



**MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

# **Eficacia de un tratamiento antirretroviral combinado en la práctica clínica en pacientes VIH**

**Trabajo fin de Máster presentado por el Graduado  
Sergio Guillén Martínez  
en el Máster Universitario en Investigación y Medicina Clínica  
por la Universidad Miguel Hernández**

**Año 2018**





MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

# Eficacia de un tratamiento antirretroviral combinado en la práctica clínica en pacientes VIH

**Alumno: Guillén Martínez, Sergio**

**Tutor: Reus Bañuls, Sergio Javier**

**Curso: 2017/2018**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

# Eficacia de un tratamiento antirretroviral combinado en la práctica clínica en pacientes VIH

**Alumno: Guillén Martínez, Sergio**

A handwritten signature in black ink, enclosed in an oval. The signature appears to be 'S Guillén'.

**Tutor: Reus Bañuls, Sergio Javier**

A handwritten signature in blue ink, enclosed in a rectangular box. The signature appears to be 'Reus'.



## **Eficacia de un tratamiento antirretroviral combinado en la práctica clínica en pacientes VIH**

### Introducción:

Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida (E/ C/ F/ TAF) primera pastilla única que incluye Tenofovir alafenamida (TAF), comercializada en España. En CHUA comenzó a utilizarse en 2016. Con el trabajo planteado en este proyecto se pretende conocer la evolución de las características analíticas, inmunológicas y virales, valorar posibles efectos secundarios, intentando mejorar el manejo de los pacientes que a veces tienen resistencias importantes e intentar que lleven un buen control de la enfermedad.

### Objetivos:

Objetivo principal: Conocer datos de eficacia y tolerancia en la práctica clínica y la evolución clínica de los pacientes tratados con E/ C/ F/ TAF en la infección por VIH.

Objetivos específicos: Conocer la evolución de la carga viral; conocer la evolución de los niveles de creatinina y filtrado glomerular tras la administración de E/ C/ F/ TAF; conocer la evolución de las transaminasas tras la administración de E/ C/ F/ TA; conocer la evolución del perfil lipídico tras la administración de E / C / F / TAF; conocer las cantidad de fármacos concomitantes administrados a estos pacientes y sus posibles interacciones en el caso de que las haya; conocer posibles efectos secundarios de E/ C/ F/ TAF y conocer si se les suspendió tratamiento o revirtieron sus efectos; detectar la cantidad de fármacos utilizados anteriormente en pacientes pretratados y sus posibles resistencias a estos.

### Material y métodos:

Estudio observacional de cohorte retrospectiva de todos los pacientes VIH que comenzaron tratamiento, con al menos 3 meses de seguimiento. Analizamos características inmunológicas y virológicas de los pacientes, eficacia del tratamiento (% de pacientes con CV < 50 cop/mL), y tolerancia al mismo; así como cambios en parámetros renales en los pacientes que proceden de pautas de Tenofovir dixoproxil fumarato (TDF)

### Resultados:

Comenzaron el tratamiento 86 pacientes (16 son naive y 70 pretratados); 42 años edad media (rango de 20-67). 69 varones y 17 mujeres. Prácticas de riesgo de la infección por VIH: relaciones homosexuales 40 %, heterosexuales 34 %, UDVP 10 %, desconocido 9 %, transmisión vertical 2 % y transfusión de hemoderivados 1 %.

Los pacientes pretratados procedían mayoritariamente de pautas con TDF (Stribild® 43, Eviplera® 10, Truvada + Prezista/r® 3, Truvada+Tivicay® 3). El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 9,4 años, con un rango de 0-37.

Las causas de cambio de tratamiento fueron: Prevenir toxicidad renal y ósea 66 %, Efectos adversos 13 %, Simplificación 5 %, Fallo virológico 2,5 %.

Efectos adversos que motivaron el cambio a Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida: 4 pacientes hiperlipidemia, 3 toxicidad GI (dolor abdominal, diarrea, nauseas), 2 hipertransaminasemia, 1 depresión y 1 priapismo.

En cuanto a la eficacia inmunológica los CD4 previos al inicio del tratamiento fueron 682 para los pretratados y 518 para los naive, mientras que al final del seguimiento y tras tratamiento con Genvoya® fue de 703 para los pretratados y 528 para los naive. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con Genvoya® fue de 5,4 meses (mediana 6 ) con un rango de 13.

Eficacia virológica: pretratados el % de CV < 50 cuando se produjo el cambio fue de 79,8 y después del seguimiento fue de 89,2. Los pacientes naive presentaban una carga viral basal de 45 066 copias de media (208 000) y el % de CV < 50 al final

del seguimiento de 4 meses fue de 89,2.

Los pacientes que procedían de pautas con TDF tenían filtrado glomerular de 101,5 mL/min y tras el seguimiento con TAF mejoró a 105,2 mL/min. También se observó discreta mejoría en los valores de Cr (0,94 vs 0,92), sin significación estadística. En los pacientes naive hubo una pérdida de seguimiento y en los pretratados 3, y 4 suspensiones por efectos adversos (1 alteraciones del SNC (mareos), 2 digestivas y 1 por astenia).

#### Conclusiones:

El tratamiento con Elvitegravir / cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir alafenamide (E/ C/ F/ TAF) es en la práctica una pauta eficaz y bien tolerada. Se observa discreta mejoría en los parámetros renales con el cambio de TDF a TAF. En nuestra experiencia hay pocas interacciones con los tratamientos concomitantes que reciben los pacientes.





## **Efficacy of combined antiretroviral treatment in clinical practice in HIV patients**

### Introduction:

Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide (E/ C/ F/ TAF) first single pill that includes Tenofovir alafenamide (TAF), marketed in Spain. In CHUA it began to be used in 2016. The objective of the study that we propose is to know the efficacy in post-marketing conditions in our environment in clinical practice with this new anti-retroviral treatment. With the work proposed in this project is to know the evolution of analytical, immunological and viral characteristics, assess possible side effects, trying to improve the management of patients who sometimes have significant resistances and try to have a good control of the disease.

### Objectives:

Main goal: Know efficacy and tolerance data in clinical practice and clinical evolution of patients treated with E / C / F / TAF in HIV infection.

Specific goal: Know the evolution of viral load; know the evolution of creatinine levels and glomerular filtration after the administration of E / C / F / TAF; know the evolution of transaminases after the administration of E / C / F / TAF; know the evolution of the lipid profile after the administration of E / C / F / TAF; know the amount of concomitant drugs administered to these patients and their possible interactions; know possible side effects of E / C / F / TAF and know if they were suspended treatment or reversed its effects; detect the amount of drugs used previously in pretreated patients and their possible resistances.

**Material and methods:**

Retrospective observational study of all HIV patients who started treatment, with at least 3 months of follow-up. We analyzed the immunological and virological characteristics of the patients, treatment efficacy (% of patients with CV <50 cop / mL), and tolerance to it; as well as changes in renal parameters in patients that come from Tenofovir dioxoproxil fumarate (TDF) guidelines.

**Results:**

Treatment began with 86 patients (16 naïve and 70 pretreated); 42 years old middle age (range of 20-67). 69 men and 17 women. Risk practices of HIV infection: 40 % homosexual relations, 34 % heterosexual, 10 % DVU, 9 % unknown, 2 % vertical transmission and 1 % blood transfusion.

The pretreated patients came mostly from guidelines with TDF (Stribild® 43, Eviplera® 10, Truvada + Prezista / r® 3, Truvada + Tivicay® 3). The mean time of follow-up of the patients was 9.4 years, with a range of 0-37.

The causes of treatment change were: Prevent renal and bone toxicity 66 %, Adverse effects 13 %, Simplification 5 %, Virological failure 2.5 %.

Adverse effects that led to the change to Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida: 4 patients with hyperlipidemia, 3 GI toxicity (abdominal pain, diarrhea, nausea), 2 hypertransaminasemia, 1 depression and 1 priapism.

In terms of immunological efficacy, CD4 before the start of treatment were 682 for the pretreated and 518 for the naïve, while at the end of the follow-up and after treatment with Genvoya® it was 703 for the pretreated and 528 for the naïve. The mean follow-up time of patients with Genvoya® was 5.4 months (median 6) with a range of 1-13.

Virological efficacy: pretreated % CV < 50 when the change occurred was 79.8 and after the follow-up it was 89.2. The naïve patients had a baseline viral load of 45 066 copies on average (208 000) and the % of CV < 50 at the end of the 4-month follow-up was 89.2.

The patients who came from guidelines with TDF had a glomerular filtration rate of 101.5 mL / min and after follow-up with TAF it improved to 105.2 mL / min. We also observed a slight improvement in Cr values (0.94 vs 0.92), without statistical significance. In the naïve patients there was a loss of follow-up and in the pretreated 3, and 4 suspensions due to adverse effects (1 central nervous system disorders (dizziness), 2 digestive disorders and 1 asthenia).

Conclusions:

The treatment with Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide (E/ C/ F/ TAF) is in practice an effective and well tolerated guideline. There is a slight improvement in renal parameters with the change from TDF to TAF. In our experience there are few interactions with the concomitant treatments that patients receive.







## **ÍNDICE**



## *Introducción*

<b>1. Virus de la inmunodeficiencia humana(VIH)</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1. Patogenia</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2. Tipos de VIH</b> .....	<b>8</b>
1.2.1. VIH-1 .....	9
1.2.2. VIH-2 .....	9
1.2.3. Coinfección VIH-1yVIH-2 .....	10
<b>1.3. Formas de transmisión</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4. La infección y la enfermedad</b> .....	<b>12</b>
<b>1.5. SIDA e infección avanzada del VIH</b> .....	<b>13</b>
<b>1.6. Epidemiología del VIH</b> .....	<b>15</b>
1.6.1. Epidemiología en España y Castilla La Mancha .....	16
<b>1.7. Tratamiento del VIH</b> .....	<b>16</b>

## *Hipótesis*

<b>1. Hipótesis general</b> .....	<b>25</b>
-----------------------------------	-----------

## *Objetivos*

<b>1. Objetivo general</b> .....	<b>29</b>
<b>2. Objetivos secundarios</b> .....	<b>29</b>

## *Material y método*

<b>1. Diseño del estudio</b> .....	<b>33</b>
<b>2. Sujetos del estudio (población, criterios de inclusión y exclusión)</b> .....	<b>33</b>
<b>3. Variables del estudio</b> .....	<b>33</b>
<b>4. Recogida de datos y plan de trabajo</b> .....	<b>36</b>

## *Resultados*

1. Características de la población de estudio.....	39
2. Características de los pacientes naive .....	46
3. Características de los pacientes no naive.....	49
4. Resultados de evolución analítica tras tratamiento .....	53
5. Análisis entre los pacientes naive y no naive .....	57
6. Evolución de la función renal en los pacientes con tenofovir previo .....	60
7. Evolución de la función hepática en los pacientes con tenofovir previo.....	62

## *Discusión*

1. Características generales, farmadynamia y farmacocinética.....	65
---	----

## *Conclusiones*

- Conclusiones.....	77
---------------------	----

## *Referencias bibliográficas*

- Referencias bibliográficas.....	81
-----------------------------------	----



# **INTRODUCCIÓN**



## **1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA(VIH)**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se describió como la versión del virus de la inmunodeficiencia del chimpancé (llamado virus de la inmunodeficiencia simia ó VIS), adaptado al ser humano. Los estudios filogenéticos moleculares indicaron que el VIH estuvo presente en África Central desde principios del siglo XX, probablemente en poblaciones localizadas [1], y que fue transmitida a los seres humanos y sufrió una mutación para convertirse en el VIH cuando cazaban chimpancés, para obtener su carne, y entraron en contacto con la sangre infectada. Los estudios sugieren que el VIH evolucionó a partir de un virus lentivirus, el virus de la inmunodeficiencia simia (SIV), que se ha encontrado en algunas subespecies de monos de Bioko (isla frente a la costa africana) y algunas subespecies de chimpancés en Camerún [2, 3]. Se cree que todas las cepas del SIV que infectan a los primates en África divergieron de un ancestro común hace entre 32 000 y 78 000 años [3].

Durante décadas, el virus se propagó lentamente por el continente africano y posteriormente llegó a otras partes del mundo. Los cambios sociales de la inmigración, el aumento de los viajes intercontinentales, los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), la promiscuidad sexual y el uso de derivados de la sangre para aplicaciones médicas de un país a otro, crearon las condiciones para que le VIH se extendiera con rapidez por el resto del mundo.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez entre hombres homosexuales en los Estados Unidos en 1981 [4, 5], tras encontrar un aumento de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi en hombres previamente sanos. Aunque inicialmente limitada, la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha explotado literalmente en las últimas tres décadas hasta convertirse en la peor epidemia del siglo XX, con más de 35 millones de muertes; la epidemia de SIDA se encuentra junto a la pandemia de gripe de principios del siglo XX y la plaga bubónica del siglo XIV en los primeros lugares

en términos de muertes [5]. El impacto de esta enfermedad en el sufrimiento humano, las cultura, la demografía, la economía e incluso la política se ha sentido en casi todas las sociedades del mundo.

### **1.1 . PATOGENIA**

Los virus que producen la infección por VIH son retrovirus; son virus ARN que se replican mediante un ADN intermediario, que depende del ARN polimerasa o retro transcriptasa, proveniente del ARN y que se encuentra dentro del virión. Este conjunto enzimático permite copiar o transcribir información genética de tipo ARN a ADN. Este proceso para sintetizar una partícula a partir de una información genética en forma de ARN, solo es atribuible a estos virus.

La familia de los retrovirus está dividida en varias subfamilias: *oncoviridae*, *espumaviridae* y los *lentiviridae*, las cuales tienen, desde el punto de vista de sus acciones biológicas, diferentes características. Estos últimos producen inmunodeficiencia, pues causan la destrucción lenta y progresiva de las células que infectan. Dentro de este subgrupo los que provocan la enfermedad en los seres humanos son el VIH-1 y 2, descubiertos en 1983 y 1986, respectivamente.

### **1.2 . TIPOS DE VIH**

Existen dos tipos de VIH: el VIH-1, que se originó a partir de cepas de SIV en monos, y el VIH-2, que se originó de una cepa SIV en monos mangabey. La Organización Mundial de la Salud consideró en 2016 que de los 36,7 millones de personas que viven con VIH/SIDA uno a dos millones están infectados por VIH-2 [6, 7] (incluidos los que tiene infección doble [8]).

Las principales implicaciones clínicas de estos diferentes tipos de VIH son que la infección con VIH-2 parece tener una historia natural más indolente que el VIH-1 y es resistente a ciertos agentes antirretrovirales. Diferentes subtipos de VIH-1 también pueden diferir en la tasa de transmisión o progresión de la enfermedad [9-11]. El que

existan distintos tipos y grupos son dificultades para el desarrollo de una vacuna eficaz e inclusiva.

### **1.2.1. VIH-1**

El virus VIH- 1, que es el más frecuente, tiene varios serotipos y se clasifican en 3 grandes grupos: M (*main*), O (*outlier*) y N (New, No M, No O). El primero causa la mayoría de las infecciones que registradas a escala mundial y se conocen los serotipos siguientes: A, B, C, D, E, F, G, H, J, K. Dentro de este grupo se han identificado las cepas recombinantes, las cuales han incorporado genes de combinaciones de algunas de las cepas. El grupo O aparece en cierta parte de África y tiene el inconveniente de que los exámenes de laboratorio para su detección no son sensibles y el N se ha identificado poco, generalmente en Camerún.

Las cepas recombinantes se asocian a la progresión acelerada a la fase de sida, poca respuesta a la terapia antirretroviral y no son detectadas por los equipos de lectura de carga viral y posibilidad de transmisibilidad en la población que vive con VIH, lo cual favorece el fenómeno de la reinfección.

### **1.2.2. VIH-2**

Se estima que el VIH-2, es el de menor circulación mundial y tiene pocos serotipos: A, B, C y E causa aproximadamente el cinco por ciento de las infecciones mundiales por VIH. Se detectó serológicamente por primera vez en Senegal en 1985 [12] con asilamiento al año siguiente en un enfermo de Cabo Verde [13]. Como el VIH-1 y fue inicialmente una zoonosis que pasó a los humanos de los mangabeys de West African Sooty [14]. Se estima que el virus ha estado circulando al menos desde 1966 aunque es en la primera mitad del siglo XX cuando se introdujo.

Aunque las tendencias epidemiológicas pueden cambiar [15] el VIH-2 ha sido endémico en África occidental pero se han comunicado en numerosos países. Se considera que puede haber un infra registro de VIH-2 ya que la mayoría de los pacientes con infección son asintomáticos.

### 1.2.3. COINFECCIÓN VIH-1 Y VIH-2

En los lugares donde circulan los dos virus, VIH-1 y VIH-2 puede darse la infección doble que se ha informado con mayor frecuencia en África occidental en donde se estima que entre el 5 y 10 % de las personas infectadas pueden presentar los dos virus [16].

### 1. 3. FORMAS DE TRANSMISIÓN

La importancia de los diferentes modos de transmisión para conducir la epidemia del VIH varía geográficamente y ha evolucionado con el tiempo. El riesgo de contraer el VIH varía ampliamente según el tipo de exposición o comportamiento (como compartir agujas o tener relaciones sexuales sin condón). Algunas exposiciones al VIH conllevan un riesgo mucho mayor de transmisión que otras exposiciones. Los riesgos se suman con el tiempo, de modo que incluso el comportamiento con un riesgo relativamente pequeño puede acumularse con el tiempo y conducir a un alto riesgo de infección por VIH durante toda su vida. Puede haber una posibilidad relativamente pequeña de contraer el VIH cuando se involucra en una conducta de riesgo con una pareja infectada solo una vez, pero si se repite muchas veces, la probabilidad general de infectarse después de exposiciones repetidas es mucho mayor.

El modo predominante de transmisión para nuevos diagnósticos difiere según la región. En Europa occidental y central, la transmisión sexual entre hombres que tiene sexo con hombres (HSH) fue la forma más común, seguida de la transmisión heterosexual. Por el contrario, en Europa del Este, el contacto heterosexual representó el mayor número de diagnósticos nuevos, seguido del uso de drogas inyectables.

Los principales modos de adquirir la infección por VIH son [17]:

#### **Transmisión sexual, tanto por contacto heterosexual como homosexual:**

Más del 80 por ciento de las infecciones en todo el mundo ocurren por transmisión heterosexual, y más del 50 por ciento de todas las personas infectadas con VIH en el mundo son mujeres [18]. En otras lugares, como España, hay más hombres que mujeres infectados con el VIH, lo que refleja la epidemia entre los hombres que

tienen sexo con hombres (HSH), que tienen una probabilidad 19 veces mayor que la población general de estar infectados por el VIH [19].

En algunos países como en los Estados Unidos, el número de infecciones por VIH diagnosticadas atribuidas al contacto sexual HSH ha aumentado mientras que las atribuidas al uso de drogas inyectadas y al contacto heterosexual disminuyeron [20].

### **Transmisión parenteral, predominantemente entre usuarios de drogas inyectables(UDI):**

El uso de drogas inyectables (UDI) representa aproximadamente el 30 por ciento de las nuevas infecciones por VIH [21]. Países como China, los Estados Unidos y Rusia, donde existen gran número de persona que se inyectan drogas, la prevalencia del VIH entre los consumidores por vía parenteral han llegado al 12, 16 y 37 por ciento respectivamente. Fue la forma de transmisión más frecuente en España al inicio de la epidemia.

### **Transmisión perinatal**

Cada año nacen más de dos millones de bebés de mujeres infectadas por el VIH. Estos niños pueden ser infectados en VIH en el útero, en el momento del nacimiento o a través de la leche materna. El 90 % de las infecciones de niños en el mundo. se producen de esta forma. En el África subsahariana, del 20 al 40 por ciento de las mujeres embarazadas están infectadas por el VIH y un tercio de sus bebés se infectan [21]. El uso de antirretrovirales durante el embarazo, en el momento del parto y durante la lactancia materna es fundamental para disminuir o eliminar la transmisión. Esto ha reducido el número anual de nuevas infecciones entre los niños en un 50 por ciento en todo el mundo desde 2010.

En los últimos años ha mejorado la situación ya que en 2015 el 77 por ciento de las mujeres embarazadas o lactantes con VIH estaban recibiendo medicamentos antirretrovirales. No obstante se calcula que había 1,8 millones de niños menores de 15 años que vivían con el VIH en todo el mundo en 2015 [21, 22].

Hay que tener en cuenta además que hay unos factores de riesgo para la transmisión del VIH incluyen alta carga viral (a mayor carga viral mayor riesgo de transmisión), ciertos comportamientos sexuales (no protección en el sexo, número de parejas o sexo con drogas), presencia de infecciones de transmisión sexual ulcerativas (ITS) y falta de circuncisión, así como ciertos factores genéticos y del huésped.

#### ***1.4. LA INFECCIÓN Y LA ENFERMEDAD***

Es preciso distinguir entre lo que es infección y lo que es enfermedad e incluso dentro de la infección lo que se denomina “infección temprana” e “infección aguda por VIH”. Se denomina "infección temprana por VIH" al período aproximado de seis meses después de la adquisición del VIH por una persona tras la exposición al mismo. En la infección temprana por VIH, el nivel de ARN viral suele ser muy alto (> 100 000 copias/mL) y el recuento de células CD4 puede disminuir transitoriamente. Las infecciones oportunistas rara vez pueden ocurrir durante esta linfopenia CD4 transitoria. Por tanto la infección temprana por VIH puede ser asintomática, (10 al 60 por ciento de las personas con infección temprana por VIH no experimentarán síntomas) [23].

Con "infección aguda por VIH" nos referimos a una infección temprana sintomática donde se pueden observar síntomas y signos en asociación con la misma y que conocemos como síndrome retroviral agudo: fiebre, dolor de garganta, linfadenopatía, erupción cutánea, mialgia, artralgia, dolor de cabeza ulceración mucocutánea dolorosa e incluso meningitis aséptica.

Para su diagnóstico es preciso tener sospecha clínica ya que el diagnóstico diferencial de la infección aguda por VIH incluye mononucleosis por el virus de Epstein-Barr (EBV) o citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, rubéola, sífilis, hepatitis viral y otras infecciones virales.

La presencia de síntomas y una enfermedad prolongada de más de 14 días durante la infección temprana parece correlacionarse con una progresión más rápida al SIDA.

Sigue después una fase de latencia clínica que a veces se la llama de *infección asintomática por el VIH* o de *infección crónica por el VIH*. En esta fase, el VIH sigue activo, pero se reproduce a niveles muy bajos, y las personas pueden no tener ningún síntoma ni sentirse enfermas.

En las personas que no están tomando ningún medicamento para tratar el VIH, esta fase podría durar una década o más; sin embargo también pueden pasar más rápido por esta etapa.

En las personas que toman la correcta medicación (antirretrovirales) para tratar el VIH, pueden pasar en esta etapa varias décadas.

En esta etapa se tiene capacidad de transmisión, aunque los tratados con antirretrovirales, y tienen una carga viral en sangre baja, tienen muchas menos probabilidades de transmitir el virus que aquellas que no tienen una carga viral inhibida. Al final de esta etapa, la carga viral comienza a aumentar y el recuento de células CD4 comienza a disminuir; en este caso la persona podría comenzar a tener síntomas y a medida que vayan aumentando los niveles de virus en su cuerpo pasar a la etapa siguiente que es la de enfermedad o SIDA.

### **1.5 SIDA E INFECCIÓN AVANZADA DEL VIH**

Para que se desarrolle el SIDA es preciso que haya una infección crónica por VIH con la consiguiente disminución de las células CD4 que se define como un recuento de células CD4  $< 200$  células/ $\mu$ L y la presencia de cualquiera de las *condiciones que definen SIDA* (que más abajo citamos), independientemente del recuento de células CD4. Cuando el recuento de células CD4 es inferior a 50 células/ $\mu$ L usamos el término *infección avanzada* por VIH.

Es de destacar que un paciente, que partiendo de esta situación, consigue con el tratamiento aumentar el recuento de células CD4 a más de 200 células/ $\mu$ L, y no tienen condiciones definitorias de SIDA, ya no se considera que tengan SIDA sino *infección crónica por VIH*.

Las llamadas *Condiciones definitorias del SIDA* son enfermedades oportunistas que ocurren con más frecuencia o más severamente a causa de la inmunosupresión. Estos incluyen principalmente infecciones oportunistas y algunos tumores malignos, así como las condiciones sin una etiología alternativa clara que se cree que está relacionada con la infección por el VIH no controlada en sí, como el desgaste o la encefalopatía. Esas enfermedades son:

- | Infecciones bacteriana múltiples o recurrentes.
- | Candidiasis bronquial., traqueal o pulmonar.
- | Candidiasis esofágica.
- | Cáncer cervical invasivo.
- | Coccidioidomycosis diseminada o extrapulmonar.
- | Cryptococcosis extrapulmonar.
- | Cryptosporidiosis intestinal crónica.
- | Enfermedad porcitomegalovirus.
- | Retinitis porcitomegalovirus.
- | Encefalopatía.
- | Herpes simple: úlceras crónicas o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
- | Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
- | Isosporiasis crónica instestinal.
- | Sarcoma de Kaposi.
- | Linfoma de Burkitt.
- | Linfoma inmunoblástico.
- | Linfoma cerebral.
- | Micobacterium avium complex, o micobacterium kansasii.
- | Micobacterium tuberculosis.
- | Micobacterium otras especies o no identificadas.
- | Neumonía por Pneumocystis jirovecii.
- | Neumonía recurrente.
- | Leucoencefalopotía multifocal progresiva.

- | Sepsis por salmonella.
- | Toxoplasmosis cerebral.
- | Wasting Syndrome.

### **1. 6. EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH**

La epidemia ha afectado a todos los países y casi a todas las poblaciones del mundo, pero especialmente en países con recursos limitados, especialmente en el África subsahariana y el sudeste asiático, y continúa amenazando a otras poblaciones de Europa del Este, América Latina y el Caribe.

Las estadísticas generales informan que a finales de 2016, la carga mundial de VIH fueron [21, 22]: 36,7 millones de adultos y niños vivían con VIH / SIDA; 1,8 millones de personas habían sido infectadas con VIH en ese año; 1 millón de personas murieron de SIDA en ese año.

La prevalencia general del VIH parece haberse estabilizado, o aumentado en algunos países, debido en gran medida a la mayor supervivencia de las personas infectadas debido al tratamiento antirretroviral. La incidencia en 2016 de nuevas infecciones por VIH representó un descenso del 47 por ciento desde 2001, cuando hubo 3,4 millones de nuevas infecciones. Casi tres cuartas partes de la población mundial infectada por el VIH se encuentran en el África subsahariana. Los países del África subsahariana y el Caribe tienen las tasas nacionales más altas de prevalencia del VIH en adultos.

En Europa, a finales de 2016, había 2,1 millones de infecciones por VIH [21]. La prevalencia era del 0,9 %, pero la epidemia de VIH en muchos países de Europa oriental y Asia central está creciendo, a diferencia de otras partes del mundo. Se estima que 190 000 nuevos casos de VIH ocurrieron en 2016, lo que representa un aumento del 60 % desde 2010. La epidemia de VIH está fuertemente impulsada por personas

que se inyectan drogas, que representaron el 42 % de todas las nuevas infecciones en 2015, y está dominada por dos países, Rusia y Ucrania (81 y 9 por ciento de nuevas infecciones, respectivamente). En Europa Oriental y Asia Central, donde solo aproximadamente el 21 por ciento de las personas infectadas con VIH reciben tratamiento, 47 000 personas murieron por causas relacionadas con el SIDA en 2015, un aumento del 22 por ciento con respecto a 2010.

### **1.6.1. EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA Y CASTILLA LA MANCHA**

En España desde 1981 y hasta el 30 de junio de 2017 se han declarado 86 663 casos de SIDA de los que 1612 corresponden a la Comunidad de Castilla-La Mancha [24].

En 2016 se produjeron 3353 nuevos diagnósticos por infección (7,22 casos por 100 000 habitantes) por el VIH de los que el 83,19 % eran hombres y el 16,1 % mujeres. El 53,1 % fueron hombres que tenían relaciones sexuales con hombres, seguido de un 26,5 % en heterosexuales y en un 3,6 % en personas que se inyectan drogas. Hubo 6 casos de transmisión materno-infantil y 4 por transfusiones.

El 67,7 % de los infectados eran de origen español, el 16,6 % latinoamericano, el 6,5 % de África subsahariana, el 4,2 % de Europa occidental, el 3,8 % de Europa-central y el 1,9 % de África del Norte.

En los originarios de África Subsahariana, y del norte y los de Europa Central-Este predominó la transmisión heterosexual (77,4 %, 51,6 % y 35,9 %); en el resto fue mayoritaria la transmisión sexual entre hombres (España 56,2 %, Europa Occidental 62 % y Latinoamérica 61 %).

## **1.7. TRATAMIENTO DEL VIH**

### **Historia del tratamiento antirretroviral**

En **1987** se comercializa Zidovudina (AZT) el **primer antirretroviral**.

En **1988** la FDA acelera las regulaciones para la aprobación de terapias y se autoriza la

distribución previa de fármacos para enfermedades oportunistas y **profilaxis** para prevenir infecciones oportunistas en personas con recuentos de CD4 bajos.

**En los primeros años de la década de los 90**, aparecen antirretrovirales de la misma familia que AZT (**inhibidores de la transcriptasa inversa** análogos de nucleósido, ITIN) como:

- ddI (didanosina, *Videx*®)
- ddC (zalcitabina, *Hivid*®)
- d4T (estavudina, *Zerit*®)

Aparecen las primeras biterapias para el Tratamiento del VIH: AZT+ ddC, d4T+ ddI. Las distintas compañías farmacéuticas se vuelcan en la investigación de nuevas dianas terapéuticas, como la proteasa o la integrasa, además de la transcriptasa inversa.

**Principios de los 90:** La prueba de **carga viral** empieza a incorporarse como herramienta de investigación.

**Mitad de la década de 1990:** era del **Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad** (TARGA). En el que se incluyen una nueva familia de fármacos con una nueva diana los inhibidores de la proteasa.

**En 1995**, la FDA aprueba saquinavir (*Invirase*®).

Con la aprobación del primer **inhibidor de la proteasa (IP)** — saquinavir (*Invirase*®)— se produce un giro radical en el tratamiento del VIH. En combinación con dos ITIN, consigue reducir la carga viral y producir aumentos notables de CD4.

Este mismo año se comercializa y 3TC lamivudina, (*Epivir*®), un nuevo ITIN.

**En 1996**, se valora la posibilidad de tratar el VIH con **terapias combinadas** (un IP más dos ITIN).

Nuevos IP: ritonavir (*Norvir*®), indinavir (*Crixivan*®).

Aparecen también una nueva familia de fármacos los Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITIN) nevirapina (*Viramune*®).

**1996:** uso de pruebas de carga viral en la práctica clínica, aunque en España no se generaliza hasta unos años más tarde.

**1997:** aparece un nuevo IP nelnavir (*Viracept*®); y la primera coformulación de fármacos AZT y 3TC en una cápsula (*Combivir*®).

Nueva formulación de saquinavir (*Fortovase*®).

**En 1998**, se comercializa efavirenz (*Sustiva*®) un nuevo ITIN y abacavir (*Ziagen*®) ITIN.

**En 1999**, se comercializa amprenavir (*Agenerase*®) nuevo IP. Los nuevos fármacos consiguen disminuir la toxicidad de los primeros antirretrovirales.

**Comienzo del nuevo siglo** y se empiezan a ver combinaciones de 4, 5 o más fármacos sin que, en muchas ocasiones, se consiga supresión viral. Los IP lopinavir/ritonavir (*Kaletra*®) y, más tarde, atazanavir (*Reyataz*®), fosamprenavir (*Telzir*®) y tipranavir (*Aptivus*®), así como el **inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido**, tenofovir (*Viread*®).

El acceso al primer **inhibidor de la fusión**, T-20 (enfuvirtida, *Fuzeon*®), se convierte en el antirretroviral más caro de la historia y su uso en el más complejo, ya que se administra por vía intramuscular. También se utilizan FTC (emtricitabina, *Emtriva*®) ITIN.

Se objetiva lipoatrofia con el uso de AZT y d4T y se empiezan a sustituir por abacavir o tenofovir y se consolida el empleo preferente de las combinaciones abacavir + lamivudina (*Kivexa*®) y tenofovir + FTC (*Truvada*®) junto a un IP o ITIN.

**Entre 2006 y 2010** aparecen nuevos fármacos con actividad frente a virus resistentes. Primer inhibidor de la integrasa, raltegravir (*Isentress*®); primer **antagonista del correceptor** CCR5, maraviroc (*Celsentri*®), Primer ITIN de segunda generación, etravirina (*Intence*®), así como del IP darunavir (*Prezista*®).

Aparece en el mercado un comprimido que incluye una terapia completa efavirenz + tenofovir + FTC (*Atripla*®) que revoluciona el inicio del tratamiento y marca el futuro del desarrollo de antirretrovirales de primera línea.

En 2011 se comercializa Rilpivirina ITIN con una toxicidad mejorada respecto a los previos existentes.

En 2013 y 2014 se comercializan dos nuevos Inhibidores de la integrasa Dolutegravir y Elvitegravir que se coformula potenciado con Cobicistat.

En los últimos años las guías de tratamiento estadounidenses, europeas y españolas, comienzan a enfatizar los inhibidores de la integrasa debido a su alta eficacia virológica y excelentes perfiles de seguridad y tolerabilidad.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos** recomendados son tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o abacavir (ABC) utilizados en combinación con emtricitabina (FTC) o lamivudina (3TC).

TDF puede causar toxicidad renal clínicamente significativa y se asocia con mayores reducciones en la densidad mineral ósea que otros antirretrovirales y esto favorece la aparición de el nuevo profármaco tenofovir alafenamida (TAF) que libera aproximadamente cuatro veces más niveles intracelulares del metabolito activo tenofovir difosfato a una décima parte de una dosis en relación con el TDF, lo que permite dosis mucho más bajas de TAF frente a TDF.

En la actualidad tenemos disponibles en el mercado varias combinaciones cocofarmacológicas de 3 fármacos que se pueden utilizar para el tratamiento de inicio

- *Trumeq*® (Abacavir + Lamivudina + Dolutegravir)
- *Genvoya*® (TAF + FTC + Elvitegravir potenciado con cobicistat)
- *Symtuza*® (TAF + FTC + Darunavir potenciado con cobicistat)
- *Eviplera*® (TDF + FTC + Rilpivirina)
- *Odefsey*® (TAF + FTC + Rilpivirina)

En etapas avanzadas de desarrollo la doravirina (anteriormente MK-1439) es un nuevo ITIAN potente con un perfil de resistencia favorable, ya que se mantiene activo contra los virus con mutaciones K103N y Y181C; y redujo la carga viral del VIH en alrededor de 1,3 log en un estudio de monoterapia de 7 días.

Antirretrovirales con mecanismos novedosos, BMS-663068 (fostemsavir).

**Inhibidores de maduración** representan otra clase nueva de antirretrovirales que interfieren específicamente con el procesamiento del sitio de escisión p24 / p1 en la poliproteína Gag.

BMS-955176 es un inhibidor de la maduración de una generación de una vez al día de segunda generación con potencia mejorada contra variantes del VIH con polimorfismo de Gag sobre los inhibidores de primera generación.

Los **anticuerpos ampliamente neutralizantes** (bNAbs) dirigidos a la envoltura viral se han probado en pequeños estudios de fase 1 de monoterapia de prueba de concepto. Los anticuerpos 3BNC117 y VRC01 han mostrado supresión del VIH en varios sujetos, pero la aparición de resistencia y / o las variantes preexistentes del VIH refractarias al tratamiento se encuentran entre las preocupaciones actuales.

Se están desarrollando al menos dos **STR** de 2 fármacos (DTG / RPV y 3TC / DTG), desafiando el paradigma de la estructura de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos combinada con un tercer agente.

La combinación de 3TC / DTG ha mostrado resultados prometedores en un pequeño estudio de prueba de concepto en pacientes tratados con tratamiento después de 24 semanas de tratamiento.

Se planifican pruebas adicionales de preservación de NRTI una vez al día, tales como DTG + darunavir reforzado con cobicistat (DRV) (NCT02499978 y NCT02486133).

Las **formulaciones inyectables de acción prolongada** de fármacos con eficacia oral establecida, como cabotegravir y RPV, se evalúan en ensayos de registro de Fase 3 y, si se demuestra que demuestran seguridad y eficacia a largo plazo, proporcionarían opciones adicionales para simplificar y potencialmente más. terapia de mantenimiento conveniente.

Otros medicamentos antirretrovirales con nuevos mecanismos de acción, como los **inhibidores de la unión y la maduración**, se encuentran en etapas avanzadas de pruebas clínicas.

**En 2014**, ONUSIDA estableció un objetivo '90-90-90' con el objetivo de diagnosticar el 90 % de todas las personas infectadas con VIH, proporcionar tratamiento al 90 % de los diagnosticados y lograr una supresión viral completa en el 90 % de los pacientes en tratamiento para 2020. Esto se traduce en tratar con éxito > 70 % de todas las personas infectadas con VIH, lo que representa casi 25 millones de personas en todo el mundo. Paralelamente a las innovaciones en la terapia antirretroviral, los esfuerzos de investigación y desarrollo se están expandiendo hacia nuevos enfoques terapéuticos

dirigidos a reservorios persistentes de VIH que pueden conducir a una remisión prolongada sin medicamentos de la infección y potencialmente a la cura del VIH. Estas nuevas direcciones se centran en **agentes de latencia-inversión** para activar los reservorios virales, inmunohematologías que incluyen **activadores de inmunidad innata** y **anticuerpos efectores**, **terapias génicas** y **vacunas terapéuticas** para eliminar los reservorios virales persistentes o inducir un control inmunitario eficaz de la infección por VIH.







## **HIPÓTESIS**



## 1. HIPÓTESIS GENERAL

La administración de los nuevos fármacos en dosis única de la combinación de fármacos en la terapia de la infección por VIH mejora la función renal y hepática y disminuye la carga viral.







# **OBJETIVOS**



## 1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo del estudio es conocer la eficacia en condiciones de post-comercialización en nuestro medio en la práctica clínica con este nuevo tratamiento antirretroviral (tenofovir alafenamida , emtricitabina y elvitegravir potenciado con cobicistat (*Genvoya*®) en pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

## 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Evaluar las características epidemiológicas, inmunológicas y virológicas de los pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en nuestro medio y tratados con *Genvoya*®.
- b) Evaluar la tolerancia y adherencia al tratamiento antirretroviral con *Genvoya*® a pacientes con infección por Virus de Inmuno deficiencia Humana.
- c) Evaluar la función renal hepática y el perfil lipídico de los pacientes tras tratamiento con tenofovir alafenamida y otros tres fármacos con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, especialmente en aquellos que proceden de regímenes antirretrovirales que incluyen tenofovir disoproxil fumarato (TDF).





## **MATERIAL Y MÉTODO**



### Diseño del estudio

Realizamos un estudio de cohorte retrospectiva de los últimos 2 años de todos los pacientes VIH que comenzaron tratamiento con el fármaco compuesto por Elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir alafenamida (E/ C/ F/ TAF) de nombre comercial Genvoya ®, con al menos 3 meses de seguimiento.

### Sujetos del estudio (población, criterios de inclusión y exclusión)

La población diana son los sujetos diagnosticados de VIH y en seguimiento en consultas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de Albacete que han sido tratados con E/ C/ F/ TAF desde mitad de año de 2016.

### Criterio de inclusión

Todo paciente susceptible de poder llevar nueva terapia antirretroviral. Tendremos dos posibilidades:

- a. Pacientes pretratados con otros antirretrovirales y se les ha cambiado el tratamiento.
- b. Pacientes diagnosticados recientemente sin tratamiento previo (naive).

### Criterios de exclusión

- a. Presentar insuficiencia renal crónica grave antes del tratamiento (Filtrado Glomerular < 30)
- b. Llevar menos de 3 meses de tratamiento.

### Variables del estudio recogidas

- | **Edad**: variable cuantitativa continua medida en años.
- | **Sexo**: variable cualitativa nominal dicotómica (Varón/Mujer).
- | **Factores de riesgo VIH**: variable cualitativa nominal (*Desconocido, Hetero, Homo, Bisexual, UDVP, Transmisión vertical, Hemoderivados, Hetero/UDVP,*

*Hetero/Transmisión vertical, Hetero/Hemoderivados, Homo/UDVP, Homo/Transmisión vertical, Homo/Hemoderivados, Bisexual/UDVP, Bisexual/Transmisión vertical, Bisexual/Hemoderivados, UDVP/Transmisión vertical, UDVP/Hemoderivados).*

**Fecha diagnóstico VIH.**

**Años de VIH:** variable cuantitativa.

**Naive:** No ha recibido tratamiento alguno. Variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).

**Número de tratamientos previos de Terapia Antirretroviral (TAR):** variable cuantitativa en años.

**TAR previo al cambio de (E/ C/ F/ TAF):** nombre del fármaco.

**Tenofovir:** variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).

**Causa de cambio:** variable cualitativa politómica (*no causa, decisión especialista, alteración psiquiátrica, alteración digestiva, falta de respuesta, hiperlipidemia, hipertransaminasemia, hiperlipemia, prevención toxicidad, prevención osteoporosis, toxicodermia, alteración urológica, priapismo, simplificación*).

**Resistencia Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleosidos (ITIAN):** variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).

**Resistencia ITIAN:** variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).

**Resistencia Inhibidores de la Proteasa (Ips):** variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).

**Resistencia Inhibidores de la Integrasa (INI):** variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).

**Fecha de inicio de tratamiento con (E/ C/ F/TAF).**

**CD4 inicio:** variable cuantitativa continua.

**CV inicio:** variable cuantitativa continua.

**Glucemia 0 (inicio):** variable cuantitativa continua.

**Col 0:** variable cuantitativa continua.

| **LDL Col 0**: variable cuantitativa continua.

| **TG 0**: variable cuantitativa continua.

| **Cr 0**: variable cuantitativa continua.

| **FGE 0**: variable cuantitativa continua.

| **GOT 0**: variable cuantitativa continua.

| **GPT 0**: variable cuantitativa continua.

| **GGT 0**: variable cuantitativa continua.

| **FA 0**: variable cuantitativa continua.

| **Bi T 0**: variable cuantitativa continua.

| **Fecha de última visita de consulta.**

| **Meses de seguimiento**: variable cuantitativa.

| **CD4 fin**: variable cuantitativa continua-

| **CV fin**: variable cuantitativa continua.

| **Glucemia fin**: variable cuantitativa continua.

| **Col fin**: variable cuantitativa continua.

| **LDL Col fin**: variable cuantitativa continua.

| **TG fin**: variable cuantitativa continua.

| **Cr fin**: variable cuantitativa continua.

| **FGE fin**: variable cuantitativa continua.

| **GOT fin**: variable cuantitativa continua.

| **GPT fin**: variable cuantitativa continua.

| **FA fin**: variable cuantitativa continua.

| **Bi T fin**: variable cuantitativa continua.

| **Fármacos concomitantes a (E/ C/ F/ TAF) en última consulta**: variable cualitativa politómica (*Hipolipemiantes, Hipotensores, Antidiabéticos, Sedantes/hipnóticos, Antiarrítmicos, Antimicobacterianos, Antiepilépticos, Neurolépticos, Inhibidores de las PDE-5, Otros*).

- | **Nº de fármacos en total que lleva asociados**: variable cuantitativa continua.
- | **Efectos secundarios a (E/ C/ F/ TAF)** variable cualitativa politómica (*Desconocido, si, no, pérdida de seguimiento*).
- | **Reversibles los efectos secundarios de (E/ C/ F/ TAF)** variable cualitativa politómica (*Desconocido, si, no, pérdida de seguimiento*); **Suspensión**: variable cualitativa politómica (*Desconocido, si, no, pérdida de seguimiento, nueva introducción*).
- | **Causa de la suspensión de (E/ C/ F/ TAF)**: variable cualitativa politómica (*infecciones, alteración del SNC, alteraciones digestivas, alteraciones cutáneas, osteonecrosis, nefrotoxicidad*).

### **Recogida de datos y plan de trabajo**

El plan de trabajo se desarrolló durante los primeros meses del año 2018. En la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital general Universitario de Albacete existe un registro de pacientes infectados con VIH que cumple todos los criterios de confidencialidad y protección de datos. Este registro nos ha permitido localizar la historia clínica de todos los pacientes que han sido tratados con (E/ C/ F/ TAF). Las variables que hemos citado en el apartado anterior las recogemos en una base de datos que son trabajados en el programa SPSS statistics para MAC (v22), sin ningún nombre ni variable que permita localizar al paciente. Tras la recogida de datos se realizó el estudio estadístico.

El tamaño esperado tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se estimó que serían por encima de los 70 pacientes con el objetivo de analizar los “outcomes” previstos.



## **RESULTADOS**



## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La muestra del estudio la componen 86 pacientes que son seguidos en consultas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de Albacete de Castilla La Mancha y que están siendo tratados en la actualidad con E / C / F /TAF.

Eran un 80,2 % varones (69) y un 19,8 % mujeres (17). La media de edad de estos pacientes fue 42,36 años con una DE de 10,808, siendo la mediana de 42, con un rango intercuartílico (RIQ) de 15. P25-75 (35-50 años). El rango fue de 47.

Entre los factores de riesgo de VIH destaca que el 34,9 % de los pacientes eran heterosexuales. El 38,54 % eran bisexuales, el 11,6 % eran UDVP, el 2,3 % era VIH + por transmisión vertical mientras que el 1,2 % lo eran por hemoderivados.

Con respecto a los años de VIH, hay 38 personas (45,2 %) diagnosticadas desde hace 5 o menos años y 46 personas (54,8 %) diagnosticadas desde hace más de 5 años. Sólo 2 pacientes se desconoce desde cuando están diagnosticados (Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

Características basales	General	No naïve	Naïve
Nº de pacientes (%)	86 (100)	70 (81,4)	16 (18,6)
Sexo masculino (%)	69 (80,2)	57 (81,4)	12 (75)
Edad, media (IQR)	42 (35-50)	43 (36-52)	38 (33-46)
Edad (%)			
≥25	6 (7)		
25-39	33 (38,4)		
>40	47 (54,7)		
Factores de riesgo (%)			
Desconocido	8 (9,3)	3 (4,3)	5 (31,3)
Hetero	30 (34,9)	22 (31,4)	8 (50)
Homo	1(1,2)	1 (1,4)	
Bisexual	33 (38,4)	31 (44,3)	2 (12,5)
UDVP	10 (11,6)	9 (12,9)	1 (6,3)
Transmisión vertical	2 (2,3)	2 (2,9)	
Homo/UDVP	1 (1,2)	1 (1,4)	
Hemoderivados	1 (1,2)	1 (1,4)	
Años de VIH (%)			
≤5	38 (44,2)		
>5	46 (53,5)		
Desconocido	2 (2,3)		
CD4 basal, media	654	682 (641)	518 (484)
CV basal, media (mediana)	9088 (20)	623 (0)	45 066 (22 850)

Se observa que el 18,6 % (16) de los pacientes era naive mientras que el 81,4 % (69) eran pretratados. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio, el tratamiento que llevaban previo a E / C / F / TAF fue E / C / F / Tenofovir Disoproxilo de fumarato (TDF). En total lo llevaban un 50 % de los pacientes previo a la nueva terapia. La media de tratamientos previos fue de 3,66; mientras que su mediana fue de 3.

El 81,4 % de los pacientes llevaron menos de 5 tratamientos de TAR, mientras que el 18,6 % llevaron más de 5. La media del número de tratamiento llevados fue de 3,85 , la mediana de 3 y el rango de 14.

De estos tratamientos previos el 79,1 % llevaban al menos un Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido, 15,1 % al menos un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, el 72,1 % al menos un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido, el 58 % al menos un inhibidor de la proteasa , el 64 % llevaban al menos un inhibidor de la integrasa. Por lo que de todos estos fármacos el 90,7 % llevaba asociado Tenofovir.

Entre las causas de cambio en los pacientes previamente tratados con otra TAR la más frecuente es debida a la prevención de toxicidad (50,7 %), donde son debidas por afectación renal, óseo o cutánea. En torno a un 5 % son los cambios son debidos a decisión del especialista y a una simplificación de la terapia respectivamente. Un 10,5 % son debido a hiperlipemia (Figura1).

FIGURA 1. CAUSAS DEL CAMBIO DE TRATAMIENTO

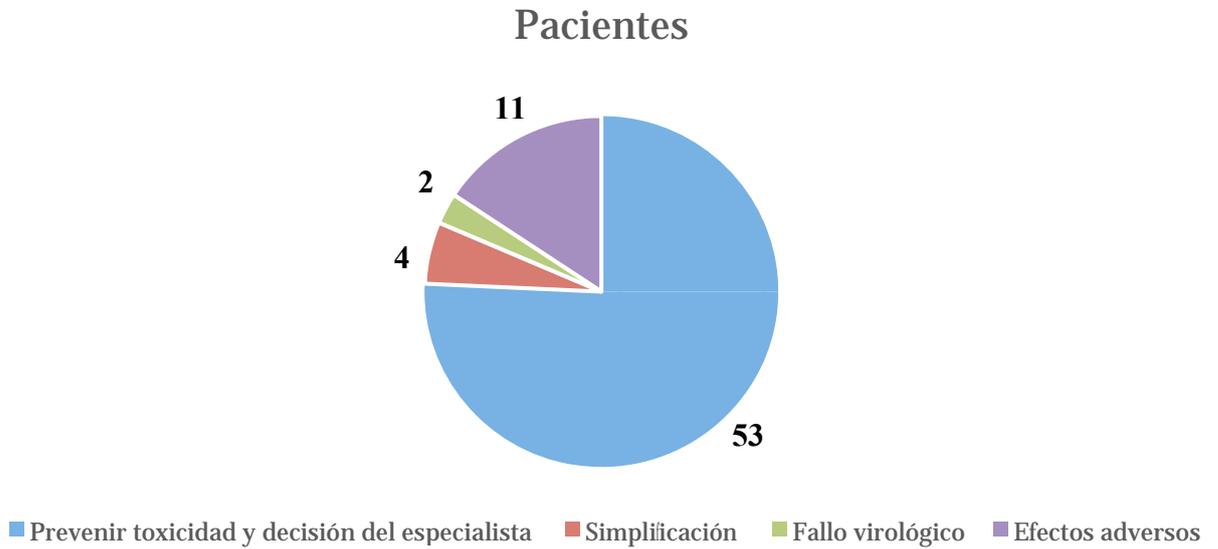
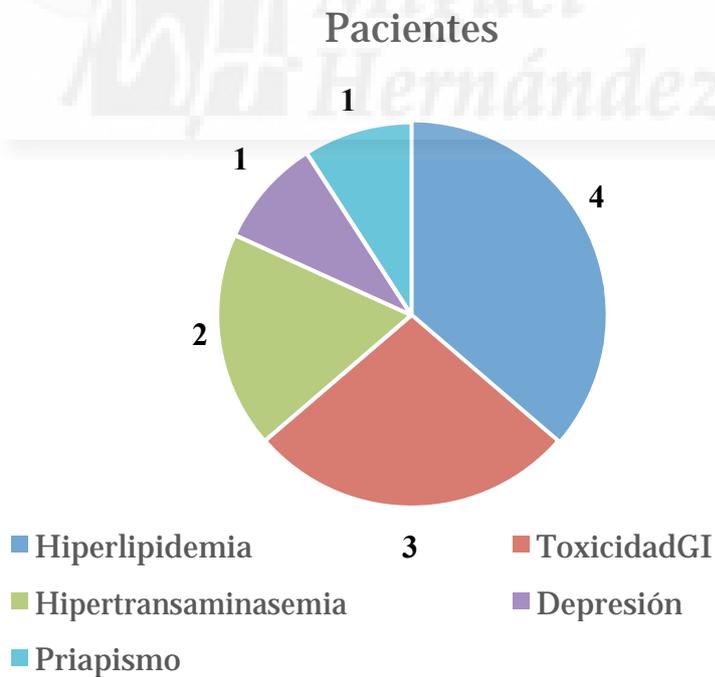


FIGURA 2. EFECTOS ADVESOS QUE MOTIVARON EL CAMBIO



Entre las resistencias a los tratamientos la mayoría de los paciente no tuvieron resistencias, pero destacan que un 7 % tuvieron resistencias a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, un 3,5 % resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos, un 4,7 % resistencia a inhibidores de la proteasa.

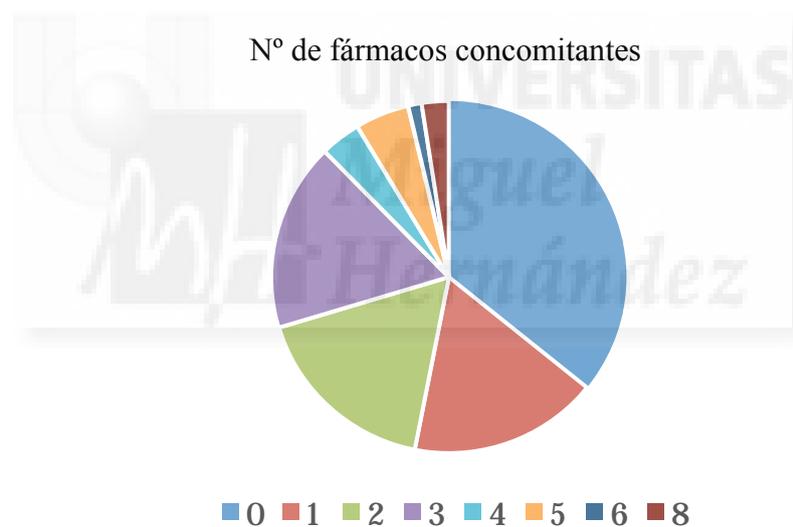
Con respecto a las pruebas realizadas tenemos CD4 antes de poner tratamiento con E / C / F / TAF con una media 656 y una mediana 594 (Tabla 1). La carga viral previa tiene una media 9088 y la mediana de 20. La media y la mediana de la glucemia previa fue de 88. El colesterol tenía una media de 174 y una mediana de 165. El LDL presentó una media de 98 y la mediana de 96. La media de los TG fue de 141 y la mediana de 101. La creatinina presentó una media de 0,96 y una mediana de 0,92. El FG fue de 102 con respecto a la media y la mediana a 97. La GOT presentó una media de 26 y la mediana de 22. La GPT tuvo una media de 27 y una mediana de 22. La GGT tuvo una media de 34 y la mediana fue de 22. La FA presentó una media de 75 y la mediana fue de 72. La media de la Br T fue de 0,46 y la mediana fue de 0,4 , pero hubo 44 pacientes que en la analítica no tenían pedida la Br T, por lo que sólo lo tenían pedida la mitad de los pacientes (Tabla 2).

A 77 pacientes se les siguió en consulta obteniendo una media de seguimiento de 5,40 meses y siendo la mediana de 6 meses. Tras unos meses de tratamiento con E / C / F / TAF se valoran los datos analíticos que se obtuvieron previamente a la introducción del antiviral. Se objetiva una media de CD4 de 677 y una mediana de 648. La media de la CV fue de 772 y la mediana fue de 0. Los valores medios de glucemia fueron de 90 y la mediana de 88. El patrón de colesterol tuvo una media de 180 y una mediana de 177. El LDL tuvo una media y mediana de 102. La media de los TG fue de 142 y una mediana de 112. La función renal tuvo como media de creatinina 0,93 y mediana 0,93; mientras que el FG tuvo una media de 105 y un mediana de 100. La GOT presentó una media de 24 y la mediana de 20. La GPT tuvo una media de 24 y una mediana de 19. La GGT tuvo una media de 33 y la mediana fue de 20. La FA

presentó una media de 65 y la mediana fue de 62. La media de la Br T fue de 0,743 y la mediana fue de 0,65 (Tabla 2).

El número medio de fármacos asociados que llevaban los paciente tratado con E / C / F / TAF era de 1,67. El 87,3 % de los pacientes llevaba menos de 3 fármacos asociados mientras que el 12,7 % llevaban más de 3 fármacos. El 22,1 % llevaban hipolipemiantes, el 1,6 lleva hipotensores, el 3,5 % asociaban antidiabéticos, el 14 % llevaban sedantes/hipnóticos/antidepresivos. El 2,3 % llevaban antimicobacterianos asociados y antiepilépticos respectivamente (Figura3).

FIGURA 3. N° FÁRMACOS ASOCIADOS



El 4,7 % sufrieron efectos secundarios por E / C / F / TAF y que precisaron su suspensión, no llegaron a ser reversibles estos efectos. Otros 4,7 % tuvo pérdida de seguimiento por lo que se desconoce su suspensión y un 7 % eran pacientes de nueva introducción.

TABLA 2. PARÁMETROS ANALÍTICOS PREVIO Y POSTERIOR A TAF

	Basal	Post-seguimiento
Glucemia (media)	88,7	89,9
Colesterol (media)	174,49	180,4
LDL	98,5	101,9
TG	141,45	141,7
Creatinina	0,96	0,93
FG	102,38	104,627
GOT	26,282	23,6
GPT	27,412	23,56
GGT	34,2	33
Br T	0,467	0,743

Glucemia: mg/dL; Colesterol: mg/dL; LDL: mg/dL; TG; mg/dL; Creatinina: mg/dL;  
 FG: mL/min; GOT: UI/L; GPT: UI/L, GGT: UI/L; Br T: mg/dL.

## 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES NAIVE

Hay 16 pacientes que empiezan con E / C / F / TAF sin haber llevado previamente tratamiento. La edad media de estos pacientes es de 38,25 años y La mediana de es de 36. El 75 % son varones y el 25 % son mujeres. Entre los factores de riesgo que el 50 % es heterosexual, el 12,5 % es bisexual, el 6,3 % UDVP y el 31,3 % se desconoce. El 43,8 % de los pacientes no han cumplido un año de diagnóstico. El 18,8 % ya han cumplido un año de diagnóstico.

Entre los parámetros analíticos se objetivan que la media de los CD4 al inicio de terapia es de 518 y la mediana de 484 mientras que con respecto a la última analítica la media es de 528,5 y la mediana 449; la carga viral tiene una media de 45 066 y la mediana de 22 850 mientras que posteriormente la media pasa a 74,2 y la mediana es de 40.

La mediana de seguimiento para los pacientes naive es de 4 meses. El 31,3 % no llevaban fármacos asociados, el 12,5 % sólo uno, el 18,8 % llevaban tres. El 12,5 % de las pacientes llevaban asociados un hipotensor y un hipolipemiente respectivamente, el 18,8 % asociaba un sedante/hipnótico/antidepresivo, el 12,5 % llevaban un antimicobacteriano y el 25 % llevaron tratamientos asociados como hidroferol. Hubo tan sólo una pérdida de seguimiento (Tabla4).

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS GENERALES NAIVE

Características basales	Naive
Nº de pacientes (%)	16 (18,6)
Sexo masculino (%)	12 (75)
Edad, media (IQR)	38 (33-46)
Factores de riesgo (%)	
Desconocido	5 (31,3)
Hetero	8 (50)
Homo	
Bisexual	2 (12,5)
UDVP	1 (6,3)
Transmisión vertical	
Homo/UDVP	
Hemoderivados	
CD4 basal, media	518 (484)
CV basal, media (mediana)	45 066 (22 850)

TABLA 4. PARÁMETROS ANALÍTICOS PREVIO Y POSTERIOR A TAF EN PACIENTES NAIVE

	Basal	Post-seguimiento
Glucemia (media)	89	87
Colesterol (media)	163	175
LDL	91	96
TG	95	100
Creatinina	1,08	0,92
FG	103	100
GOT	24	22
GPT	23	21
GGT	23	19
FA	67	66

Glucemia: mg/dL; Colesterol: mg/dL; LDL: mg/dL; TG; mg/dL; Creatinina: mg/dL; FG: mL/min; GOT: UI/L; GPT: UI/L, GGT: UI/L.

### 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES NO NAIVE

La edad media de los pacientes pre-tratados es de 43,30 y la mediana es de 42,0 con 10,9 de DE. El 81,4 % son varones y el 18,6 % son mujeres. Entre los factores de riesgo que el 31,4 % es heterosexual, el 44,3 % es bisexual, el 12,9 % UDVP y el 2,9 % son debido a transmisión vertical se desconoce. El 20 % ya han cumplido un año de diagnóstico. El 28,6 % habían utilizado dos tratamientos de TAR previamente, el 20 % utilizaron tres tratamientos TAR previos (Tabla 5).

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS GENERALES NO NAIVE

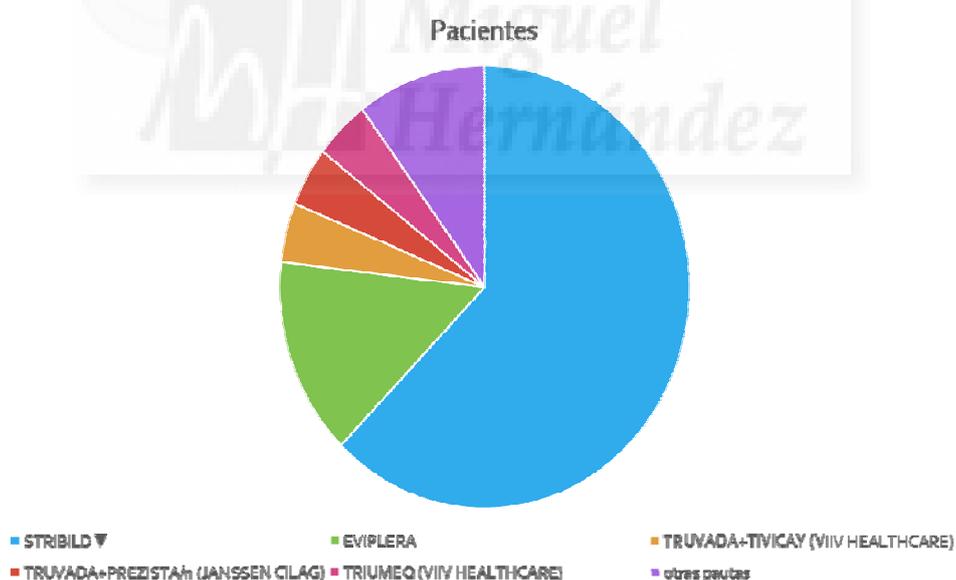
Características basales	No naive
Nº de pacientes (%)	70 (81,4)
Sexo masculino (%)	57 (81,4)
Edad, media (IQR)	43 (36-52)
Factores de riesgo (%)	
Hetero	22 (31,4)
Homo	1 (1,4)
Bisexual	31 (44,3)
UDVP	9 (12,9)
Transmisión vertical	2 (2,9)
Homo/UDVP	1 (1,4)
Hemoderivados	1 (1,4)
CD4 basal, media	682,8 (641,5)
CV basal, media (mediana)	623 (0)

	No Naive
Años de VIH (%)	
$\leq 10$	49 (57)
$> 10$	28 (32,6)
Desconocido	2 (2,3)
Nº tratamientos previos, media (mediana)	4,5 (3,5)
Motivos del cambio (%)	
Decisión especialista	4 (5,7)
Alteración del estado de ánimo	1 (1,4)
Alteración digestiva	1 (1,4)
Fallo de respuesta	2 (2,9)
Hiperlipemia	9 (12,9)
Toxicidad renal, ósea, cutánea	47 (67,1)
Alteración urológica	1 (1,4)
Simplificación	4 (5,7)
Resistencias (%)	
ITAN	6 (8,6)
ITNAN	3 (4,3)
Ips	4 (5,7)
INI	

El 61,4 % de los pacientes pre-tratados venían de Emtricitabina/cobicistat + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato (Stribild®), el 14,3 % fueron tratados previamente Rilpivirina + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato (Eviplera®), el 4,3 % venían de haber sido tratados con Darunavir /cobicistat + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato (Prezista®) previamente, el 4,3 % fueron tratados con Dolutegravir (Tivicay®) y (dolutegravir + Abacavir + lamivudina (Triumeq®) previamente (Figura 5).

Entre las causas de cambio, un 67,1 % fueron para prevenir toxicidad, el 12,9 % fueron por hiperlipemia, el 5,7 % se produjeron por simplificación y decisión del especialista y un 1,4 % por alteraciones del estado de ánimo, digestivas o urológicas respectivamente.

FIGURA 4. TRATAMIENTO PREVIO



Entre los parámetros analíticos se objetivan que la media de los CD4 al inicio de terapia es de 682 y la mediana de 641 mientras que con respecto a la última analítica la media es de 703 y la mediana 670; la carga viral tiene una media de 623 y

la mediana de 0 mientras que posteriormente la media pasa a 894 y la mediana es de 0 (Tabla 5).

La mediana de seguimiento para los pacientes no naive es de 6 meses (Tabla 6).

TABLA 6. PARÁMETROS ANALÍTICOS PREVIO Y POSTERIOR A TAF EN PACIENTES PRETRATADOS

	Basal	Post-seguimiento
Glucemia (media)	88	90
Colesterol (media)	176	181
LDL	100	102
TG	150	134
Creatinina	0,94	0,93
FG	102	105
GOT	27	24
GPT	28	24
GGT	37	22
FA	78	65

Glucemia: mg/dL; Colesterol: mg/dL; LDL: mg/dL; TG; mg/dL; Creatinina: mg/dL; FG: mL/min; GOT: UI/L; GPT: UI/L, GGT: UI/L.

El 17,1 % llevaban uno o tres fármacos asociados, el 15,7 % llevaban dos asociados, el 11,7 % llevaban cuatro o más. El 24,3 % de las pacientes llevaban asociados un hipolipemiante hipotensor, el 11,4 % llevaban hipotensor asociado, el 4,3 % llevaban asociado un antidiabético, el 12,9 % asociaba un sedante/hipnótico/antidepresivo, el 2,9 % llevaban antiepiléptico. El 5,7 % tuvo efectos secundarios por lo que precisó la suspensión del tratamiento. El 4,3 % de los pacientes se perdieron durante el seguimiento.

#### 4. RESULTADOS DE EVOLUCIÓN ANALÍTICA TRAS TRATAMIENTO

Se realiza una prueba estadística de test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la distribución de las variables cuantitativas estudiadas relacionadas con la evolución analítica. Se observa que las variables no siguen una distribución normal ( $p < 0,05$ ).

Para relacionar las variables cuantitativas CD4, carga viral, glucemia, colesterol, LDL, GOT, GPT, GGT, FA y bilirrubina, se realiza la prueba de Wilcoxon ya que la mayoría de variables no siguen una distribución normal. Se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa en los valores al inicio y al final del tratamiento en el valor de CD4 ( $p=0,039$ ), en el colesterol total ( $p=0,034$ ), en los TG ( $p=0,012$ ), en la GOT ( $p=0,020$ ), GGT ( $p=0,035$ ) y en la FA ( $p < 0,001$ ) (Tabla3).

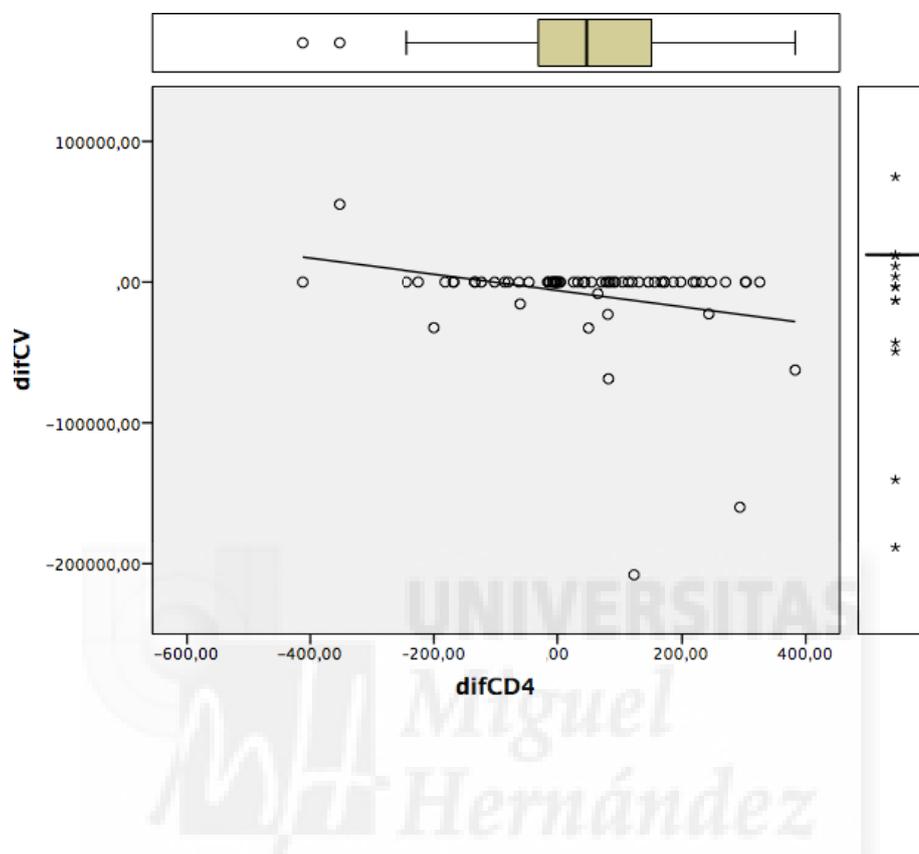
TABLA 7. DIFERENCIA MEDIA DE VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EN LA PRUEBA DE WILCOXON

Valor inicial - final	diferencia	p
CD4	38,27	0,039
Colesterol total	9,23	0,034
TG	27,15	0,012
GOT	-2,18	0,020
GGT	-2,92	0,035
FA	-10,17	<0,001

#### Evolución de la CV y CD4 en la muestra

Se realiza una regresión de Spearman para valorar la diferencia en la evolución de los niveles de CD4 y la diferencia en la evolución en la carga viral. Se obtiene un valor de rho de Spearman de -0,211 sin obtener una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,084$ ) (Figura 4).

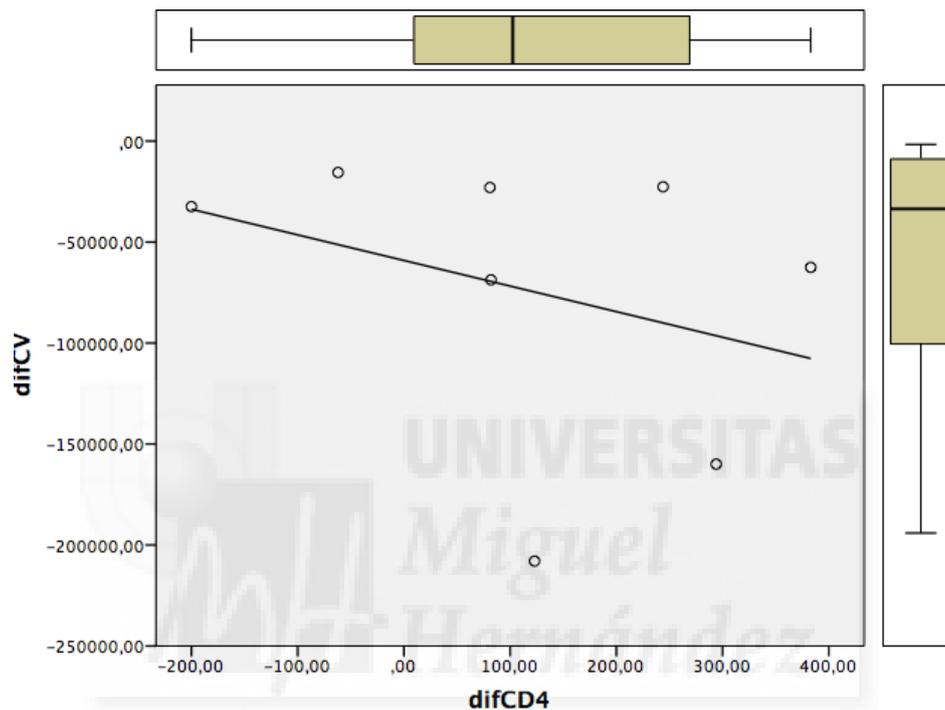
FIGURA 5 . REGRESIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN DE CD4 Y LA CV



### Evolución de la CV y CD4 en la muestra NAIIVE

En la regresión de Spearman para valorar la diferencia en la evolución de los niveles de CD4 y la diferencia en la evolución en la carga viral en los Naive se obtiene un valor de rho de Spearman de -0,429 sin obtener una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,289$ ) (Figura 6).

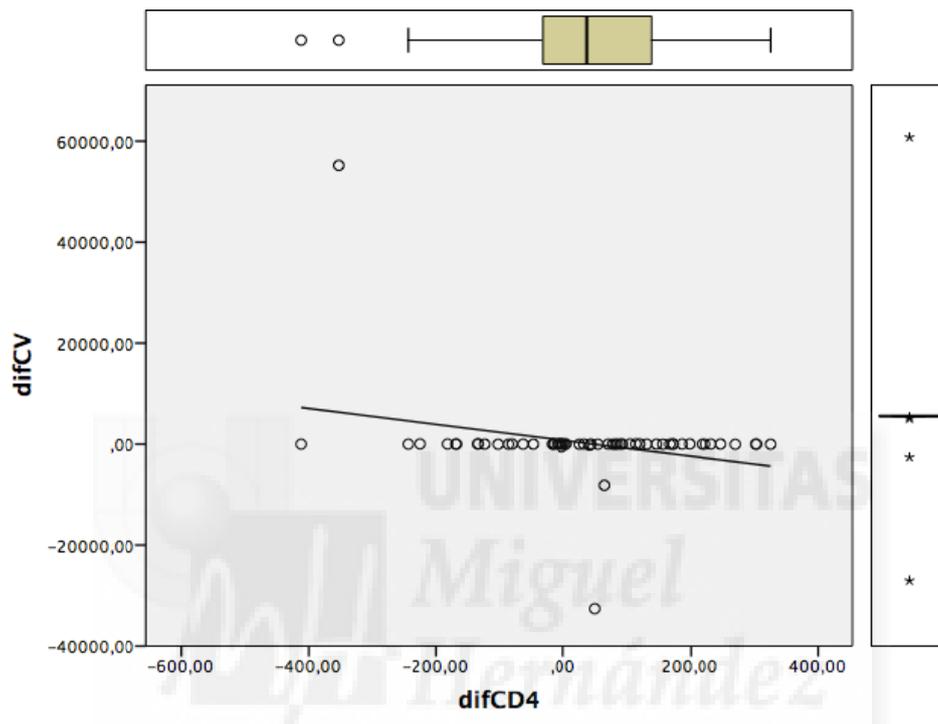
FIGURA 6 . REGRESIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN DE CD4 Y LA CV EN NAIVE



### Evolución de la CV y CD4 en la muestra de PRETRATADOS

En la regresión de Spearman para valorar la diferencia en la evolución de los niveles de CD4 y la diferencia en la evolución en la carga viral en los no naive se obtiene un valor de rho de Spearman de -0,158 sin obtener una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,228$ ) (Figura 7).

FIGURA 7 . REGRESIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN DE CD4 Y LA CV EN PRETRATADOS



## 5. ANÁLISIS ENTRE LOS PACIENTES NAIVE Y NO NAIVE

El número de pacientes analizados en el estudio fue de 86, siendo 70 (81,4 %) de ellos pacientes pretratados o no naive y 16 (18,6 %) que no habían recibido tratamiento todavía o naive. Al grupo de los no naive se les siguió con una mediana de 6 meses mientras que al grupo naive se les siguió con una mediana de 4. Sólo hubo 4 pacientes (5,7 %) que sufrieron efectos secundarios. Del grupo naive sólo se perdió a un paciente, mientras que de los pretratados 3 pacientes (4,3 %) se perdieron y 4 (5,7 %) suspendieron el tratamiento debido principalmente a alteraciones en el SNC (mareo) y digestiva (dolor abdominal, náuseas) (Figura 6) (Tabla7).

FIGURA 6. EVOLUCIÓN DE LOS CD4 EN PACIENTES NO NAIVE Y NAIVE

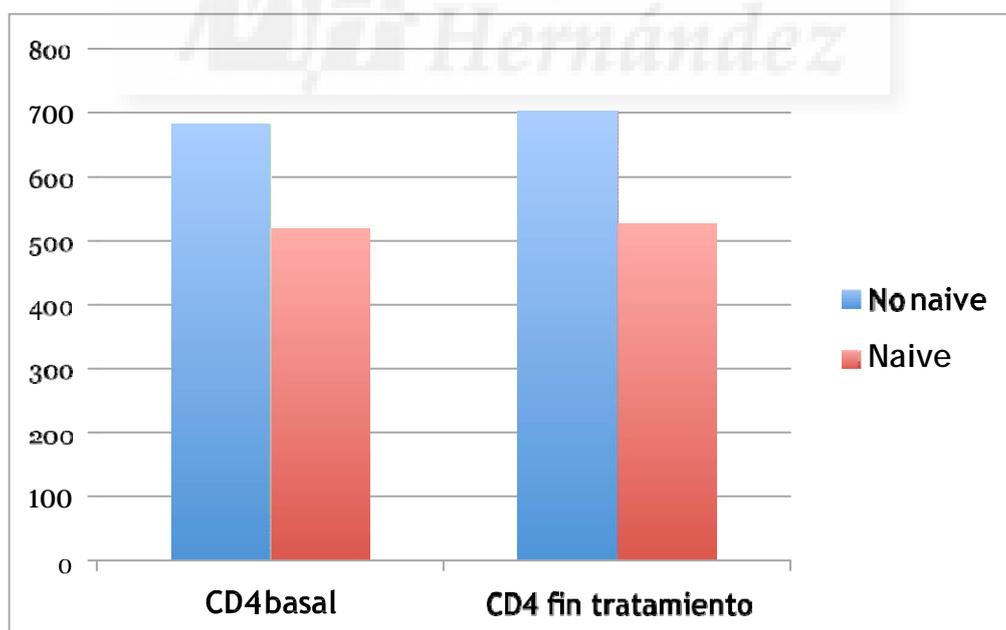


TABLA 8. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS EN LOS PACIENTES NO NAIVE Y NAIVE

	Total	No naive	Naive
N° (%)		70 (81,4)	16 (18,6)
CD4 basal, media (rango)	656 (49-1699)	682 (178-1699)	518 (49-1102)
CD4 fin tratamiento, media (rango)	677 (104-1699)	703 (104-1699)	528 (172-902)
CV basal, media (mediana)		623 (0)	45066 (22850)
CV fin tratamiento, media (mediana)		894 (0)	74 (40)
CV basal %<50	79,8%	92,6%	0%
CV post-seguimiento %<50	89,2%	93,7%	63,6%
Tiempo de seguimiento, mediana	5,4 meses	6	4
Efectos secundarios (%)		4 (5,7)	0 (0)
Suspensión (%)			
Si		4 (5,7)	
Pérdida seguimiento		3 (4,3)	1 (6,3)
Nueva introducción			3 (18,8)
Motivos de suspensión (%):			
Infección			
Alteración del SNC		2 (2,3)	
Alteración Digestiva		2 (2,3)	
Osteonecrosis			
Nefrotoxicidad			

Se realiza la prueba U de Mann-Whitney para valorar las diferencia final e inicio de las variables cuantitativas respecto a los grupo naive y no naive. Se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa en la diferencia de CV ( $<0,001$ ) y en la creatinina (0,018), en la tasa de FGE ( $p=0,025$ ) y en la FA ( $p=0,018$ ) (Tabla 8).

TABLA 9. DIFERENCIA DE RANGO PROMEDIO EN LAS VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EN LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY RESPECTO A LOS PACIENTES NAIVE

	Naïve	Rango promedio	U-Mann Whitney	p
CV	Si	6,91	10,000	$<0,001$
	No	42,34		
Creatinina	Si	51,64	191,000	0,018
	No	35,03		
FGE	Si	23,77	195,500	0,025
	No	39,35		
FA	Si	50,96	210,500	0,018
	No	34,90		

## 6. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN LOS PACIENTES CON TENOFOVIR PREVIO

Se realiza en la prueba U de Mann-Whitney para valorar la diferencia al final y al inicio de los valores de Creatinina y la tasa de FGE en los pacientes que han llevado Tenofovir y los que no los han llevado. Los pacientes naive están clasificados como pacientes que no han llevado Tenofovir ya que son de nuevo diagnóstico y no han llevado nunca tratamiento.

Se observa una diferencia estadísticamente significativa en los valores de Creatinina ( $p=0,030$ ) y de FGE ( $p=0,031$ ). Los pacientes que llevaron Tenofovir presentaban una media de Creatinina al inicio de 0,942 y el FGE era de 101,56, mientras que al final del tratamiento fue de 0,927 y de 105,14 respectivamente. Los paciente que no llevaron Tenofovir tenían una Creatinina previa al tratamiento de 1,037 mg/dL y una FGE de 104,51 ml/min y al final del mismo de 0,94 mg/dL y de 103,2 mL/min respectivamente (Tabla 9).

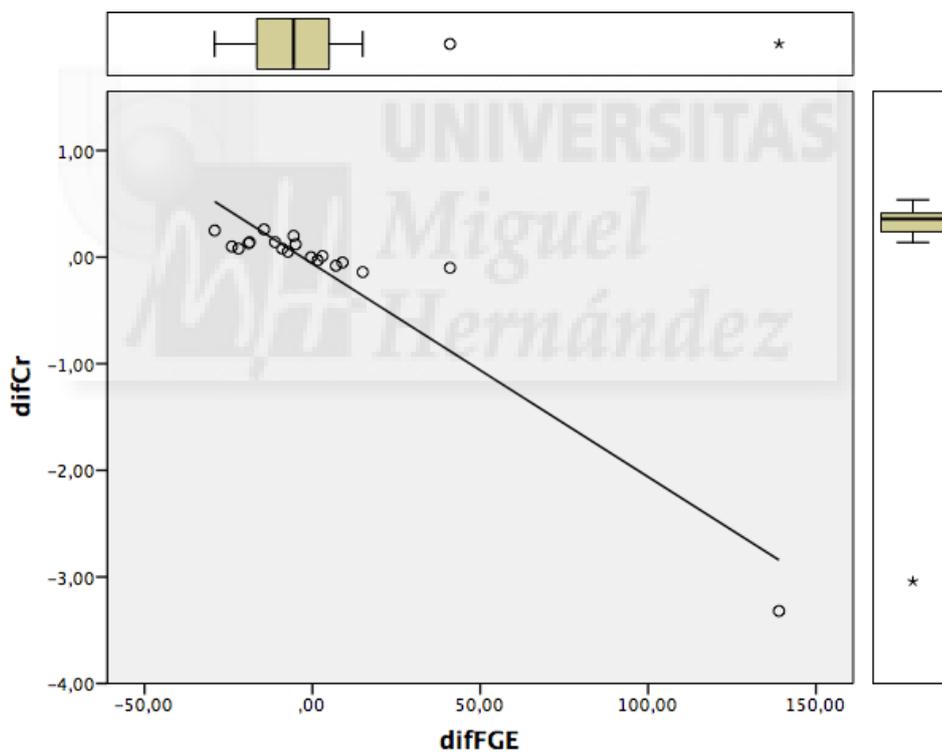
TABLA 11. DIFERENCIA DE RANGO PROMEDIO EN LAS VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EN LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY RESPECTO A LA MEDIACIÓN PREVIA CON TENOFOVIR

	Tenofovir	Rango promedio	U-Mann Whitney	p
Creatinina	Si	34,32	347,500	0,030
	No	46,71		
FGE	Si	40,18	341,500	0,025
	No	27,97		

### Correlación de la evolución de la función renal en los pacientes sin Tenofovir

Se realiza la correlación rho de Spearman para valorar la evolución de creatinina y la FGE. Se observa una asociación estadísticamente significativa con un valor de rho de -0,826 ( $p < 0,001$ ) (Figura7).

FIGURA 7. CORRELACION ENTRE CREATININA Y FILTRADO GLOMERULAR EN PACIENTES SIN TENOFOVIR



## 7. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CON TENOFOVIR PREVIO

Se realiza en la prueba U de Mann-Whitney para valorar la diferencia al final y al inicio de los valores de GOT, GPT, GGT y bilirrubina en los pacientes que han llevado Tenofovir y los que no los han llevado. Los pacientes naive están clasificados como pacientes que no han llevado TDF ya que son de nuevo diagnóstico y no han llevado nunca tratamiento.

Se observa una diferencia estadísticamente significativa en los valores de FA ( $p=0,001$ ). Los pacientes que llevaron TDF presentaban una media de FA al inicio de 78,82 UI/L mientras que al final del tratamiento fue de 65 UI/L. Los paciente que no llevaron TDF tenían una FA previa al tratamiento de 68,37 UI/ L y al final del mismo de 66,85 UI/L (Tabla 10).

TABLA 10 . DIFERENCIA DE RANGO PROMEDIO EN LAS VARIABLES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA EN LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY RESPECTO A LA MEDICACIÓN PREVIA CON TENOFOVIR

	Tenofovir	Rango promedio	U-Mann Whitney	p
GOT	Si	38,45	347,500	0,030
	No	36,75		
GPT	Si	37,25	341,500	0,025
	No	40,08		
GGT	Si	38,39	528,500	0,796
	No	36,93		
FA	Si	32,50	270,000	0,001
	No	51,00		
Bilirrubina	Si	4,86	6,000	0,125
	No	8,00		



## **DISCUSIÓN**



## **CARACTERISTICAS GENERALES, FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA**

Cerca de 77 millones de personas han sido infectadas, desde que comenzó la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Alrededor de 36 millones de personas en todo el mundo viven con el VIH. Se calculan que cerca de 2 millones de personas pueden contraer la infección en un año. La enfermedad por VIH sigue amenazando la vida de aquellas personas infectadas que no están con un tratamiento adecuado iniciado lo suficientemente temprano y/o se infectaron con variantes del virus que son resistentes a distintas clases de medicamentos antirretrovirales [25].

Las diferentes opciones para el tratamiento de la enfermedad del VIH-1 han avanzado de forma importante por la disponibilidad de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAR). La introducción de esta terapia se ha asociado a una disminución en la morbimortalidad relacionada con el sida. Los principales objetivos de la terapia antirretroviral es evitar la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida, restaurar y preservar la función del sistema inmunológico, suprimir la replicación del VIH- 1, y mantenerla suprimida, y prevenir la transmisión del virus.

Como se ha mencionado anteriormente las recomendaciones actuales de tratamiento para pacientes sin TAR previo o naive, es un abordaje terapéutico basado en combinaciones de tres fármacos y, además, recomiendan valorar la indicación de inicio de tratamiento a todo paciente infectado con el VIH-1 independientemente de los niveles de CD4. Este esquema terapéutico también comentado debe incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN) y un tercer fármaco inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITIN), inhibidor de la integrasa (InInt) o un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/p). A la hora de elegir una u otra familia de antirretrovirales, es importante hacer una valoración

individualizada en el momento de inicio del TAR y de los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia [26].

Las diferentes guías insisten en la influencia de ciertos factores en el balance riesgo/beneficio del TAR como los problemas de adherencia, la toxicidad a medio-largo plazo de los antirretrovirales, las interacciones medicamentosas, la aparición de resistencias y el impacto en la calidad de vida. Como el número de antirretrovirales ha aumentado, ha permitido nuevas combinaciones, y consecuentemente ha mejorado la eficacia y seguridad existiendo la posibilidad de simplificar el tratamiento.

El utilizar terapias con inhibidores de la integrasa producen una disminución rápida (4-8 semanas) de la carga viral plasmática (CVP) y que raramente producen resistencias a inhibidores de la integrasa, por lo que tienen su lugar en la infección aguda y la disminución de transmisión del virus. Sin embargo, hay inhibidores de la integrasa como elvitegravir que necesita potenciación farmacológica porque es intensamente metabolizado por las enzimas del citocromo P4503A (CYP3A) y necesita ser potenciado con cobicistat que es un inhibidor de esta enzima oxidativa.

Los progresos en los tratamientos no solo incluyen avances en la eficacia de la terapia antirretroviral para controlar la enfermedad, sino que los avances en estos años, se han conseguido medicamentos menos tóxicos y con mayor tolerabilidad. Y gracias a que ya hay combinaciones a dosis fijas en un único comprimido, simplifica considerablemente el régimen antirretroviral, consiguiendo una supresión virológica mantenida.

El estudio realizado sobre la utilización de este reciente fármaco antirretroviral con elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida en la práctica clínica, informa sobre las características de este fármaco y la diferencias del principal elemento a valorar en este nuevo tratamiento como es el tenofovir alafenidamida (TAF) frente al tenofovir disoproxil (TDF) e intenta comparar con los estudios realizados hasta el momento.

Combina a dosis fijas elvitegravir (EVG) 150 mg, cobicistat (COBI) 150 mg, emtricitabina (FTC) 200 mg y tenofovir alafenamida (TAF) 10 mg. Está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus VIH-1 sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o tenofovir.

*Elvitegravir (EVG)* es un inhibidor de la integrasa del VIH-1, enzima codificada por el VIH-1. La inhibición impide la integración del ADN del VIH-1 en el ADN genómico del huésped.

*Cobicistat (COBI)* es un inhibidor selectivo de las enzimas del citocromo CYP3A, potenciando la exposición sistémica a los sustratos del CYP3A (como EVG). Es un análogo estructural de ritonavir, aunque a diferencia de éste último no presenta actividad antirretroviral.

*Emtricitabina (FTC)* es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN). Una vez fosforilado en el interior de la célula, se incorpora al ADN viral mediante la transcriptasa inversa (TI) e inhibe la replicación del VIH interrumpiendo la cadena del ADN.

*Tenofovir alafenamida fumarato (TAF)* es un profármaco del tenofovir, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido (ITIAN). Una vez difosforilado se incorpora al ADN viral mediante la TI e interrumpe la cadena de ADN.

El mecanismo de acción de E/C/F/TAF es el mismo que el de otros regímenes que incluyen estos principios activos. La diferencia más destacable la tiene el nuevo profármaco de tenofovir, tenofovir alafenamida y se encuentra a nivel farmacocinético, teniendo repercusiones positivas a nivel de seguridad.

La presentación en forma de combinación a dosis fijas en un único comprimido presenta las mismas ventajas que otras presentaciones disponibles similares. La simplificación del régimen por un lado, podría favorecer la adherencia en aquellos pacientes que vean difícil abordar una alta carga de comprimidos y frecuencia de administración y, por otro, podría mantener una carga viral suprimida [27].

Presenta los principios activos de los grupos terapéuticos recomendados para el control del VIH, incluyendo dos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la integrasa. Existe un inconveniente del elvitegravir en comparación con los otros inhibidores de la integrasa, raltegravir y dolutegravir, que necesita ser potenciado para favorecer su actividad farmacológica. La potenciación con cobicistat implica la aparición de interacciones con otros fármacos, que pueden contraindicar el tratamiento concomitante si el paciente toma estos fármacos. Además, elvitegravir y dolutegravir no se recomiendan en el embarazo por ausencia de datos concluyentes, a diferencia del raltegravir que sí se puede utilizar en el embarazo.

En cuanto a las posibles interacciones con otros medicamentos que encontramos en la literatura, cabe esperar que la administración concomitante de E/C/F/TAF con fármacos que sean inhibidores del citocromo P450 3A (CYP3A) puede disminuir la eficacia del EVG y el COBI y favorecer la aparición de resistencias. Está contraindicado el uso de antagonistas de algunos receptores adrenérgicos alfa 1 (alfuzosina), antiarrítmicos (amiodarona, quinidina), antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), antimicobacterianos (rifampicina), derivados ergóticos (dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina), fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal (cisaprida), medicamentos a base de plantas (*hypericum perforatum*),

inhibidores de la HMG Co-A reductasa (lovastatina, simvastatina), neurolépticos (pimozida), inhibidores de la PDE-5 (sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar) y sedantes/hipnóticos (midazolam administrado por vía oral, triazolam).

En nuestro estudio el 22,1 % (19 pacientes) consumían inhibidores de la HMG Co-A reductasa pero todos ellos llevaban pautado Atorvastatina, exceptuando dos personas que llevaban Pravastatina y Rosuvastatina. Los altos niveles de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma se asocian con un mayor riesgo de toxicidad músculo esquelética. Se ha informado ocasionalmente de miopatía manifestada como dolor y / o debilidad muscular asociada con una creatina quinasa extremadamente elevada que excede diez veces el límite superior de lo normal. La rabdomiolisis también ha ocurrido con poca frecuencia, que puede ir acompañada de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. También un 14 % (12 pacientes) consumían algún hipnótico/sedante, principalmente Lorazepam y Lormetazepam. Ningún paciente llevaba pautado neurolépticos, inhibidores de la PDE-5.

La eficacia clínica de este fármaco se basa en un primer estudio fase II que se realizó para avalar la dosis de 10 mg de TAF y evaluar la eficacia y en otros tres estudios principales de fase III. Dos de los tres pivotaes se llevaron a cabo en pacientes naive adultos para demostrar la no inferioridad de elvitegravir/cobiscistat/emtricitabina/ tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) frente a E/C/F/TDF, y el tercero en pretratados para evaluar la eficacia y seguridad del cambio a E/C/F/TAF en pacientes con respuesta virológica suprimida [28, 29].

En nuestro estudio la eficacia clínica de E/C/F/TAF frente a E/C/F/TDF se medía a través de la respuesta virológica (indicada como carga viral [CV] inferior a 50 copias/mL) alrededor de la semana 18 para naive y la semana 26 para pacientes con tratamiento previo principalmente TDF. En los pacientes naive al inicio de tratamiento el porcentaje de CV < 50 copias/mL era del 0 %, mientras que tras terapia antirretroviral.

con TAF, la CV % < 50 copias/mL fue del 63,4 % tras 18 semanas. En los pacientes pretratados con TDF la CV basal % < 50 copias/mL fue de 92,6 %, mientras que tras 26 semanas post-seguimiento fue del 93,7 %.

En la literatura se encuentran otros estudios como por ejemplo el GS-US-292-0102, que fue un estudio fase II, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con control activo en se incluyeron 170 pacientes aleatorizados (2:1) a E/C/F/TAF y E/C/F/TDF, respectivamente. No se observaron diferencias en la respuesta virológica en la semana 48 (88,4 % E/C/F/TAF vs 87,9 % E/C/F/TDF;  $p=0,84$ ). Se mantuvieron altos porcentajes de respuesta virológica hasta la semana 96 y no hubo casos de repunte virológico. En la fase abierta, 105 pacientes continuaron con E/C/F/TAF, y 161 cambiaron a E/C/F/TAF desde E/C/F/TDF ( $n=53$ ), DRV/C/F/TAF ( $n=70$ ) y DRV/C/F/TDF ( $n=38$ ). Se observó que los pacientes que habían sido aleatorizados desde el inicio a E/C/F/TAF mantenían en un 84,8 % la carga viral suprimida en la semana 144. En aquellos que se habían cambiado de E/C/F/TDF a E/C/F/TAF se mantenían en un 98,6 % y 100 % en la semana 48 [30].

Otro estudio, el GS-US-292-0112 realizado por Pozniak A et al, fue un estudio de fase III, abierto, de seguridad del E/C/F/TAF a dosis fijas en pacientes con VIH-1 positivo con insuficiencia renal leve o moderada. Fue diseñado para evaluar el perfil de seguridad de E/C/F/TAF en pacientes con insuficiencia renal estable ( $\text{ClCr}_{\text{CG}}$  30-69 mL/min) en la semana 24. La variable principal fue el cambio en la tasa de filtración glomerular. La mediana de  $\text{ClCr}_{\text{CG}}$  al inicio fue 55,6 mL/min. Del total, un 33,1 % tenían un  $\text{ClCr}_{\text{CG}} < 50$  mL/min, el 63,6 % tenía un  $\text{ClCr}_{\text{CG}}$  entre 30-59 mL/min. En este estudio realizado, en los pacientes pretratados con TDF pasaron de una media de FG de 101,5 a 105 mL/min. Sólo un paciente presentaba una tasa de filtrado glomerular por debajo de los 30 mL/min [31, 32].

En nuestro estudio, no pudimos medir la proteinuria ni albuminuria por falta de datos en este estudio de pacientes pero diversos estudios muestran que en torno al 40-

50 % tenían proteinuria significativa (relación proteína/creatinina > 200 mg/g) y el 50 % tenía albuminuria clínicamente significativa (relación proteína/creatinina  $\geq$  30 mg/g).

Con respecto a los efectos adversos más frecuentes encontramos: diarrea, náuseas, cefalea y enfermedades del aparato digestivo. En otros estudios muestran enfermedades del aparato respiratorio superior.

Si encontramos aumentos mayores significativos de colesterol total y LDL en el grupo de E/C/F/TAF. En los estudios también hablan del aumento de HDL pero no del cociente colesterol total/HDL, que no hemos medido en este estudio. El incremento de lípidos es superior con E/C/F/TAF que con E/C/F/TDF. Estas diferencias sugieren que TAF carece del efecto hipolipemiante previamente descrito con TDF.

En nuestro estudio, aun siendo una pequeña muestra, mostramos que los pacientes que cambian de TDF a TAF mejoran más los parámetros hepáticos frente a los que nunca han llevado tratamiento.

En los distintos ensayos realizados con pacientes naïve, E/C/F/TAF se asoció con menor reducción de la densidad mineral ósea (DMO; medida mediante análisis DEXA en la cadera y en la columna lumbar) en comparación con E/C/F/TDF después de 48 semanas de tratamiento. Y estos resultados se mantienen hasta la semana 96 e incluso se observa una mejoría en la DMO en columna. En el cambio a E/C/F/TAF desde un régimen que contiene TDF, se observaron ligeras mejorías en la DMO en la semana 4, en comparación con el grupo de FTC/TDF + 3<sup>er</sup> agente. Aquí no se ha podido ver el efecto de sobre la densidad mineral ósea debido a la imposibilidad de poder realizar a los 86 pacientes un análisis mediante DEXA [33].

En cuanto a la seguridad renal, no hay casos de tubulopatía proximal renal en

pacientes que recibieron E/C/F/TAF tanto en nuestro estudio como en la literatura. Se observó en nuestro estudio, que la Cr se encontraba en un nivel de 1,08 al inicio de tratamiento en pacientes naive y tras 4 meses disminuyó a 0,92. Al igual que en los pacientes que llevaban pauta TDF presentaban una media de 0,98 y tras tratamiento con TAF, después de 6 meses el nivel de creatinina se encontraba en 0,92. Este nivel de creatinina se mantuvo en el tiempo.

Los datos sobre la seguridad renal, sugieren que TAF puede inducir menor daño renal observándose una mejoría del daño renal (en estudios encontrados en la literatura, la proteinuria y albuminuria instauradas en pacientes con enfermedad renal crónica mejora a lo largo del tiempo, apreciándose el resultado a las pocas semanas de inicio).

Se debe tener en cuenta que los estudios no tienen potencia para evaluar eventos adversos tales como fallo renal o fractura. Además, se desconoce si estas mejoras se mantendrán en el tiempo, siendo necesario resultados de estudios a más largo plazo. Si bien es cierto que la combinación de E/C/F/TAF presenta diferencias estadísticamente significativas frente a E/C/F/TDF tanto a nivel de filtración glomerular (marcador de nefrotoxicidad) y de cambio en densidad mineral ósea, estas diferencias no sabemos si tendrán trascendencia clínica y si estas mejoras se mantendrán en el tiempo ya que se han estudiado a 96 semanas, siendo necesarios resultado de estudios a más largo plazo.

En la vida real hemos encontrado datos que podían apoyar nuestro estudio como por ejemplo el realizado por Crusells [33], que realizaron un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico con pacientes con VIH que iniciaron TAR con TAF/FTC/EVG/C durante 2016 y muy parecido a nuestro estudio. Incluyeron 136 pacientes. En aquellos con experiencia, el 34,5 % tenían TDF/FTC/EVG/C como su cART anterior, seguidos por NNRTI (27,2 %), otros inhibidores de la integrasa (17,6 %) o inhibidores de la proteasa (11 %). Las causas del uso de TAF/FTC/EVG/C

fueron cambio directo de TDF/FTC/ EVG/C (28,6 %), simplificación (20,5 %), naive (15,4 %), insuficiencia renal (9,5 %), insuficiencia virológica (FV) (5,1 %), toxicidad del SNC (4,4 %) y toxicidad ósea (2,9 %). En la semana 24, la mediana del recuento de linfocitos CD4 se elevó en 12 células, la eficacia virológica fue del 100 % en los pacientes no tratados previamente y del 95 % en los pacientes con experiencia. Se mostró seguridad hepática, renal y lipídica, con una respuesta virológica e inmunológica favorable, ya sea en pacientes VIH positivos o sin experiencia previa [33].

Otros estudios, como el de Maffongelli [34], midieron directamente, tras 48 semanas de seguimiento en 85 pacientes de 175 posibles infectados por VIH-1 con insuficiencia renal de leve a moderada u osteoporosis y sin historial de resistencia viral a los componentes del medicamento ni alergia, la efectividad de E/C/F/TAF y el impacto sobre la función renal durante las visitas de seguimiento. Los 85 pacientes llevaban pautados un régimen antirretroviral previo, 75 (92 %) tuvieron una carga viral < 50 copias/mL antes del cambio. Después de 48 semanas, 83 pacientes (98 %) tenían una carga viral <50 copias/mL y el número medio de linfocitos CD4 + era de 650 mmc. El valor mediano de eGFR se mantuvo estable durante la observación (60 mL/min). Entre los 43 pacientes con una TFGe por debajo de 60 mL/min al inicio, 34 (79 %) tenían eGFR estable o mayor después de TAF. Por lo que el cambio de TDF a TAF se asoció con la recuperación de eGFR en pacientes con peor función renal. Estos datos respaldan la eficacia y la seguridad de una vez al día E/C/F/TAF en pacientes con VIH con insuficiencia renal en la práctica real [34].

Este primer trabajo sobre la utilización de TAF en el tratamiento del VIH en condiciones reales nos puede permitir conocer cómo funciona y cómo influye sobre una población de enfermos en una determinada área de la península ibérica. Actualmente se está ampliando el seguimiento del estudio a otras comunidades autónomas que nos puede servir para poder difundir el conocimiento de este tratamiento antirretroviral.





## **CONCLUSIONES**



Vistos los resultados, tras el tratamiento con E / C / F / TAF en pacientes con VIH en el Hospital General Universitario de Albacete obtenemos las siguientes conclusiones:

1. La mayoría de los pacientes eran varones (80,2 %) siendo la mediana de edad de estos pacientes de 42 años con una DE de 10,8. Un tercio de los pacientes eran heterosexuales y otro tercio bisexuales. Sólo el 18,6 % no llevaban tratamiento previo (naive). Los CD4 eran más altos en los pacientes pretratados que en los naive y la carga viral era más baja en los pacientes pretratados que en los naive.
2. Los pacientes tuvieron buena adherencia y tuvieron continuidad en el tratamiento. Fueron cuatro las personas que tuvieron que cambiar de tratamiento y tres las que se les perdió durante el seguimiento en los pretratados.
3. No se les estaban administrando a la mayoría de pacientes fármacos que produjesen interacciones reales, por lo que permite la administración concomitante de otros fármacos.
4. En los pacientes pretratados (no naive) con TDF hay una mejoría discreta de los parámetros renales, así como un empeoramiento en los parámetros lipídicos.
5. Se observa una mejoría en los parámetros de la función hepática sobre todo en los que llevaban previamente TDF.
6. En fase de post comercialización en nuestro medio, la experiencia indica que la administración de E/C/F/TAF es una pauta eficaz y bien tolerada.





## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



- [1] Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*. 2008; 455:661-4.
- [2] Heeney JL, Dalgleish AG, Weiss RA. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. *Science*. 2006; 313:462-6.
- [3] Worobey M, Telfer P, Souquière S, et al. Island biogeography reveals the deep history of SIV. *Science*. 2010; 329(5998):1487. DOI:10.1126/science.1193550.
- [4] Centers for Disease Control (CDC). *Pneumocystis pneumonia--Los Angeles*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30:250-2.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *The Global HIV/AIDS pandemic, 2006*. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2006; 55(31):841-4.
- [6] UNAIDS. *Global report. 2013*. Disponible en: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf). (Acceso 2 de junio de 2018).
- [7] Ariën KK, Abrahá A, Quiñones-Mateu ME, et al. The replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2 isolates. *J. Virol*. 2005; 79:8979-90.
- [8] Rayfield M, De Cock K, Heyward W, et al. Mixed human immunodeficiency virus (HIV) infection in an individual: demonstration of both HIV type 1 and type 2 proviral sequences by using polymerase chain reaction. *J. Infect Dis*. 1988; 158:1170-6.

- [9] Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*. 1999; 397:436-41.
- [10] Gao F, Yue L, White AT, et al. Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa. *Nature*. 1992; 358:495-9.
- [11] Kawamura M, Yamazaki S, Ishikawa K, et al. HIV-2 in west Africa in 1966. *Lancet* 1989; 1:385.
- [12] Barin F, M'Boup S, Denis F, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet*. 1985; 2:1387-9.
- [13] Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986; 233:343-6.
- [14] Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999; 397:436-41.
- [15] van der Loeff MF, Awasana AA, Sarge-Njie R, et al. Sixteen years of HIV surveillance in a West African research clinic reveals divergent epidemic trends of HIV-1 and HIV-2. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35:1322-28.
- [16] Hamel DJ, Sankalé JL, Eisen G, et al. Twenty years of prospective molecular epidemiology in Senegal: changes in HIV diversity. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23 (10):1189. <https://doi.org/10.1089/aid.2007.0037>.
- [17] Piot P. AIDS: from crisis management to sustained strategic response. *Lancet* 2006; 368(9534):526-30.

[18] Kenneth H, Beyrer C. HIV epidemiology update and transmission factors: risks and risk contexts--16th International AIDS Conference epidemiology plenary. Clin. Infect. Dis. 2007; 44:981-7.

[19] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. The Gap Report. September 2014. Disponible en:  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Gap\\_report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf).  
(Acceso 2 de junio de 2018).

[20] Centers for Disease Control and Prevention. *HIV Surveillance Report, 2014*;vol. 26. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/>. Published November 2015. (Acceso 2 de junio de 2018).

[21] UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Disponible en:  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf). (Acceso 2 de junio de 2018).

[22] UNAIDS. Ending AIDS: Progress Towards the 90-90-90 Targets. Global AIDS Update 2017. Disponible en:  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/Global\\_AIDS\\_update\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf). (Acceso 2 de junio 2018).

[23] Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. 2018. Disponible en:  
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. (Acceso 2 de junio de 2018).

[24] Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH Registro Nacional de casos de SIDA. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2016. Junio de 2017. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH\\_SIDA\\_2017\\_NOV2017.pdf](https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf). (Acceso 2 de junio de 2018).

[25] Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2017. Julio de 2017.

[26] Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2016.

[27] EPA R de Genvoya®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPA\\_R\\_Public\\_assessment\\_report/human/004042/WC500197863.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_Public_assessment_report/human/004042/WC500197863.pdf). (Acceso 7 de junio de 2018).

[28] Sax Pe, Zolopa A, Brar J, Elion R, Ortiz R, Post F, Wansg H, et al. Tenofovir Alafenamide Vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Synr*. 2014; 67(1):52-6.

[29] Sax PE, Whol D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection:two randomised, double-blind, Phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606-15.

[30] Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. GS-US-292-0112 Study Team. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir,Cobicistat,and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal

Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71(5):530-7.

[31] Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, et al. GS-US-292-0109 team.. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(1):43-52.

[32] Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. Brief report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, for Initial HIV-1 Treatment Week 96 results. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2016; 72:58–64.

[33] Crusells MJ, et al. Tenofovir alafenamide /Emtricitabine/ Elvitegravir/ Cobicistat (TAF/FTC/EVG/c): Use Profile, Effectiveness and Safety in Real Life Practice during 24 Weeks. EAC Congress 2017 Milan. Poster PE9/79.

[34] Maffongelli G, et al. Tenofovir Alafenamide, Coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-infected Patients with Renal Impairment: 48 Week Results from Italian Compassionate Use. Congress 2017 Milan. Poster PE9/72.

