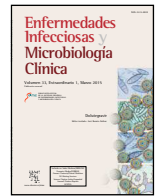




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de dolutegravir

Esteban Ribera<sup>a,\*</sup> y Daniel Podzamczar<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana  
Inhibidores de la integrasa  
Dolutegravir  
Farmacología  
Farmacocinética  
Interacciones

Dolutegravir es un inhibidor de la integrasa de segunda generación, con un potencial y una semivida de unión en la integrasa muy superiores a los de raltegravir o elvitegravir, que le confieren unas características únicas en cuanto a barrera genética y actividad frente a virus con alguna mutación de resistencia en la integrasa. Las propiedades farmacocinéticas de dolutegravir permiten administrarlo 1 vez al día (50 mg), con o sin alimentos, manteniendo concentraciones muy superiores a las eficaces para virus sensibles. En presencia de mutaciones en la integrasa se recomienda administrar 50 mg/12 h. La difusión de dolutegravir al líquido cefalorraquídeo es buena y también se alcanzan concentraciones eficaces en tracto genital femenino y masculino. Dolutegravir es metabolizado por UGT1A1 y en menor grado por CYP3A4, sin que sea inductor ni inhibidor de los sistemas metabólicos habituales. Su potencial de interacciones es muy escaso y puede administrarse a las dosis habituales con la mayoría de fármacos. No es preciso ajustar la dosis de dolutegravir ni en pacientes con insuficiencia renal ni con insuficiencia hepática leve o moderada. Los únicos fármacos con los que se recomienda aumentar la dosis de dolutegravir (50 mg/12 h) son efavirenz, nevirapina, fosamprenavir/r, tipranavir/r, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital. No se recomienda coadministrar dolutegravir con etravirina sin un inhibidor de la proteasa, ni con hipérico. Dolutegravir debe administrarse 2 h antes o 6 h después de antiácidos o productos con cationes polivalentes. Dolutegravir puede disminuir la secreción tubular renal de sustancias que se excretan vía OCT2, con un ligero incremento inicial de creatinina, sin que ello suponga toxicidad renal. También podría aumentar las concentraciones de metformina recomendándose vigilancia por si se requiere ajuste de dosis. En definitiva, dolutegravir tiene un excelente perfil farmacocinético y de interacciones con otros fármacos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Human immunodeficiency virus  
Integrase inhibitors  
Dolutegravir  
Pharmacology  
Pharmacokinetics  
Interactions

Dolutegravir is a second-generation integrase strand transfer inhibitor (INSTI), whose potential and binding half-life in the integrase are far superior to those of raltegravir and elvitegravir, conferring it with unique characteristics in terms of its genetic barrier to resistance and activity against viruses with one or more mutations in the integrase. The pharmacokinetic properties of dolutegravir allow once-daily dosing (50 mg), with or without food, maintaining concentrations far above those effective against wild-type viruses. If integrase resistance mutations are present, the recommended dosing regimen is 50 mg/12 h. The distribution of dolutegravir in cerebrospinal fluid is good and effective concentrations are also reached in the male and female genital tracts. Dolutegravir is metabolized by UGT1A1 and, to a lesser extent, by CYP3A4, without being an inducer or inhibitor of the usual metabolic systems. It has a very low potential for drug interactions and can be administered in routine doses with most drugs. Dose adjustment is not required, even in patients with renal insufficiency or mild or moderate liver failure. Increasing the dose of dolutegravir (50 mg/12 h) is only recommended when administered with efavirenz, nevirapine, fosamprenavir/r, tipranavir/r, rifampicin, carbamazepine, phenytoin and phenobarbital. Coadministration of dolutegravir with etravirine is not recommended without a protease inhibitor or with *Hypericum perforatum*. Dolutegravir should be administered 2 h before or 6 h after antacids or products with polyvalent cations. Dolutegravir can reduce renal tubule secretion of substances excreted via OCT2, with a slight initial increase in creatinine, with no risk of renal toxicity. The drug can also increase metformin concentrations and consequently monitoring is recommended in case dose adjustment is required. In summary, dolutegravir has excellent pharmacokinetic and drug interaction profiles.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eriberap@gmail.com (E. Ribera).

## Introducción

Dolutegravir (DTG) es un nuevo fármaco antirretroviral (ARV) de la familia de los inhibidores de la integrasa que ha demostrado una extraordinaria eficacia terapéutica en los diferentes escenarios clínicos<sup>1,2</sup>. En el presente capítulo se expondrán su mecanismo de acción, las principales características farmacocinéticas y las interacciones con otros fármacos.

## Mecanismo de acción de dolutegravir

### *Enzima integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana-1*

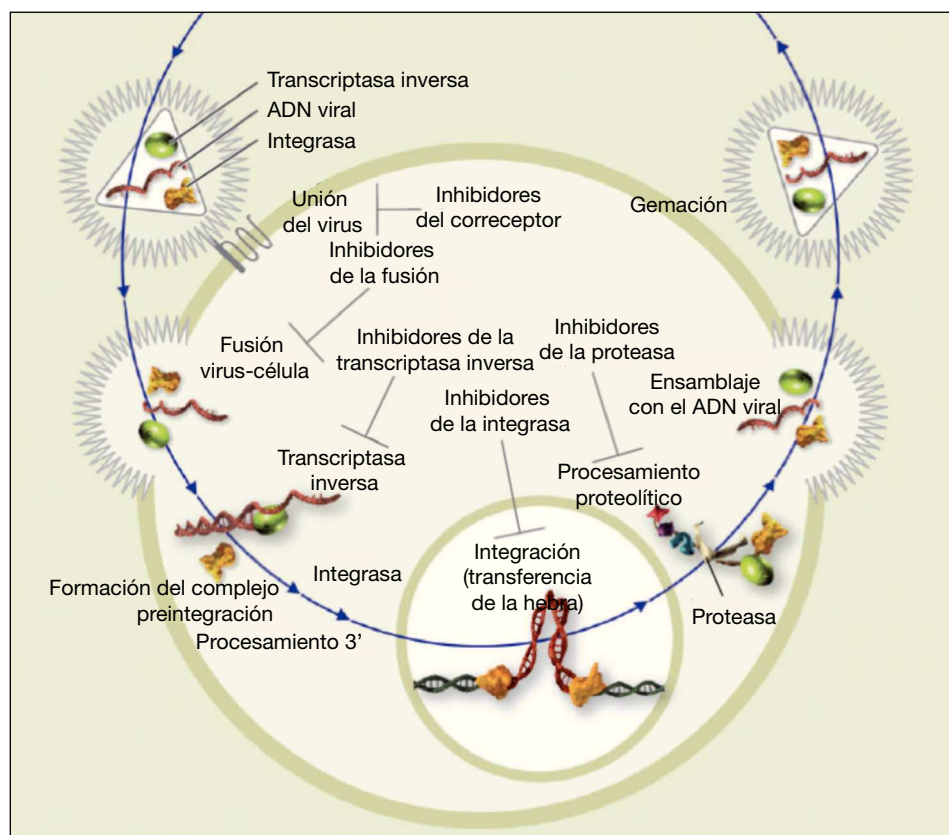
La integrasa es, junto con la transcriptasa inversa y la proteasa, una de las 3 enzimas codificadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) esenciales para la replicación del virus y es responsable de la integración del ADN del VIH en el genoma de la célula del huésped<sup>3,4</sup>. El proceso de integración comienza con la entrada del VIH en las células CD4+ y la transcripción del ARN viral en el ADN viral complementario. La integrasa es necesaria para los 3 pasos que conforman la integración del VIH en el ADN del huésped: ensamblaje con el ADN viral, procesamiento 3'-endonucleolítico y transferencia de la hebra. Primero, la integrasa se une al nuevo ADN transcrito para formar el complejo preintegración. La enzima quita un nucleótido de cada ADN terminal del virus para exponer los grupos 3'-hydroxyl reactivos. Entonces, el complejo entra en el núcleo celular de la célula del huésped, donde se produce la transferencia de la hebra de ADN. En este paso, la integrasa se une al ADN de la célula del huésped y corta cada hebra de ADN para exponer los grupos 5'-fosfato, que pueden unirse covalentemente a los grupos 3'-hydroxyl del ADN viral formados por los complejos preintegración. Una vez que el proceso de transferencia de la hebra se ha completado, enzi-

mas del huésped reparan cualquier desunión que haya quedado entre el ADN del VIH y el de la célula huésped, con lo que se ha creado un producto de doble hebra de ADN<sup>3,4</sup>.

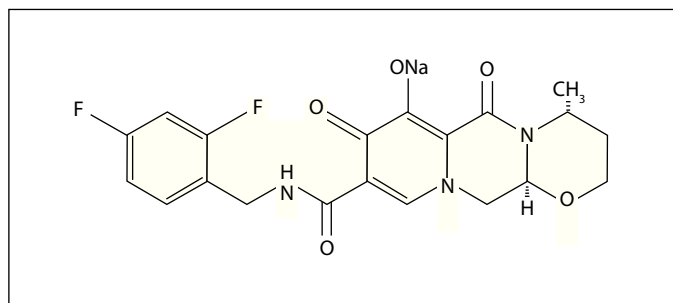
Recientemente se ha descrito la unión de un cofactor celular, el LEDGF/p75 (por Lens Ephitelium-derived Growth factor), a la integrasa, como esencial en el ciclo replicativo del VIH-1, al ser necesario para la correcta integración del genoma viral en la cromatina del huésped<sup>5</sup>. Actualmente están en fase de investigación varias moléculas inhibitoras de dicha unión, los llamados LEDGIN. Mientras tanto, los únicos fármacos comercializados con un mecanismo de inhibición de la integrasa del VIH-1 son los inhibidores de hebra (INSTI, del inglés *integrase strand transfer inhibitors*).

### *Inhibidores de la transferencia de hebra de la integrasa*

Los inhibidores de la integrasa actúan en un paso replicativo del VIH diferente del resto de familias de fármacos ARV (fig. 1). De la misma forma que los otros 2 fármacos del grupo de INSTI, raltegravir y elvitegravir, DTG actúa bloqueando el paso de transferencia de hebra del proceso de integración<sup>2,6</sup>. El sitio activo de la integrasa se une al ADN de la célula del huésped e incluye 2 cationes de metal divalentes, que sirven como objetivos de quelación para los INSTI. Como resultado, cuando está presente el INSTI, el sitio activo de la enzima es ocupado y el proceso de integración se detiene. Aunque la mayoría del ADN no integrado debe ser degradado por enzimas celulares, una vía metabólica alternativa que implica recombinación y reparación da lugar a productos de ADN circular: 1 y 2 "long terminal repeat" (LTR). El resultado de estos procesos es un bloqueo irreversible de la replicación. Los círculos de LTR se han convertido en un marcador característico de la actividad de los INSTI. La acción biológica y bioquímica de los INSTI los distingue funcional y mecanísticamente de otros fármacos ARV. Dado que los INSTI se unen a la integrasa cuando



**Figura 1.** Ciclo replicativo del virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 2.** Estructura química de dolutegravir (sal sódica).

está unida al ADN viral, no actúan hasta varias horas después de la infección, cuando el proceso de transcripción inversa se ha completado. Sin embargo, la inhibición es reversible. Por ello, estos compuestos deben estar continuamente presentes para ser efectivos.

DTG es un INSTI de segunda generación. Específicamente, DTG inhibe la replicación del VIH-1 al unirse a los 2 cationes divalentes ( $Mg^{++}$ ) dentro del sitio catalítico activo de la integrasa en el complejo preintegración desplazando la deoxiadenosina 3'-terminal de la hebra viral de ADN y así impide la transferencia e incorporación de la hebra de ADN viral al ADN del huésped<sup>2,6</sup>.

Por su estructura (fig. 2), DTG presenta algunas diferencias con los otros 2 INSTI aprobados, raltegravir y elvitegravir, que le conferirían una mayor barrera genética a la resistencia del VIH-1: una tasa significativamente más lenta de disociación (5-40 veces más lenta) de la integrasa en virus salvajes o que contienen mutaciones como N155, Q148 o Y143, y la capacidad de presentar ligeros cambios conformacionales en el sitio activo, para sobrellevar la barrera física creada por esas mutaciones<sup>7</sup>.

### Propiedades farmacocinéticas

DTG tiene un perfil farmacocinético muy favorable, que permite su administración 1 vez al día, sin requerir de ningún potenciador, manteniendo concentraciones plasmáticas muy superiores a la concentración inhibitoria 90 (CI90) más allá de las 24 h (tabla 1).

Los datos farmacocinéticos disponibles proceden tanto de estudios en voluntarios sanos como en pacientes con infección por VIH, sin grandes diferencias entre ambas poblaciones.

En un estudio fase I, la concentración (C) a las 24 h ( $C_{24h} = C_{valle} = C_{trough} \approx C_{min}$  —concentración mínima—) fue el parámetro que mejor predijo la reducción de la carga viral<sup>8</sup>. La  $C_{min}$  que se considera eficaz es de 0,064  $\mu g/ml$ , basándose en la CI90 ajustada por proteínas de DTG frente al VIH en células mononucleares de sangre periférica. En un estudio fase IIb en pacientes con infección por VIH se administraron diferentes dosis de DTG con 2 análogos de nucleós(t)idos<sup>9</sup>. Con la dosis de 50 mg/día, la media del área bajo la curva (AUC) resultó de 48,1  $\mu g/h/ml$ , con una concentración máxima ( $C_{max}$ ) de 3,40  $\mu g/ml$  y una  $C_{valle}$  de 1,20  $\mu g/ml$ . La media de la  $C_{valle}$  fue 19 veces mayor que la CI90 (cociente inhibitorio = 19).

Con la administración de 50 mg 2 veces al día, la exposición a DTG durante 24 h aproximadamente se duplica en comparación con 50 mg 1 vez al día.

La variabilidad farmacocinética interindividual es baja a moderada, con un coeficiente de variación para el AUC y la  $C_{max}$  entre el 20 y el 40% y para la  $C_{valle}$  entre el 30 y el 65% en los diferentes ensayos, resultando algo mayor en pacientes infectados por el VIH que en voluntarios sanos<sup>10</sup>. La variabilidad intraindividual es todavía menor.

#### Absorción

La absorción de DTG es rápida y tras la administración de un comprimido oral de 50 mg la  $C_{max}$  se alcanza en 1,5 a 3 h ( $T_{max}$  —tiempo

**Tabla 1**

Perfil farmacocinético y farmacodinámico de dolutegravir

<b>Farmacodinamia</b>	
Mecanismo de acción	INSTI de segunda generación
CI50/CI90	0,016 $\mu g/ml$ /0,064 $\mu g/ml$ (0,152 $\mu mol/l$ )
CE50/CE90	0,036 $\mu g/ml$ / 0,324 $\mu g/ml$
↓CV con 10 días de monoterapia	2,5 $\log_{10}$ copias/ml (7 de 10 CV < 50 copias/ml)
Actividad antiviral in vitro	VIH-1 subtipos A, B, C, D, E, F, G y grupo O. VIH-2
<b>Dosis y administración</b>	
Dosis	50 mg qd 50 mg bid si resistencia a INSTI o ciertas interacciones
Forma de administración	Oral, con o sin alimentos. Con alimentos si resistencia a INSTI
<b>Farmacocinética</b>	
Absorción	$T_{max}$ : 1,5 a 3,0 h AUC: 48,1 $\mu g/h/ml$ $C_{max}$ : 3,40 $\mu g/ml$ $C_{min}$ : 1,20 $\mu g/ml$
Distribución	Volumen de distribución aparente: 17,4 l Unión a proteínas plasmáticas: > 99% (albúmina y $\alpha$ 1-glucoproteína ácida)
Metabolismo	Sustrato de: UGT1A1(+++) y CYP3A4 No inhibidor ni inductor relevante de: CYP450, UGT, Pgp, BCRP, OAT, MRP2, ni OCT1 Inhibidor del transportador renal OCT2
Eliminación	Heces 64%; orina 32% (19% glucurónido UGT1A1, 8 oxidado CYP3A4, < 1% original) Semivida de eliminación: 13-15 h Semivida de unión a la integrasa: 71 h

AUC: área bajo la curva concentración-tiempo; bid: 2 veces al día; CE50: concentración efectiva 50 (modelo de farmacocinética-farmacodinamia); CE90: concentración efectiva 90 (modelo de farmacocinética-farmacodinamia); CI50: concentración inhibitoria 50 ajustada por la unión a proteínas; CI90: concentración inhibitoria 90 ajustada por la unión a proteínas;  $C_{max}$ : concentración máxima;  $C_{min}$ : concentración mínima (valle); CV: carga viral del VIH; INSTI: inhibición de la transferencia de hebra de la integrasa; OCT2: *organic cationic transporter 2*; qd: 1 vez al día;  $T_{max}$ : tiempo hasta alcanzar la  $C_{max}$ ; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

hasta alcanzar la  $C_{max}$ —). El estado de equilibrio (*steady state*) se establece tras 5-8 días de tratamiento<sup>10</sup>.

Los alimentos grasos enlentecen la absorción de DTG y aumentan moderadamente su biodisponibilidad. Las comidas con una cantidad de grasa baja, moderada o alta aumentaron el AUC de DTG en un 33, 41 y 66%, respectivamente. Estos incrementos no se consideran clínicamente relevantes y, por tanto, DTG puede tomarse con o sin alimentos<sup>11</sup>. En los estudios fases II y III de DTG no existieron restricciones alimentarias. En pacientes con resistencia y con ciertas interacciones se aconseja tomarlo con alimentos.

No parece haber diferencias relevantes en la farmacocinética de DTG en función del sexo, la raza o la edad, aunque los datos disponibles con algunas subpoblaciones son limitados.

#### Distribución

DTG se une a proteínas plasmáticas en más de un 99%, principalmente a la albúmina y a la  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida. El volumen de distribución estimado es de 17-20 l<sup>2,10</sup>.

Se ha estudiado la farmacocinética de DTG en varios compartimientos. La difusión de DTG en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es buena. En 12 pacientes en tratamiento con DTG, abacavir y lamivudina a dosis estándar, la concentración mediana de DTG en el LCR a las 2 semanas fue de 18 ng/ml, comparable a la fracción libre en plasma (mediana 17 ng/ml), con un descenso de la carga viral similar en ambos compartimientos a las 16 semanas de tratamiento (medias de  $-3,42$  y  $-3,04 \log_{10}$  copias/ml)<sup>12</sup>.

DTG está presente a concentraciones terapéuticas en el tracto genital femenino y masculino<sup>13-15</sup>. Las concentraciones en fluido cervicovaginal<sup>14</sup> y seminal<sup>15</sup> fueron el 6-8% de las plasmáticas. Posiblemente, en gran parte se encuentra no unido a proteínas, teniendo en cuenta que la concentración de proteínas en secreciones genitales es muy baja. Previsiblemente a las 3-4 h de la primera dosis ya se encuentra en concentraciones terapéuticas en fluido cervicovaginal. La exposición a DTG en tejido cervical y vaginal en 8 mujeres sanas fue de aproximadamente el 10% de la plasmática en cada uno de ellos<sup>14</sup>. En 11 varones sanos, la distribución de DTG en tejido rectal fue rápida y mantenida<sup>15</sup>. Una hora después de la administración de una dosis única ya se detecta el fármaco, manteniéndose por encima de la CI90 ajustada a proteínas a lo largo de todo el intervalo terapéutico tras 1 o múltiples dosis. La exposición (AUC) a DTG en tejido rectal fue el 17% de la plasmática.

### Metabolismo

DTG es extensamente metabolizado a través de glucuronidación por UGT1A1 y, en mucho menor grado, por CYP3A4. In vitro, también es sustrato de UGT1A3, UGT1A9 y de los transportadores P-gp y BCRP<sup>10</sup>.

No es inductor ni inhibidor relevante de CYP450, UGT, P-gp, BCRP, OAT, MRP2 ni OCT1. A concentraciones muy elevadas se ha observado in vitro un ligero efecto inhibidor sobre CYP3A4, que posiblemente carece de importancia clínica. Es inhibidor del transportador OCT2 (*organic cationic transporter 2*), implicado en la secreción tubular de creatinina y algunos fármacos. Por este efecto, en los diferentes ensayos clínicos con DTG se ha observado un ligero incremento de la concentración plasmática de creatinina (0,08-0,16 mg/dl), con la consiguiente disminución de su aclaramiento estimado (10-14%), sin que esto suponga una disminución del filtrado glomerular real<sup>16</sup>.

### Eliminación

El aclaramiento oral aparente de DTG es de 0,7-1 l/h, con una semivida plasmática de eliminación terminal de 13-15 h. La semivida de unión al complejo de la integrasa es de 71 h, mucho más prolongada que las de raltegravir (8,8 h) y elvitegravir (2,7 h)<sup>17</sup>.

Tras la administración de [C14]DTG a dosis de 20 mg/día en voluntarios sanos se recuperó el 64% en heces y el 31,6% en orina. Aproximadamente, la mitad de la dosis oral se excretó inalterada en las heces. Posiblemente, el metabolito glucuronizado excretado por la bilis es degradado para formar el compuesto original en la luz intestinal. En la orina se detectaron cantidades mínimas de DTG intacto (0,7%), siendo en su mayor parte inactivo, en forma glucuronizada (18,9%, UGT1A1) y oxidada (7,9%, CYP3A4)<sup>18</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) se ha observado una ligera disminución de las concentraciones de DTG ( $C_{max}$  23% y AUC 40% inferiores) que no se consideran relevantes y no sería preciso modificar la dosis<sup>19</sup>. No se ha estudiado la farmacocinética de DTG en diálisis, pero no se esperan diferencias relevantes.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada<sup>20</sup>. En un estudio en el que se compararon 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y 8 controles sanos emparejados, no se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas tras administrar una dosis de 50 mg de

DTG, aunque la fracción libre fue ligeramente superior en los pacientes con insuficiencia hepática (entre 1,5 y 2 veces). No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que DTG debe utilizarse con precaución en estos pacientes<sup>13</sup>.

### Interacciones con otros fármacos

Por su metabolismo y por la ausencia de efecto inductor o inhibidor de los diferentes sistemas metabólicos, el perfil farmacocinético de DTG es muy favorable y únicamente se producen interacciones relevantes como para necesitar modificaciones posológicas con un pequeño número de fármacos (tabla 2).

No cabe esperar que DTG modifique significativamente las concentraciones de ningún otro fármaco, salvo por su efecto inhibidor del transportador renal OCT2. Los fármacos con efecto inductor o inhibidor de UGT1A1 y, en mucha menor medida, de CYP3A4 pueden modificar las concentraciones de DTG, pero difícilmente estas interacciones tendrán relevancia clínica teniendo en cuenta el amplio margen terapéutico de DTG<sup>10</sup>.

### Antirretrovirales

*Análogos de nucleós(t)idos inhibidores de la transcriptasa inversa.* Por su metabolismo los análogos de nucleós(t)idos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) tienen escaso potencial de producir interacciones con otros fármacos y no son esperables con DTG. Durante su desarrollo clínico, DTG se ha combinado con los ITIAN más utilizados actualmente (abacavir, lamivudina, tenofovir y emtricitabina), con gran eficacia terapéutica.

Con tenofovir se han observado algunas interacciones poco previsibles con algunos fármacos (p. ej., atazanavir [ATV], raltegravir), aunque generalmente son poco relevantes clínicamente. Por ello se ha realizado un estudio de interacciones con tenofovir y DTG a dosis estándar en 15 voluntarios sanos, sin que se observaran modificaciones significativas de las concentraciones de DTG ni de tenofovir<sup>21</sup>.

*No análogos de nucleós(t)idos inhibidores de la transcriptasa inversa.* Los no análogos de nucleós(t)idos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITINAN) tienen un efecto inductor sobre UGT1A1 y CYP3A4, de magnitud muy variable entre los diferentes fármacos del grupo.

El descenso más importante en las concentraciones de DTG se ha observado con etravirina<sup>22</sup>. En 15 voluntarios sanos redujo notablemente las concentraciones de DTG ( $AUC$  71%,  $C_{max}$  52%,  $C_{min}$  88%). No se recomienda la administración de etravirina y DTG, a menos que concomitantemente se coadministre también un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado, que minimiza las interacciones entre ellos (tabla 2).

La interacción con efavirenz se estudió en 12 voluntarios sanos y se observó una disminución notable de la  $AUC$  (57%),  $C_{max}$  (39%) y  $C_{min}$  (75%) de DTG<sup>23</sup>. Se recomiendan dosis de DTG de 50 mg/12 h y evitar su coadministración en caso de resistencia a los INSTI.

Con rilpivirina, la interacción es mínima y no requiere ajuste de dosis<sup>24</sup>.

No se ha estudiado la interacción con nevirapina. Presumiblemente se reducirán las concentraciones de DTG y debería administrarse dosis doble de DTG.

*Inhibidores de la proteasa.* Atazanavir es un inhibidor potente de UGT1A1 y ritonavir un inductor moderado de esta enzima. Con ATV sin potenciar o potenciado con ritonavir (/r) se producen aumentos notables de las concentraciones de DTG<sup>25</sup>. Veinticuatro voluntarios sanos recibieron DTG y seguidamente ATV o ATV/r, y se observó un aumento de  $AUC$ ,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  del 91, 50 y 180% con ATV y del 62, 34 y 121% con ATV/r. A pesar de estos aumentos, la tolerabilidad fue excelente y no se considera necesario ningún ajuste de dosis.

Con lopinavir (LPV)/r no se han observado interacciones significativas y con darunavir/r se produce un ligero descenso de las concen-

**Tabla 2**  
Interacciones farmacocinéticas entre dolutegravir y otros fármacos. Resumen de los datos más relevantes

Grupo	Fármaco	Efecto (cambio en la media de AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> )	Recomendaciones
ITIAN	TDF	TDF: ↔. DTG: AUC ↑1%, C <sub>max</sub> ↓3%, C <sub>min</sub> ↓8%	Dosis habituales
ITINAN	EFV	EFV: ↔. DTG: AUC ↓57%, C <sub>max</sub> ↓39%, C <sub>min</sub> ↓75%	DTG 50 mg/12 h
			No coadministrar si resistencia a INSTI
	ETR	ETR: ↔. DTG: AUC ↓71%, C <sub>max</sub> ↓52%, C <sub>min</sub> ↓88%	No coadministrar sin IP
	ETR + DRV/r	DRV/r: ↔. DTG: AUC ↓25%, C <sub>max</sub> ↓12%, C <sub>min</sub> ↓37%	Dosis habituales con ETR + IP/r
	ETR + LPV/r	LPV/r: ↔. DTG: AUC ↑11%, C <sub>max</sub> ↑7%, C <sub>min</sub> ↑28%	
	RPV	RPV: ↔. DTG: AUC ↑12%, C <sub>max</sub> ↑13%, C <sub>min</sub> ↑22%	Dosis habituales
IP	ATV	ATV: ↔. DTG: AUC ↑91%, C <sub>max</sub> ↑50%, C <sub>min</sub> ↑180%	Dosis habituales
	ATV/r	ATV/r: ↔. DTG: AUC ↑62%, C <sub>max</sub> ↑34%, C <sub>min</sub> ↑121%	Dosis habituales
	DRV/r (600/100 bid)	DRV/r: ↔. DTG: AUC ↓22%, C <sub>max</sub> ↓11%, C <sub>min</sub> ↓38%	Dosis habituales
	FPV/r	APV: ↔. DTG: AUC ↓35%, C <sub>max</sub> ↓24%, C <sub>min</sub> ↓49%	Dosis habituales (¿50 mg/12 h?)
			No coadministrar si resistencia a INSTI
	LPV/r	DTG: AUC ↓3%, C <sub>max</sub> ↔, C <sub>min</sub> ↓6%	Dosis habituales
	TPV/r	DTG: AUC ↓59%, C <sub>max</sub> ↓46%, C <sub>min</sub> ↓76%	DTG 50 mg/12 h
			No coadministrar si resistencia a INSTI
Anti-VHC (NS3A4)	Boceprevir	DTG: AUC ↑5%, C <sub>max</sub> ↑7%, C <sub>min</sub> ↑8%	Dosis habituales
	Telaprevir	Telaprevir: ↔. DTG: AUC ↑25%, C <sub>max</sub> ↑19%, C <sub>min</sub> ↑37%	Dosis habituales
Rifamicinas	Rifampicina	DTG: AUC ↓54%, C <sub>max</sub> ↓43%, C <sub>min</sub> ↓72%	DTG 50 mg/12 h
		DTG bid + RIF frente a DTG qd: AUC ↑33%, C <sub>max</sub> ↑18%, C <sub>min</sub> ↑22%	No coadministrar si resistencia a INSTI
	Rifabutina	DTG: AUC ↓5%, C <sub>max</sub> ↑16%, C <sub>min</sub> ↓30%	Dosis habituales
Corticoides	Predisona	DTG: AUC ↑11%, C <sub>max</sub> ↑6%, C <sub>min</sub> ↑17%	Dosis habituales
Antiepilépticos	Carbamacepina	DTG: AUC ↓49%, C <sub>max</sub> ↓33%, C <sub>min</sub> ↓73%	DTG 50 mg/12 h
Anticonceptivos orales	Etinilestradiol y norgestromina	Etinilestradiol: AUC ↑3%, C <sub>max</sub> ↓1% Norgestromina: AUC ↓2%, C <sub>max</sub> ↓11%	Dosis habituales
Opiáceos	Metadona	DTG: ↔. Metadona: AUC ↓2%, C <sub>max</sub> ↔, C <sub>min</sub> ↓1%	Dosis habituales
IBP	Omeprazol	DTG: AUC ↔, C <sub>max</sub> ↓8%, C <sub>min</sub> ↓5%	Dosis habituales
Antiácidos y suplementos	Antiácidos (Maalox)	DTG: AUC ↓74%, C <sub>max</sub> ↓72%, C <sub>min</sub> ↓74%	Administrar dolutegravir a dosis habituales, como mínimo 2 h antes o 6 h después de estos productos
	Calcio	DTG: AUC ↓39%, C <sub>max</sub> ↓37%, C <sub>min</sub> ↓39%	
	Hierro	DTG: AUC ↓54%, C <sub>max</sub> ↓57%, C <sub>min</sub> ↓56%	
	Multivitamínicos	DTG: AUC ↓33%, C <sub>max</sub> ↓35%, C <sub>min</sub> ↓32%	
Productos naturales	Hipérico (Hierba de San Juan)	No estudios. Probable ↓ concentraciones DTG	No coadministrar

↔: sin cambios; ↓: disminución; ↑: aumento; AUC: área bajo la curva concentración-tiempo; ATV: atazanavir; bid: administrado 2 veces al día; C<sub>max</sub>: concentración máxima; C<sub>min</sub>: concentración mínima (valle); DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; ETR: etravirina; IBP: inhibidores de la bomba de protones; INSTI: inhibidores de la integrasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleós(t)idos; IP: inhibidores de la proteasa; LPV: lopinavir; qd: administrado 1 vez al día; /r: potenciado con ritonavir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir; TPV: tipranavir; VHC: virus de la hepatitis C.

traciones de DTG (AUC 32%, C<sub>max</sub> 11%, C<sub>min</sub> 38%) sin importancia clínica y no es preciso modificar las dosis<sup>26</sup>.  
Las concentraciones de DTG disminuyen considerablemente con fosamprenavi/r<sup>27</sup> y más aún con tipranavir/r<sup>23</sup> (tabla 2).

*Inhibidores del correceptor CCR5 y de la entrada.* No se han realizado estudios de interacciones entre DTG y maraviroc, pero por su metabolismo y la ausencia de efecto inhibidor o inductor sobre las enzimas metabólicas de ambos fármacos no se esperan interacciones significativas. Durante el desarrollo clínico de DTG se han combinado ambos fármacos con elevada eficacia. Por tanto pueden combinarse a las dosis habituales. Lo mismo sucede con enfuvirtida.

#### Fármacos antihepatitis C

No se han observado interacciones clínicamente relevantes con los IP del virus de la hepatitis C –VHC– (NS3A4) telaprevir, bocepre-

vir y, presumiblemente, no existen con simeprevir<sup>28</sup>. Tampoco son esperables interacciones relevantes frente a otros fármacos anti-VHC (sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir, etc.).

#### Antibióticos, antimicóticos y antituberculosos

Rifampicina disminuye considerablemente las concentraciones plasmáticas de DTG (AUC ↓54%, C<sub>max</sub> ↓43% y C<sub>min</sub> ↓72%)<sup>29</sup>. Al coadministrar rifampicina con DTG a dosis de 50 mg/12 h, las concentraciones de DTG son ligeramente superiores a las que se alcanzan con DTG 50 mg/día sin rifampicina (AUC 33%, C<sub>max</sub> ↑18%, C<sub>min</sub> ↑22%). Por tanto, la dosis recomendada de DTG es de 50 mg/12 h cuando se coadministra con rifampicina. Si hay resistencia a los inhibidores de la integrasa debe evitarse esta asociación.

No se han observado interacciones relevantes con rifabutina y no es necesario ningún ajuste de dosis.

No son esperables interacciones relevantes con otros antituberculosos ni con antibióticos, incluyendo macrólidos, ni con azoles (keto-

conazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), los cuales pueden coadministrarse con DTG a las dosis habituales<sup>13</sup>.

#### *Fármacos que aumentan el pH gástrico y productos con cationes polivalentes*

La absorción de DTG no es dependiente del pH y no se modifica al coadministrar inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, etc.) o anti H<sub>2</sub> (famotidina, etc.). Sin embargo, no puede administrarse simultáneamente con cationes por la posibilidad de quelación de DTG con estos iones, formando complejos que se absorben con dificultad e impidiendo además la unión de DTG con el sitio activo (a Mg<sup>++</sup>) de la integrasa. Al coadministrar antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes se ha observado una disminución variable de las concentraciones plasmáticas de DTG<sup>30</sup> (tabla 2). Esta interacción se evita con la administración de DTG como mínimo 2 h antes o 6 h después de medicaciones que contengan cationes polivalentes (Mg, Al, Fe, Ca, Zn, incluyendo antiácidos, sucralfato, laxantes y multivitamínicos con minerales)<sup>13</sup>.

#### *Antiepilépticos*

Carbamacepina es un inductor potente de UGT1A1 y CYP3A. En 16 voluntarios sanos se observó una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de DTG (AUC 49%, C<sub>max</sub> 33%, C<sub>min</sub> 73%). En caso de coadministrar ambos fármacos, la dosis de DTG debería ser de 50 mg/12 h<sup>31</sup>.

No se ha estudiado las interacciones con oxcarbacepina, fenitoína o fenobarbital, pero también son inductores de los sistemas enzimáticos y es previsible una disminución de las concentraciones de DTG. Previsiblemente, la interacción con oxcarbamacepina sería menor que con carbamacepina y podrían coadministrarse a dosis estándar, mientras que con fenitoína y fenobarbital sería similar y debería administrarse 50 mg/12 h de DTG<sup>31</sup>. Hasta disponer de datos, estos fármacos deben coadministrarse con prudencia.

#### *Otros fármacos*

No se han observado interacciones significativas con metadona<sup>32</sup>, con corticoides (prednisona)<sup>33</sup> ni con anticonceptivos orales (etinilestradiol y norgestromina)<sup>13</sup> y, por tanto, pueden coadministrarse a dosis estándar de DTG.

DTG puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias y medicamentos cuya excreción dependa del transportador renal OCT2, como dofetilida o metformina. Dofetilida es un antiarrítmico con un estrecho margen terapéutico, no disponible en la Unión Europea (retirado en 2004), cuya coadministración con DTG estaría contraindicada. Se ha realizado un estudio de interacciones entre metformina (500 mg/12 h) y DTG en 15 sujetos sanos<sup>34</sup>. Al coadministrar DTG a dosis de 50 mg/d se observó un aumento de la AUC y de la C<sub>max</sub> de metformina del 79 y el 66%, respectivamente. Con dosis de 50 g/12 h de DTG dichos incrementos resultaron del 145 y el 111%, respectivamente. La tolerabilidad de metformina fue muy buena, con o sin DTG. En una revisión de los estudios fase III de DTG se identificaron 41 paciente diabéticos que recibían metformina<sup>34</sup>. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales en estos pacientes fue idéntica a la del global de pacientes que no recibieron metformina y no se describió ningún caso de hipoglucemia ni de acidosis láctica. En definitiva, en los pacientes en tratamiento con DTG que van a iniciar metformina se recomienda empezar con dosis bajas y aumentarlas en función de la respuesta. En los pacientes tratados con metformina que van a iniciar DTG se recomienda vigilancia de la eficacia y seguridad, pudiendo ser necesario un ajuste de dosis.

Algunos productos naturales a base de plantas pueden ser inductores del metabolismo de DTG. No hay estudios, pero es previsible

una disminución de las concentraciones de DTG con hipérico o Hierba de San Juan, desaconsejándose su coadministración<sup>13</sup>.

#### **Conclusiones**

– DTG es un INSTI de segunda generación, con un mecanismo de acción similar a raltegravir y elvitegravir. Sin embargo, por su estructura, presenta diferencias con los otros 2 compuestos, como una tasa significativamente más lenta de disociación de la integrasa, lo que favorece una mayor barrera genética.

– DTG tiene un perfil farmacocinético que permite una cómoda administración sin potenciadores farmacológicos, con una rápida absorción, una buena penetración en reservorios y una larga semivida de eliminación y, a lo largo de todo el intervalo terapéutico, mantiene concentraciones muy superiores a las eficaces para virus silvestres o con ciertas mutaciones aisladas en la integrasa.

– El potencial de interacciones con otros medicamentos es muy favorable, de manera que DTG puede combinarse a las dosis habituales con la mayoría de ARV, incluyendo ITIAN, rilpivirina, etravirina con IP/r, ATV, ATV/r, DRV/r, LPV/r, maraviroc, enfuvirtida, así como con otros fármacos, incluyendo antibióticos, antifúngicos, los nuevos fármacos anti-VHC (telaprevir, boceprevir, simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir, etc.), corticoides sistémicos o inhalados, anticonceptivos orales, fármacos que reducen la acidez gástrica tipo inhibidores de la bomba de protones y anti-H<sub>2</sub>, metadona, hipolipemiantes, hipotensores, etc.

– Los únicos fármacos que producen una disminución relevante de las concentraciones de DTG son los ITINAN etravirina (sin IP/r asociado), efavirenz y posiblemente nevirapina, los IP fosamprenavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir, los antiepilépticos carbamacepina y, posiblemente, fenitoína y fenobarbital, rifampicina y algunos productos naturales como la Hierba de San Juan.

– DTG debe administrarse como mínimo 2 h antes o 6 h después de antiácidos u otros productos que contengan cationes polivalentes, para evitar una posible interacción farmacocinética-farmacodinámica entre ellos.

– DTG puede disminuir la secreción tubular renal de sustancias eliminadas vía OCT2. Así, en los ensayos clínicos con DTG se ha observado un ligero incremento de creatinina plasmática durante las primeras semanas de tratamiento, sin que ello suponga ninguna toxicidad renal, ni una disminución del aclaramiento renal de creatinina. Por este efecto se produce una elevación de las concentraciones plasmáticas de metformina, y puede ser preciso un ajuste de dosis.

– En definitiva, DTG es un INSTI de segunda generación, con unas características únicas y con un excelente perfil farmacocinético y de interacciones con otros fármacos.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores han realizado asesorías o han recibido ayudas para la investigación o docencia en relación con la infección por VIH de los siguientes laboratorios farmacéuticos:

E. Ribera: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Tibotec y ViiV Healthcare.

D. Podzamczar: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Tibotec y ViiV Healthcare.

#### **Bibliografía**

1. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R, et al. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naïve HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e105653.



2. McCormack PL. Dolutegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. *Drugs*. 2014;74:1241-52.
3. Pandey KK, Grandgenett DP. HIV-1 integrase strand transfer inhibitors: novel insight into their mechanisms of action. *Retrovirology*. 2008;2:11-6.
4. Hazuda D, Iwamoto M, Wenning L. Emerging pharmacology: inhibitors of human immunodeficiency integration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:377-94.
5. Christ F, Debyser Z. The LEDGF/p75 integrase interaction, a novel target for anti-HIV therapy. *Virology*. 2013;435:102-9.
6. Rathbun RC, Lockhart SM, Miller MM, Liedtke MD. Dolutegravir, a second-generation integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 infection. *Ann Pharmacother*. 2014;48:395-403.
7. Shah BM, Schafer JJ, DeSimone JA Jr. Dolutegravir: a new integrase strand transfer inhibitor for the treatment of HIV. *Pharmacother*. 2014;34:506-20.
8. Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2011;25:1737-45.
9. Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:111-8.
10. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:981-94.
11. Song I, Borland J, Chen S, Patel P, Wajima T, Peppercorn A, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1627-9.
12. Letendre SL, Mills AM, Tashima KT, Thomas DA, Min SS, Chen S, et al. A study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, ART-naïve subjects. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1032-7.
13. Ficha técnica de dolutegravir. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002753/WC500160680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf)
14. Adams JL, Patterson KB, Prince HM, Sykes C, Greener BN, Dumond JB, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of dolutegravir in the genital tract of HIV-negative women. *Antivir Ther*. 2013;18:1005-13.
15. Greener BN, Patterson KB, Prince HM, Sykes CS, Adams JL, Dumond JB, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in the genital tract and colorectum of HIV-negative men after single and multiple dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:39-44.
16. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:990-6.
17. Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4552-9.
18. Castellino S, Moss L, Wagner D, Borland J, Song I, Chen S, et al. Metabolism, excretion, and mass balance of the HIV-1 integrase inhibitor dolutegravir in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3536-46.
19. Weller S, Borland J, Chen S, Johnson M, Savina P, Wynne B, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-seronegative subjects with severe renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:29-35.
20. Song IH, Borland J, Savina PM, Chen S, Patel P, Wajima T, et al. Pharmacokinetics of single dose dolutegravir in HIV seronegative subjects with moderate hepatic impairment compared to healthy matched controls. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;2:342-8.
21. Song I, Min SS, Borland J, Lou Y, Chen S, Ishibashi T, et al. Lack of interaction between the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 and tenofovir in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:365-7.
22. Song I, Borland J, Min S, Lou Y, Chen S, Patel P, et al. Effects of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3517-21.
23. Song I, Borland J, Chen S, Guta P, Lou Y, Wilfred D, et al. Effects of enzyme inducers efavirenz and tipranavir/ritonavir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1173-9.
24. Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen W, Crauwels H, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5472-7.
25. Song I, Borland J, Chen S, Lou Y, Peppercorn A, Wajima T, et al. Effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of the next-generation HIV integrase inhibitor, S/GSK1349572. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:103-8.
26. Song I, Min SS, Borland J, Lou Y, Chen S, Patel P, et al. The effect of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir on the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:237-42.
27. Song I, Borland J, Chen S, Peppercorn A, Wajima T, Piscitelli SC. Effect of fosamprenavir-ritonavir on the pharmacokinetics of dolutegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6696-700.
28. Johnson M, Borland J, Chen S, Savina P, Wynne B, Piscitelli S. Effects of boceprevir and telaprevir on the pharmacokinetics of dolutegravir. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:1043-9.
29. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:21-7.
30. Patel P, Song I, Borland J, Patel A, Lou Y, Chen S, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1567-72.
31. Weller S, Borland J, Wynne B, Choukour M, Jerva F, Webster L, et al. Effect of carbamazepine on dolutegravir pharmacokinetics. *ICAAC 2014*; Washington, DC. Poster H-1013.
32. Song I, Mark S, Chen S, Savina P, Wajima T, Peppercorn A, et al. Dolutegravir does not affect methadone pharmacokinetics in opioid-dependent, HIV-seronegative subjects. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133:781-4.
33. Song IH, Borland J, Chen S, Savina P, Peppercorn AF, Piscitelli S. Effect of prednisone on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4394-7.
34. Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Choukour M, Song I. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *HIV Drug Therapy*. 2014; Glasgow, UK. Poster P052.