

# La era de los inhibidores de integrasa en el tratamiento del VIH/Sida

## The new era of Integrase Strand Transfer Inhibitors

Alexandra Sierra Garcia<sup>1,\*</sup>

La era del VIH empezó oficialmente el 5 de junio de 1981, cuando el CDC (Center for Disease Control and Prevention) de Estados Unidos convocó una conferencia de prensa donde describieron cinco casos de pacientes adultos que cursaban con neumonía por *Pneumocystis carinii*, asociado a una disminución marcada de linfocitos CD4 circulantes. Desde ese instante el mundo enfrenta una de las epidemias más largas, mortales y de difícil control que persiste a pesar de los esfuerzos de la ciencia, la industria farmacéutica, la sociedad y los diferentes entes gubernamentales.

Al recorrer los casi 40 años del VIH dentro de la humanidad, hemos vivido múltiples etapas: la presencia de una sociedad señaladora, con capacidad de juzgar desde el desconocimiento; la desafortunada participación de una población infantil afectada, que está padeciendo una enfermedad que no se merece, una economía alrededor de una enfermedad que sigue avanzando de forma arrolladora con estadísticas que revelan que desde su inicio 76.1 millones de personas han adquirido la enfermedad, y aproximadamente 35 millones de personas han muerto por su causa. Por último, los avances científicos agigantados en medicamentos antiretrovirales que intentan ir más adelante que la enfermedad misma.

El VIH ha logrado reunir en un mismo entorno a científicos, profesionales de la salud, líderes de comunidades, activistas, pacientes, gobiernos y ONG para movilizarse hacia un mismo fin: PONER FIN AL VIH. Y no solo se tiene tan anhelado objetivo como bandera, también hemos sido tan soñadores para ponerle fecha de fin: el año 2030.

Durante la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas, los estados miembros se han comprometido a implantar un audaz programa para poner fin a la

epidemia de VIH/sida para el 2030. La progresiva, nueva y factible Declaración Política incluye un conjunto de objetivos y acciones específicos, con plazos concretos que deben alcanzarse para el 2020 si el mundo desea acelerar la respuesta y poner fin a la epidemia de VIH/sida para el 2030, dentro del marco de Objetivos de Desarrollo Sostenible.

La pregunta que todos nos hacemos día a día es ¿Qué tan cerca estamos?

Para responder dicha interrogante hay que trasladarse al ejercicio clínico diario, en donde ahora enfrentamos al VIH como una enfermedad crónica, tratable, no curable, con una connotación importante en relación con otras enfermedades crónicas: es transmisible.

En un principio la terapia altamente efectiva marco un antes y un después en la historia del VIH, ahora en la nueva era de medicamentos antiretrovirales nos acercamos cada vez más al ideal de tratamiento antiretroviral, medicamentos más efectivos, con menos efectos adversos, amables con el perfil lipídico y metabólico, que no ocasionen grandes interacciones con otros medicamentos requeridos en estados iniciales de pacientes con VIH tanto para profilaxis como para el manejo de infecciones oportunistas.

Partiendo del conocimiento de la estructura vírica del VIH y de su ciclo de vida, así como de las interacciones propias que tiene con el huésped, se han ido generando las diferentes familias de antiretrovirales que nos han acompañado en las últimas dos décadas. Inicialmente aparecieron las familias de los inhibidores de la enzima transcriptasa inversa (análogos y no análogos) y los inhibidores de la proteasa, que durante muchos años fueron los grandes aliados del control viral en

1 Pediatra Infectóloga. Profesor asistente Departamento de pediatría Universidad del Valle. Directora Clínica de VIH pediátrico Cali. Sub investigadora del Centro de estudios en infectología pediatría (CEIP)

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: alexandra.sierra@yahoo.com

Recibido: 20/03/2018; Aceptado: 20/03/2018

Cómo citar este artículo: A. Sierra. La era de los inhibidores de integrasa en el tratamiento del VIH/Sida. Infectio 2019; 23(S1):58-60

los pacientes. Pero con el advenimiento de la era de resistencia a los antiretrovirales se dio un paso más en el avance del conocimiento, explorando nuevos blancos terapéuticos, que intervienen en etapas diferentes a las ya exploradas y utilizadas al largo de la epidemia; entre éstos están los inhibidores de la integración (INI)

Los inhibidores de la integrasa (INI) actúan en un paso replicativo del VIH diferente del resto de las familias antiretrovirales, bloqueando el paso de transferencia de hebra del proceso de integración.

Desde el 2007 contamos dentro de nuestro arsenal terapéutico con los inhibidores de integrasa, siendo el Raltegravir (RAL) el primero en ser aprobado por FDA, posteriormente lo siguen el Elvitegravir y Dolutegravir, presentándonos así un abanico terapéutico muy innovador, no solo por sus características antivirales, también por su farmacodinamia y farmacocinética, que llegan a llenar grandes vacíos en los retos diarios que enfrentamos los clínicos al intentar seleccionar los mejores antiretrovirales para cada uno de los pacientes de acuerdo a su estado de enfermedad y comorbilidades asociadas.

Al revisar la historia de los inhibidores de integrasa encontramos que no es tan reciente como parece, a pesar de ser aprobados a inicios del nuevo milenio, desde hace más de una década los investigadores del National Institute of Health de los Estados Unidos publicaron reportes sobre la búsqueda in vitro de inhibidores de la integrasa y resaltaron el gran valor terapéutico que tendría este posible blanco viral en el tratamiento de la infección por VIH. Pero fue solo hasta 1999, que se logra describir la estructura de la integrasa junto con la de un inhibidor. En el 2000, se publicó en Science el primer reporte de la inhibición exclusiva de uno de los pasos de la integración utilizando compuestos dicetoácidos, pero fue solo hasta el 2004, cuando Hazuda y colaboradores identifican el compuesto L-870812 como un inhibidor selectivo y potente de la replicación viral en el Macaco Rhesus, demostrando que había disminución de la carga viral, aumento del conteo de linfocitos CD4 e inducción de respuesta inmunitaria celular específica cuando se iniciaba el tratamiento temprano en el curso de la infección por VIH.

Para conocer a fondo tanto las bondades como los efectos adversos de cada uno de los inhibidores de integrasa habría que adentrarse en el detalle de la farmacocinética y farmacodinamia de cada uno, ya que a pesar de ser de la misma familia presentan diferencias importantes que debemos conocer para elegir el más adecuado para nuestros pacientes.

Del RAL se debe resaltar que es el único de los INI que no es sustrato ni influye en la actividad del citocromo P450, lo cual representa una gran ventaja al ser coadministrado con otros fármacos; se metaboliza por glucuronidación (UGT1A1), sin inhibir ni inducir esta enzima. Los inhibidores e inductores de UGT1A1 modifican los parámetros farmacocinéticos de RAL, pero en la mayoría de los casos no se recomiendan cambios

en su dosificación por el amplio margen terapéutico de este fármaco, convirtiéndose en un gran aliado en los casos de terapias concomitantes contra Tuberculosis, o en aquellos pacientes que se requiere quimioterapia en conjunto con antiretrovirales. Hay que tener en cuenta que tiene una baja barrera genética con alta resistencia cruzada con otros INI.

Por su parte el Elvitegravir y el Dolutegravir se metabolizan principalmente a través de la vía CYP3A4 y otra parte por el sistema enzimático de UDPGT, por lo cual pueden tener una discreta interacción con ciertos fármacos como Rifampicina, Carbamazepina, Fenobarbital y Fenitoína. El Elvitegravir es el único INI que requiere formulación con el Cobicistat, y su principal ventaja radica en la posibilidad de ser coformulado en una sola pastilla.

El Dolutegravir por su parte tiene la facilidad de ser administrado en una toma diaria, con un bajo perfil de toxicidad e interacciones, además de contar con dos facultades, una barrera genética alta y la buena difusión en LCR.

En general los INI son una familia de fármacos muy bien tolerados, con un excelente perfil metabólico y de tolerabilidad digestiva. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento son náuseas, diarrea y cefalea. Con Elvitegravir específicamente se observa aumento de la creatinina sérica atribuido al Cobicistat principalmente.

Tenemos entonces en los INI unos antiretrovirales que están ascendiendo vertiginosamente a ser considerados dentro de primera línea en pacientes naïve por sus propiedades metabólicas y poca interacción farmacológicas que resultan muy atractivas en este campo terapéutico, además representan una gran alternativa para aquellos pacientes experimentados que ya tienen en su historial una colección de importantes mutaciones que terminara restringiendo las elecciones terapéuticas.

También es importante destacar que dentro de la universalidad de la epidemia tenemos un número considerable de población infantil afectada por el VIH (cerca de 2 millones de menores) para los cuales el desarrollo antiretroviral en presentaciones pediátricas siempre fue más tardío, pero con los inhibidores de integrasa se ha dado un salto importante ya que no solo que hay estudios robustos sobre su seguridad y eficacia en población infantil, además se cuenta en la actualidad con presentación pediátrica disponible en el mercado de Raltegravir, para ser usada desde las 4 semanas de vida, ofreciendo así un antiretroviral con muchas bondades a los más pequeños de la epidemia del VIH.

Continuando con las novedades de los INI, tenemos a Cabotegravir, el cual se encuentra todavía en fase de investigación. Los estudios han mostrado que la administración de este innovador INI cada 8 semanas de una formulación in-

yectable de acción prolongada logra mantener unos niveles de fármaco suficientemente elevados como para ofrecer protección frente al VIH. Estos fueron los resultados del estudio HPTN 077, presentados en la pasada edición de la Conferencia Internacional del Sida sobre Ciencia del VIH (IAS 2017), recientemente celebrada en París (Francia), acercándonos cada vez al ideal del antiretroviral deseado, poca interacción medicamentosa, alta barrera genética, eficacia y seguridad y además administraciones espaciadas que ofrezcan un poco de libertad en la rutina farmacológica de nuestros pacientes.

Finalmente las campañas masivas de educación y prevención, las nuevas generaciones de antiretrovirales unidos a la estrategia exitosa de la terapia antiretroviral altamente efectiva, y la ampliación global de la terapia antiretroviral han sido los pilares de los datos recientes del descenso del 48% en muertes por causas relacionadas con el SIDA, pasando de 1.9 millones de muertes por VIH en el 2005 a 1 millón en el 2016, y brinda la esperanza de alcanzar éxito en la estrategia del **90 90 90** para la erradicación de la epidemia del VIH / SIDA para el año 2030 en el mundo, meta alcanzable si las naciones se comprometen en captar el 90% de las personas infectadas con el virus, a tratar de manera continua el 90% de los diagnosticados logrando una supresión viral en el 90% de los tratados para el 2020.

## Referencias

1. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuvan W, Kovacs C and Protocol 004 Part II Study Team. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:125-33.
2. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D and the Protocol 005 Team. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;369:1261-9
3. Goldgur Y, Craigie R, Cohen GH, Fujiwara T, Yoshinaga T, Fujishita T, et al. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: a Platform or antiviral drug design. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;95:4831-6.
4. Guevara F, Blanco F, Arredondo M. Inhibidores de integrasa y Raltegravir en el manejo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era de la resistencia a múltiples medicamentos
5. Karmon S, Markowitz M, Next-Generation Integrase Inhibitors Where to After Raltegravir?, *Drugs* (2013) 73:213–228
6. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science.* 2000;287:646-50.
7. Hazuda DJ, Young SD, Guare JP, Anthony NJ, Gómez RP, Wai JS, et al. Integrase inhibitors and cellular immunity Suppress retroviral replication in rhesus macaques. *Science.* 2004;305:528-32.
8. Landovitz R, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in low-risk HIV-uninfected women and men: HPTN 077. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science. Paris, July 23-26, 2017. Abstract TUAC0106LB
9. UNAIDS DATA 2017, [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017)
10. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>.