**ensayo GS-US-380-1844**; n: 563) evaluó, con un diseño doblemente ciego, la eficacia y seguridad de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida empleando como comparador activo la combinación de abacavir con dolutegravir y lamivudina –coformulados o no–, mientras que el otro ensayo pivotal (**ensayo GS-US-380-1878**; n=577) fue abierto, e investigó los efectos de la combinación bictegravir, emtricitabina y tenofovir frente a la combinación de atazanavir o darunavir – potenciados con ritonavir o cobicistat – más emtricitabina/tenofovir disoproxilo o más abacavir/lamivudina.

El objetivo primario de estos estudios consistía en evaluar la eficacia a la semana 48 del cambio del tratamiento retroviral previo a una dosis única diaria coformulada de la combinación bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comparación con la continuación en el tratamiento previo, que posteriormente se emplea como comparador activo en cada uno de los ensayos. Como variable secundaria, ambos estudios

investigaron la seguridad y tolerabilidad de los tratamientos a la semana 48; el ensayo GS-US-380-1844 adicionalmente evaluó la densidad mineral ósea de la columna vertebral en ese punto temporal. La principal diferencia entre las poblaciones incluidas en ambos estudios radica en que en el estudio GS-US-380-1844 se excluyeron pacientes con infección crónica con el virus de la hepatitis B, que sí fueron admitidos (igual que aquellos con infección crónica por hepatitis C) en el ensayo GS-US-380-1878.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se muestran las características basales más importantes de los dos ensayos clínicos, así como los resultados de eficacia más relevantes surgidos del análisis primario de los datos *por intención de tratar*.

TABLA 3. Características de los participantes y principales resultados de eficacia en pacientes que habían recibido TAR previo.

Ensayo clínico	**GS-US-380-1844** (N=563)		**GS-US-380-1878** (N=577)	
Duración de la fase principal	48 semanas		48 semanas	
ARN viral basal (media)	< 50 copias/mL		< 50 copias/mL	
Recuento basal de células CD4+ (media)	723 células/mm³		663 células/mm³	
Tiempo de tratamiento eficaz con el régimen de TAR previo	> 3 meses (ninguna resistencia documentada)		> 6 meses (ningún inhibidor de integrasa previo)	
Edad (media)	45 años		46 años	
Raza blanca	73%		66%	
Sexo varón	89%		83%	
Subtipo VIH-1 mayoritario	Subtipo B (5% no-B)		Subtipo B (11% no-B)	
Tratamiento previo	DTG + ABC/3TC en dos comprimidos; o ABC/DTG/3TC coformulados en un único comprimido		ABC/3TC + ATZ o DRV (+ COBI o RTV) → 15% de pacientes FTC/TFD + ATZ o DRV (+ COBI o RTV) → 85% de pacientes	
Brazos de tratamiento	BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg/24 h)	ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg/24 h)	BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg/24 h)	ATZ o DRV (+ COBI o RTV) + ABC/3TC o FTC/TDF
Número de pacientes (N)	282	281	290	287
Variable primaria				
Pacientes con ARN viral ≥50 copias/mL a 48 semanas	3 (1,1%)	1 (0,4%)	5 (1,7%)	5 (1,7%)
Efecto estimado por comparación	+ 0,7% (-1,0; 2,8)	-	- 0,0% (-2,5; 2,5%)	-
Variables secundarias				
Pacientes con ARN viral <50 copias/mL a 48 semanas	264 (93,6%)	267 (95,0%)	267 (92,1%)	255 (88,9%)
Pacientes con ARN viral <20 copias/mL a 48 semanas	254 (90,1%)	257 (91,5%)	249 (85,9%)	243 (84,7%)
Cambio en el recuento de células CD4+ a 48 semanas (células/mm³; media ± DE)	-31 (± 181,3)	4 (± 191,0)	25 (± 151,2)	0 (± 159,4)
Referencias	Molina, 2018		Daar, 2018	

* 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATZ: atazanavir; BIC: bictegravir; COBI: cobicistat; DE: desviación estándar; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; FTC: emtricitabina; RTV: ritonavir; TAF: tenofovir alafenamida; TFD: tenofovir disoproxilo fumarato.

Estos resultados fueron también confirmados por el *análisis por protocolo*, en que se demostraron tasas de fracaso virológico mínimas para la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida: del 0,4% y 1,1% en los dos ensayos. Cabe destacar que ningún paciente desarrolló resistencias emergentes a tal combinación de fármacos. Los resultados de supresión virológica fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes analizados, sin detectarse diferencias por factores como la edad, el sexo, la raza, la región geográfica y la adherencia terapéutica durante el estudio. El estudio GS US-380-1878 concluyó, de forma interesante, que las tasas de respuesta a la nueva combinación de antirretrovirales eran elevadas y similares independientemente de los inhibidores de la transcriptasa inversa incluidos en el tratamiento previo.

Por otro lado, la **seguridad clínica** de la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida parece suficientemente definida, en base a un total de 1.511 pacientes que han recibido al menos una dosis de la misma en los estudios de fase 2 y 3, entre los que se incluyen los 1.288 pacientes estudiados en los ensayos pivotales aleatorizados de fase 3, una gran mayoría de los cuales han sido tratados durante al menos 48 semanas. En general, el perfil de eventos adversos relacionados con la administración de la combinación fue muy similar en ambos tipos de pacientes en relación a cualquier evento adverso (tasa de incidencia del 21,9% y del 8,2-18,6% en pacientes naïve y tratados con anterioridad, respectivamente) y eventos adversos graves de grado ≥3 (0,8% y 0,7%, respectivamente).

La incidencia de eventos adversos graves fue muy similar en todos los grupos de tratamiento de los ensayos pivotales, lo que indica que el perfil toxicológico no difiere significativamente del de las otras combinaciones de antirretrovirales incluidas como comparadores activos en los mismos. Es importante reseñar que la nueva combinación de antirretrovirales demostró un perfil de seguridad ósea similar a la combinación abacavir/dolutegravir/lamivudina, típicamente no asociada con toxicidad a nivel óseo; así, tanto en pacientes naïve como virológicamente suprimidos, el cambio desde el estado basal en cuanto a densidad ósea de la cadera o de la columna vertebral fue muy similar entre ambos grupos de tratamiento. El régimen basado en bictegravir demostró, en comparación con lo conocido para regímenes basados en dolutegravir, mayores tasas de elevación de transaminasas e hiperbilirrubinemia, si bien éstas fueron moderadas y transitorias.

En los brazos del tratamiento en desarrollo clínico, las interrupciones prematuras del estudio debidas a eventos adversos fueron en todo caso inferiores al 1%, y sólo se describieron 4 muertes en los ensayos pivotales, ninguna de las cuales fue relacionada con el tratamiento por el investigador. Cabe destacar, además, que en los ensayos clínicos de fase 1 en que se evaluó el bictegravir como agente único, así como regímenes formados por bictegravir y emtricitabina/tenofovir alafenamida no se describió ningún caso de muerte emergente por el tratamiento.

Los efectos adversos más comúnmente descritos en pacientes naïve (ensayos clínicos GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490; N=634), fueron, en orden descendiente de frecuencia, los siguientes: cefalea (4,6%), diarrea (4,6%), náuseas (4,1%), fatiga (2,5%), mareo (2,1%), insomnio (1,7%), alteraciones del sueño (1,4%), distensión abdominal (1,1%) y estreñimiento (1,1%). Otras reacciones adversas, como flatulencia, vómitos o dispepsia, se reportaron de forma minoritaria (<1%). Un total de 139 pacientes (21,9%) reportó cualquier efecto adverso (EMA, 2018).

ASPECTOS INNOVADORES

Se trata de una combinación de tres agentes antirretrovirales, que incluye dos inhibidores de la transcriptasa inversa (emtricitabina y tenofovir alafenamida) y un nuevo inhibidor de la integrasa (bictegravir), coformulados en un mismo medicamento que ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a

los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir. 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 bictegravir, como emtricitabina y tenofovir tienen actividad antirretroviral frente a VIH-1 y VIH-2, actuando sinérgicamente frente al VIH-1.

La eficacia y seguridad clínica de esta asociación de principios activos han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante cuatro amplios ensayos pivotales de fase 3 con comparador activo realizados en las poblaciones diana: dos ensayos doblemente ciegos incluyeron pacientes no tratados previamente (naïve) y otros dos ensayos, uno abierto y otro ciego, evaluaron pacientes virológicamente suprimidos por un tratamiento previo. El diseño de los estudios, así como el análisis estadístico, las variables de medida y los criterios de inclusión/exclusión parecen aceptables para aportar una evidencia sólida. De igual modo, la elección como comparador activo de regímenes de dos inhibidores de la transcriptasa inversa más el inhibidor de la integrasa dolutegravir en tres ensayos pivotales es adecuada, pues dolutegravir es el INI de referencia – frente a raltegravir y elvitegravir – y son asociaciones consideradas de elección por las guías clínicas (Tabla 1). La comparación de la nueva combinación frente a un régimen basado en inhibidores de la proteasa potenciados – que suelen ser pautas alternativas – en el restante ensayo pivotal refuerza la robustez de los resultados obtenidos.

Los datos clínicos a 48 semanas son consistentes en los distintos subgrupos de pacientes e indican, por la ausencia de diferencias estadísticamente significativas, que la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida administrada a pacientes naïve es no inferior en términos de eficacia – definida como tasas de supresión viral (<50 copias de ARN viral/mL) – frente a la combinación de abacavir/dolutegravir/lamivudina (92,4% de pacientes *vs* 93,0%) ni frente a dolutegravir más emtricitabina/tenofovir alafenamida (89,4% *vs* 92,9%).

Igualmente, ha demostrado esa condición de no inferioridad en pacientes tratados previamente – con independencia del TAR anterior – que cambiaron al nuevo tratamiento, alcanzando tasas de supresión virológica elevadas y muy similares tanto a las conseguidas en pacientes que se mantuvieron en tratamiento con los comparadores activos (93,6% *vs* 95% de la combinación abacavir/dolutegravir/lamivudina, y 92,1% *vs* 88,9% de la combinación de atazanavir o darunavir – potenciados con ritonavir o cobicistat – más emtricitabina/tenofovir disoproxilo o más abacavir/lamivudina) como a las obtenidas en pacientes naïve. Además, en estos pacientes, las tasas de fracaso virológico para la combinación incluida en Biktarvy® fueron muy bajas (1,1-1,7%).

Desde el punto de vista toxicológico, el perfil de eventos adversos de la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida ha sido bien caracterizado en base a los datos de los 1.288 pacientes incluidos en los ensayos pivotales. Su seguridad clínica se puede considerar aceptable y similar a la del resto de regímenes de antirretrovirales de primera línea. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia han sido cefalea, diarrea y náuseas, que afectaron a más de 4 pacientes por cada 100 tratados. Además, la frecuencia de efectos adversos graves que supusieron una interrupción del tratamiento fue muy baja (<1%). No obstante, estos datos proceden de seguimiento a 48 semanas de tratamiento y, teniendo en cuenta que el número de pacientes con una duración del tratamiento >72 semanas fue muy limitado, la evaluación a largo plazo de la seguridad de esta combinación que contiene el nuevo principio activo bictegravir deberá realizarse es estudios poscomercialización.

En general, se puede considerar que el perfil de seguridad se sitúa muy próximo al de aquellos regímenes que contienen otro inhibidor de la integrasa como dolutegravir, si bien el EPAR de la EMA sugiere que el riesgo de toxicidad hepatobiliar podría ser mayor con bictegravir, sin conclusiones claras al respecto. Por tanto, no habiéndose identificado nuevos riesgos específicos para el régimen con bictegravir, cabe prestar especial atención a los efectos adversos de especial riesgo descritos, en términos cualitativos, para otros inhibidores de la integrasa, como la nefrotoxicidad o los desórdenes psiquiátricos (incluyendo ideaciones suicidas).

Con un perfil farmacocinético y un potencial de interacciones farmacológicas (las más probables a nivel de metabolismo por CYP3A4 y UGT1A1) similar al del resto de regímenes basados en inhibidores de la integrasa e inhibidores de la transcriptasa inversa, entre los aspectos innovadores de mayor interés de la nueva combinación, se puede subrayar el hecho de que ninguno de los pacientes incluidos en alguno de estos estudios desarrolló mutaciones de resistencias a los fármacos utilizados, por lo que se prevé que el perfil favorable de barrera genética de bictegravir sea similar o superior al de dolutegravir. Sin embargo, hay que mencionar que todos los pacientes incluidos en los ensayos debían demostrar ausencia de historial de resistencias a inhibidores de la integrasa, por lo que se plantean incertidumbres sobre la eficacia del fármaco en pacientes que hayan sufrido alguna mutación de resistencia conducente a fracaso virológico con regímenes basados en ese tipo de antirretrovirales; en tal caso, podrían aparecer resistencias cruzadas a bictegravir que hicieran necesario dosis más elevadas del principio activo en la combinación. Se requiere una mayor experiencia clínica que permita aclarar esta cuestión y que podría situarlo también como un régimen preferente en segunda línea como alternativa eficaz en pacientes cuyo virus ha sufrido mutaciones de resistencia a otros inhibidores de la integrasa.

En definitiva, la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida incluida en el medicamento Biktarvy® presenta un favorable balance beneficio/riesgo y emerge como régimen preferente en el tratamiento antirretroviral de inicio o como alternativa tras cambio de TAR (en pacientes virológicamente suprimidos), como así ha sido recogido en las recomendaciones de las principales guías clínicas nacionales (GeSIDA) e internacionales (IAS, DHHS, etc.). Bictegravir, el nuevo fármaco inhibidor de la integrasa, presenta una alta potencia, similar a dolutegravir, con la ventaja frente a otros fármacos del grupo (como elvitegravir) de que no necesita potenciador farmacocinético. Se trata de un *régimen de pastilla única*, de una administración diaria por vía oral, que, si bien por este hecho aislado no aporta una ventaja adicional en términos de adherencia terapéutica respecto a otras combinaciones coformuladas de primera línea, sí que supone la primera formulación conjunta de un inhibidor de la integrasa no potenciado con los dos inhibidores de la transcriptasa inversa emtricitabina y tenofovir[6].

A falta de conocer las consideraciones derivadas del IPT, así como de futuros estudios de coste-efectividad, la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida se posiciona en primera línea como una alternativa más para el tratamiento de personas infectadas con el VIH-1 a los regímenes preferentes de antirretrovirales combinados, con una eficacia similar a éstos, y sin aportar, *a priori*, otros elementos que supongan una innovación disruptiva.

VALORACIÓN

BICTEGRAVIR / EMTRICITABINA / TENOFOVIR ALAFENAMIDA **▼ BIKTARVY® (*Gilead*)**
Grupo Terapéutico (ATC): J05AR. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA. COMBINACIÓN DE ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR VIH.
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir.
INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

[6] Esa combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversas representa una alternativa interesante a la combinación formada por abacavir y lamivudina pues, a diferencia de ésta, no hace necesaria la determinación de HLA previa a fin de evitar reacciones de hipersensibilidad debidas a abacavir.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Emtricitabina	Emtriva	Gilead	2003
Emtricitabina / tenofovir disoproxilo	Truvada	Gilead	2005
Efavirenz / emtricitabina / tenofovir disoproxilo	Atripla	Gilead	2007
Raltegravir	Isentress	Merck Sharp Dohme	2007
Emtricitabina / rilpivirina / tenofovir disoproxilo	Eviplera	Gilead	2012
Elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir disoproxilo	Stribild	Gilead	2013
Dolutegravir	Tivicay	GlaxoSmithKline	2014
Dolutegravir / abacavir / lamivudina	Triumeq	Viiv Healthcare	2014
Elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir alafenamida	Genvoya	Gilead	2015
Emtricitabina / tenofovir alafenamida	Descovy	Gilead	2016
Emtricitabina / tenofovir alafenamida / rilpivirina	Odefsey	Gilead	2016
Darunavir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir alafenamida	Symtuza	Janssen-Cilag	2017

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Biktarvy® (bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida). https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181289001/FT_1181289001.pdf
- **Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al.** Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 75: 211-8. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001350.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Dolutegravir (Tivicay®) en infección por VIH. *Panorama Actual Med.* 2014; 38(377): 852-60.
- **Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, et al.** Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018; 5(7): e347-56. DOI: 10.1016/S2352-3018(18)30091-2.
- **Deeks ED.** Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs.* 2018; 78(17): 1817-28. DOI: 10.1007/s40265-018-1010-7.
- **European Medicines Agency (EMA).** Biktarvy®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/293559/2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Fernández Moriano C.** Infección por VIH. *Panorama Actual Med.* 2018; 42(419): 1133-67.
- **Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczer D, Tebas P, et al.** Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet.* 2017; 390(10107): 2063-2072. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32299-7.
- **Hill L, Smith SR, Karris MY.** Profile of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination and its potential in the treatment of HIV-1 infection: evidence to date. *HIV AIDS (Auckl).* 2018; 10: 203-13. DOI: 10.2147/HIV.S145529.
- **Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, et al.** Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018; 5(7): e357-65. DOI: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.
- **Pérez Molina JA, Polo R, Martínez E, 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 2019. http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf
- **Pham HT, Mesplède T.** Bictegravir in a fixed-dose tablet with emtricitabine and tenofovir alafenamide for the treatment of HIV infection: pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20(4): 385-97. DOI: 10.1080/14656566.2018.1560423
- **Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al.** Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017; 390(10107): 2073-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32340-1.