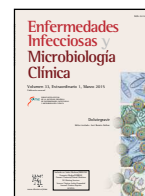




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Perfil de resistencias y barrera genética de dolutegravir

Josep M. Llibre^{a,*} y Bonaventura Clotet^{a,b,c}

^aUnidad de VIH y Fundación Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

^bUniversitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVIC-UCC), Vic, Barcelona, España

^cIrsicaixa, Institut de Recerca de la SIDA-Caixa, Badalona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Resistencia al VIH-1
Dolutegravir
Inhibidores de la integrasa
Barrera genética
Raltegravir
Elvitegravir

Dolutegravir tiene un perfil de resistencias significativamente distinto al de anteriores inhibidores de la integrasa. Es activo *in vitro* frente a VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) portador de cualquier mutación aislada de resistencia en la integrasa seleccionada en fracasos a raltegravir o elvitegravir (Y143C/H/, N155H, Q148H/K/R, E92G/Q, T66A/I/K, T97A, E138A/K, G140A/S). Su actividad se ve comprometida en presencia de Q148X asociada a otras mutaciones, especialmente a > 1 mutación. Posee unas propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas (vida media plasmática 15,3 h, cociente inhibitorio de 19, vida media disociativa del complejo integrasa-ADN 71 h) que favorecen una elevada barrera genética frente al desarrollo de resistencia. Es extremadamente difícil seleccionar resistencia de VIH-1 *in vitro* frente a dolutegravir. Las mutaciones finalmente seleccionadas (R263K, H51Y y E138K) no consiguen conferir suficiente resistencia al fármaco e inducen un defecto replicativo tan severo que afecta a diversos procesos de la replicación viral que, sorprendentemente, el virus no consigue contrarrestar. Ningún sujeto *naïve* (0/1.118) tratado con dolutegravir (+ tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina) ha seleccionado resistencia en la integrasa ni frente al *backbone*. Asimismo, en sujetos con fracaso virológico previo y *naïve* a inhibidores de la integrasa, ninguno seleccionó resistencia fenotípica a dolutegravir. Solo 4/354 sujetos seleccionaron alguna mutación en la integrasa, y las tasas de selección de mutaciones en la integrasa o frente al *backbone* fueron significativamente menores que con raltegravir. Finalmente, en sujetos multitratados con multiresistencia y resistencia a inhibidores de la integrasa se confirmó la elevada eficacia de dolutegravir (50 mg 2 veces al día), sea cual sea el patrón de mutaciones seleccionado previamente, siempre que no incluya Q148X asociada a otras mutaciones.

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

Resistance profile and genetic barrier of dolutegravir

ABSTRACT

Keywords:

HIV-1 resistance
Dolutegravir
Integrase inhibitors
Genetic barrier
Raltegravir
Elvitegravir

The resistance profile of dolutegravir differs significantly from those of earlier integrase inhibitors (INI). Dolutegravir displays *in vitro* activity against mutant HIV-1 harboring any isolated resistance mutations selected during failures to raltegravir or elvitegravir (Y143C/H/, N155H, Q148H/K/R, E92G/Q, T66A/I/K, T97A, E138A/K, G140A/S). Its activity is only compromised by Q148X mutations combined with other mutations, particularly > 1 mutation. The drug has pharmacokinetic/pharmacodynamic properties (plasmatic $t_{1/2}$ 15.3 h, inhibitory quotient 19, dissociative $t_{1/2}$ from the IN-DNA complex 71 h) that favor a high genetic barrier to resistance. *In vitro* the selection of HIV-1 resistance to dolutegravir is extremely difficult to achieve. The mutations eventually selected (R263K, H51Y and E138K) do not confer significant resistance, and induce a fitness cost that prevents HIV-1 from evading drug pressure. Surprisingly, HIV-1 is not able to compensate, leading the virus to a previously unnoticed evolutionary pathway with very low chances of developing resistance to INI or the backbone. No treatment-naïve patients starting dolutegravir therapy (+TDF/FTC o ABC/3TC) have selected resistance in IN or against the backbone. No INI-naïve patients with prior virologic failure selected phenotypic dolutegravir resistance. Only 4 out of 354 patients selected resistance mutations in IN, and rates of selection of mutations in IN or against the backbone were significantly lower than with raltegravir. In multitrated patients with widespread resistance including IN resistance, the high efficacy of dolutegravir was confirmed, irrespective of the previous pattern of IN mutations, provided that Q148X associated with other mutations was absent.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmlibre@flsida.org (J.M. Llibre).

Introducción

La integrasa (IN) del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) contiene 288 aminoácidos codificados desde el extremo 3' del gen *pol*, codificados desde 3 dominios. Los aminoácidos 1-50 se codifican desde el dominio N-terminal, el dominio del *core* catalítico codifica del 51-212, y el dominio C-terminal del 213-288¹⁻³. Las sustituciones de nucleótidos en posiciones concretas que inducen resistencia al fármaco, habitualmente deterioran la estabilidad de su unión al bolsillo del receptor, acortando la vida media ($t_{1/2}$) de esta unión.

Para cada fármaco antirretroviral, incluidos los inhibidores de la IN (INI), se construye un listado de mutaciones o cambios de nucleótidos en estas posiciones, que afectan específicamente su actividad y que se actualizan constantemente a medida que aparecen nuevos datos. Este listado se suele compilar a través de^{4,5}:

- Experimentos in vitro que confirman la selección de esa mutación en pasajes con concentraciones incrementales o mutagénesis dirigida.
- Estudios de sensibilidad de muestras clínicas.
- Estudios de resistencia genotípica en sujetos con fracaso virológico a ese fármaco.
- Asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de cada mutación en sujetos tratados.
- El perfil de resistencias de dolutegravir (DTG) es significativamente distinto al de los otros 2 INI, raltegravir (RAL) y elvitegravir (EVG). Asimismo, DTG es activo frente a muchas variantes resistentes, tanto a RAL como a EVG.

Barrera genética frente al desarrollo de resistencia

La barrera genética frente al desarrollo de resistencia es la distancia evolutiva de un microorganismo (en este caso el VIH-1) para evolucionar y conseguir un número de mutaciones suficiente para superar la eficacia en la supresión de la replicación producida por un fármaco o combinación de fármacos⁶. Esta mutación o patrón de mutaciones debe ser capaz de conferir resistencia significativa frente al fármaco manteniendo una capacidad replicativa que le permita convertirse en la población viral dominante frente a una cepa salvaje sensible en presencia del fármaco⁷. Es una estimación directa de la vulnerabilidad de un tratamiento en presencia de replicación viral residual o variantes minoritarias en la población viral.

La barrera genética no se captura en los estudios de resistencia fenotípicos y no existe una relación directa entre la barrera genética, la eficacia clínica y la durabilidad de la supresión virológica que consigue ese tratamiento. Sin embargo, su traducción clínica es de extrema importancia en situaciones en que el tratamiento antirretroviral (TAR) se someta a estrés (p. ej., un cumplimiento no óptimo en la vida real o en pautas que no incluyan 3 fármacos activos). Asimismo, dentro de un régimen de TAR, un fármaco con elevada barrera genética protege frente al desarrollo de resistencia frente al resto de fármacos (*backbone*) incluidos en la pauta. El paradigma de fármaco con elevada barrera genética son los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r)⁸. Típicamente, 3TC/FTC (lamivudina/emtricitabina), los ITINAN (inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos) NVP (nevirapina), EFV (efavirenz) y RPV (rilpavirina), y los INI RAL y EVG (este último a pesar de recibir potenciación farmacocinética con cobicistat) son fármacos con baja barrera genética. Estos fármacos pierden por completo su actividad con la aparición de una sola mutación, seleccionan mutaciones de resistencia con frecuencia en caso de fracaso virológico y pueden comprometer futuras opciones de tratamiento⁵.

La elevada barrera genética es un fenómeno complejo que implica:

- Dificultad para seleccionar mutaciones de resistencia in vitro en pasajes con concentraciones incrementales de fármaco.
- Elevada actividad antiviral en monoterapia.
- Ausencia de selección de resistencia en el fracaso virológico en sujetos que inician un tratamiento sin resistencia basal.
- Dificultad para conferir resistencia completa con una sola mutación.
- Un perfil farmacocinético favorable que incluya una C_{min} muy por encima de la CI_{90} ajustada a proteínas (y que, por tanto, tolere variaciones farmacocinéticas en la vida real en interacciones, malabsorción, pesos extremos, mal cumplimiento terapéutico).
- Una farmacodinámica con prolongada unión al receptor de acción, una vez desaparece el fármaco de sangre periférica.
- Resistencia cruzada limitada al resto de fármacos de su familia e incluso actividad frente a cepas resistentes a otros fármacos de la misma familia con menor barrera genética.

Características farmacocinéticas/farmacodinámicas

La $t_{1/2}$ plasmática terminal de DTG es de 15,3 h y su C_{min} de 1,20 µg/ml se encuentra 19 veces por encima de la CI_{90} ajustada a proteínas para el VIH-1 salvaje, que es de 0,064 µg/ml⁹. Su $t_{1/2}$ disociativa del complejo ADN viral/IN o intasoma, su sitio de acción, es de 71 h¹⁰. Es 8 veces mayor que la de RAL y 26 veces mayor que la de EVG. DTG tiene una elevada estabilidad en el receptor, a lo que podrían contribuir su anillo halobenzólico, que le permite penetrar más profundamente en el bolsillo de la IN en el extremo 3' terminal del ADN, la ausencia del anillo oxidiazólico, que condicionaba la dependencia a determinadas mutaciones seleccionadas por RAL o EVG (especialmente en la posición Y143), y la mayor tolerancia de su unión ante la presencia de múltiples mutaciones en la IN debido a su arquitectura sin prolongaciones exteriores en cadenas lineales en el fármaco³. Estas diferencias estructurales en la molécula fueron específicamente buscadas durante su desarrollo mediante técnicas de cristalografía^{10,11}. Por tanto, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas sugieren la existencia de una barrera genética elevada.

Datos in vitro

Con 50 mg 1 vez al día de DTG se consigue un descenso de carga viral (CV) en monoterapia de $2,6 \pm 0,35 \log_{10}$ copias/ml, el más elevado documentado hasta la actualidad por un fármaco antirretroviral¹². De hecho, con solo 2 mg ya se consigue un descenso de $1,51 \pm 0,58 \log_{10}$ copias/ml.

El desarrollo de resistencia a RAL suele seguir 3 vías genéticas que incluyen la aparición de una de las 3 mutaciones principales, Y143R/H/C, Q148H/K/R y N155H, siendo N155H la mutación más frecuente inicialmente (tabla 1), habitualmente acompañadas de varias mutaciones secundarias que restauran la capacidad replicativa e incrementan aún más el grado de resistencia (T66I/A/K, L74M, E92QG, T97A, E138A/K, G140S/A, S147G)⁴. Con EVG, la experiencia es mucho más limitada, pero suele seleccionar asimismo resistencia a través de T66I y E92Q. De hecho, E92Q es la más frecuente y confiere un incremento en el *fold change* > 20 frente a EVG¹³. La resistencia cruzada entre RAL y EVG es casi completa¹⁴, y ninguno de los 2 resultaría apropiado para el rescate de un fracaso con el otro fármaco.

Es un fenómeno bien conocido que después de seleccionar una mutación inicial en la IN el VIH-1 selecciona con rapidez otras mutaciones compensatorias que le permiten recuperar el defecto inducido en la *fitness* viral. La selección de una mutación en la posición G140 sería un paradigma en este sentido.

Sorprendentemente es verdaderamente difícil seleccionar mutaciones que confieran resistencia elevada frente a DTG en pasajes en cultivos virales de VIH-1 subtipo B con concentraciones incrementales del fármaco. No solo se requieren muchos más pasajes y mucho más tiempo, sino que las mutaciones finalmente seleccionadas se

Tabla 1

Vías más frecuentes de desarrollo de resistencia en la integrasa en el fracaso virológico en sujetos *naïve* sin resistencia basal, según el inhibidor de la integrasa (INI) recibido

INI	Mutaciones principales	Mutaciones secundarias
Raltegravir	Y143R/H/C N155H Q148H/K/R	Múltiples (L74M; E92Q; T97A; E138A/K; G140A/S)
Elvitegravir	T66I E92Q S147G N155H Q148R	Múltiples (T66A/K; E92Q/C; T97A; Q148H/K)
Dolutegravir	Ninguna	Ninguna

comportan de manera imprevista¹¹. Durante el desarrollo del fármaco se consiguieron aislar in vitro las mutaciones S153F, S153Y, L101/IS153F, T124A/S153Y y L101IT/124A/S153F, pero las cepas mutadas de VIH-1 seguían inesperadamente siendo sensibles a DTG¹¹. La mutación seleccionada más frecuentemente in vitro —R263K—, en realidad confiere muy baja resistencia a DTG (*fold change* 1,95, capacidad replicativa 70%) y reduce significativamente la capacidad replicativa e infectiva¹⁵⁻¹⁷; reduce significativamente la actividad enzimática de la IN y la capacidad de integrar su ADN en la célula huésped. De manera única hasta ahora en retrovirología parece que VIH-1 no es capaz in vitro de seleccionar mutaciones compensatorias que rescaten este déficit. Así, las mutaciones que ocasionalmente se seleccionan a continuación (H51Y y E138K), aunque incrementan el grado de resistencia (*fold change* para R263K + H51Y 6,95, capacidad replicativa 11%), no consiguen compensar el defecto replicativo y llevan al virus a un callejón evolutivo sin salida (fig. 1)¹⁷⁻¹⁹. Por tanto, hasta ahora no se ha conseguido seleccionar in vitro una cepa de VIH-1 con resistencia completa a DTG si era completamente sensible al inicio del expe-

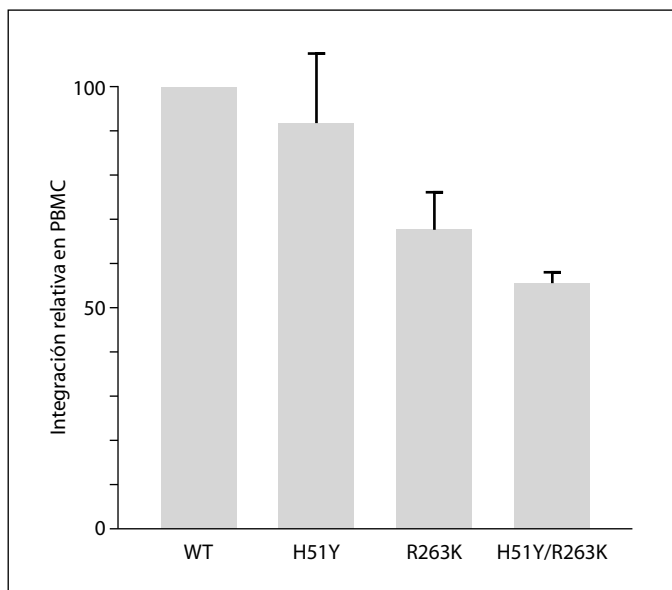


Figura 1. Efecto de las mutaciones H51Y y R263K en la integración del VIH-1 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas. WT: cepa salvaje completamente sensible. Modificada de referencia 17.

rimento. Incluso se ha demostrado in vitro que la presencia de R263K reduce la capacidad del VIH-1 para seleccionar resistencia en la transcriptasa inversa, tanto frente a inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleós(t)ido (ITIAN) como frente a ITINAN¹⁶. Por tanto, este defecto replicativo inducido por la R263K afecta también a otros procesos enzimáticos vitales del VIH-1 ajenos a la IN²⁰.

Estos datos dan soporte completo a la ausencia de mutaciones en sujetos *naïve* que desarrollan fracaso virológico a un TAR inicial con DTG.

Se ha analizado la actividad de DTG frente a cepas con las mutaciones conocidas en la IN seleccionadas por RAL o EVG. DTG resultó ser activo frente a todas las mutantes analizadas in vitro con una única mutación. I151L, con un *fold change* de 3,6, fue la mutación aislada que mayor resistencia conseguía conferir. Solo 3 mutaciones (E138K/Q148K, Q148R/N155H y G140S/Q148R) mostraron conferir resistencia in vitro (*fold change* > 8) a DTG¹¹.

Las mutaciones en la posición Q148 (Q148X) son las que más impacto tienen sobre la $t_{1/2}$ de disociación de DTG con el complejo IN-ADN. En general, la $t_{1/2}$ disociativa tiene una relación inversamente proporcional con la potencia antiviral in vitro en todos los IN¹⁰. La $t_{1/2}$ disociativa de 71 h para DTG en VIH-1 salvaje se ve reducida a 3,5 h en un virus con una mutación Q148X y una sola mutación accesorio, y a < 1 h con Q148X + 2 mutaciones (fig. 2), donde se observa resistencia completa^{10,11}.

Por tanto, quedó claro que las mutaciones Q148X, especialmente Q148R/K, acompañadas de mutaciones secundarias podrían tener un impacto clínico sobre la actividad del fármaco. Por suerte, estas mutaciones no se seleccionan con frecuencia tras los fracasos a RAL o EVG, siempre que se suspenda precozmente la exposición al INI tras el fracaso virológico²¹⁻²⁷.

Datos epidemiológicos

La prevalencia de mutaciones primarias transmitidas en la IN es cercana al 0%, y menos del 5% de sujetos tienen alguna mutación secundaria sin impacto sobre la actividad de DTG. Por ello, no se recomienda genotipar la IN en sujetos *naïve* antes del inicio de su primer TAR con INI²⁸⁻³⁰. En un análisis de 3.294 muestras genotipadas en la IN en Estados Unidos (2009-2012, 98% subtipo B), 471 sujetos (15,6%) presentaron alguna mutación frente a RAL o EVG, siendo las vías N155H o Q148 las más frecuentes (n = 197 cada una de ellas)³¹. De ellos, 111 (56%) presentaron Q148X + G140X y 83 (42%) Q148X asociada a otras mutaciones, la mayoría de ellos asociada a > 2 mutaciones. Solo 3 sujetos presentaron Q148X aislada. Q148H fue la mutación más frecuente en esta posición.

Datos clínicos

Un estudio en fase II y 3 estudios gigantes en fase III han analizado la eficacia de DTG en sujetos *naïve*. En las ramas de DTG se han tratado un total de 1.118 sujetos con tenofovir (TDF)/FTC o abacavir (ABC)/3TC, la mayoría de ellos seguidos ya hasta las 96 semanas^{22,32-36}. Ninguno ha seleccionado ninguna mutación en la IN en el fracaso virológico. Asimismo, ninguno ha seleccionado ninguna mutación frente a los ITIAN del régimen, a excepción de un sujeto en el estudio en fase II de búsqueda de dosis tratado con una dosis menor de DTG (10 mg/día), que seleccionó M184V. La ausencia de selección de mutaciones frente a ITIAN se ha observado tanto con TDF/FTC como con ABC/3TC, siendo la experiencia clínica con ambos similar.

Esta elevada barrera frente al desarrollo de resistencias en sujetos *naïve* no se había observado con ningún otro fármaco hasta la actualidad. Los IP/r, paradigma hasta ahora de una elevada barrera genética, también evitan el desarrollo de resistencias en la proteasa en sujetos en su primer TAR⁸. Sin embargo, algunos pacientes sí desarrollan, aunque infrecuentemente, resistencia frente a los ITIAN del régimen (5/1348 con DRV/r y 31/2280 con ATV [atazanavir]/r)^{24,37-40}.

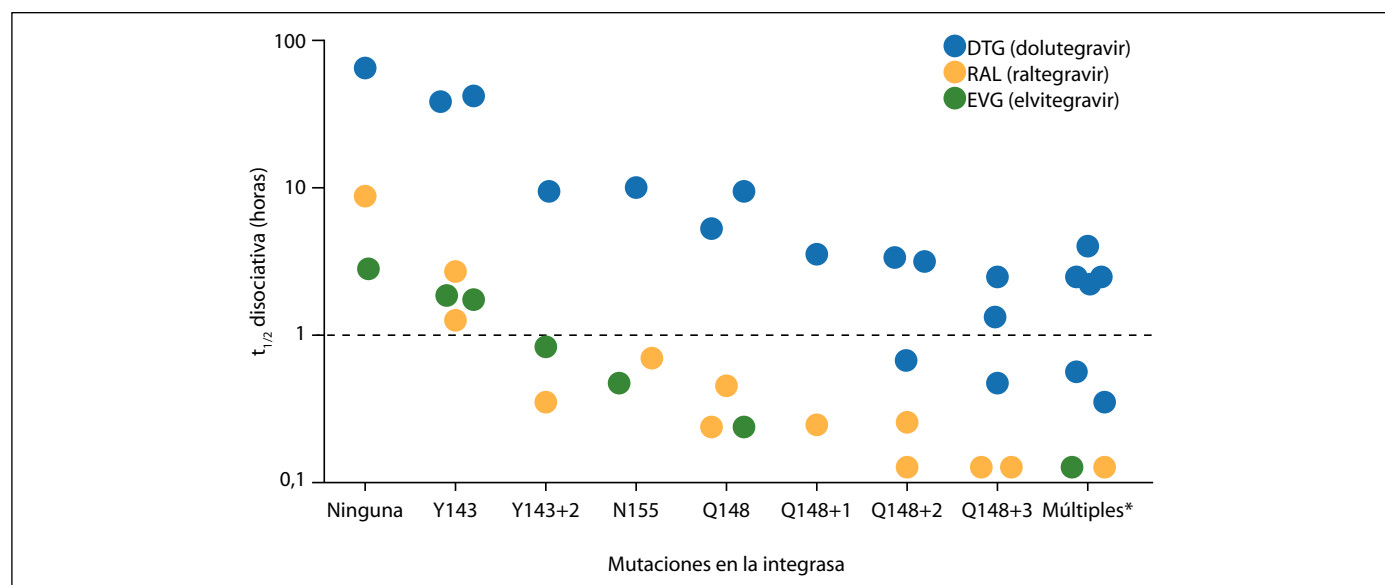


Figura 2. Velocidad de disociación del complejo integrasa/ADN (intasoma) de los inhibidores de la integrasa según las mutaciones presentes en la integrasa. La línea discontinua marca una vida media ($t_{1/2}$) disociativa de 1 h, alrededor de la cual se ha correlacionado con resistencia completa al fármaco. *Múltiples mutaciones frente a raltegravir. Modificada de referencias 10 y 52.

Obviamente, en sujetos tratados con regímenes con baja barrera genética, las tasas de selección de resistencias en fracaso virológico son significativamente mayores, incluso si se excluyen pautas con ITIAN menos eficaces (ZDV—zidovudina—o d4T—estavudina—) realizadas en la primera época del TAR. Así, 113/3.106 sujetos tratados con EFV + TDF/FTC o ABC/3TC seleccionaron resistencia al fármaco a 96 semanas y 49 frente a los ITIAN acompañantes^{26,35,36,39,41-43}. También 66/1.080 sujetos tratados con RPV desarrollaron resistencia frente al fármaco y 68 frente a los ITIAN^{41,43}. Asimismo, RAL y EVG se comportan en este sentido como fármacos con barrera genética baja: 16/1.295 sujetos *naïve* tratados con RAL seleccionaron resistencia en la IN y 26/1.295 frente a los ITIAN^{24,26,34}, mientras que 14/701 y 15/701, respectivamente, lo hicieron con EVG/COBI (cobicistat)^{25,42}.

Al realizar estas comparativas debe tenerse en cuenta que los criterios de definición de fracaso virológico, de los sujetos que se genotipan y de la muestra que se usa para genotipar en caso de fracaso, no están estandarizados y varían entre los distintos ensayos clínicos⁴⁴. En el caso de los estudios en fase III de DTG se genotipó la primera muestra con carga viral detectable (definida como ≥ 50 copias/ml en SINGLE y SPRING-2 y ≥ 200 copias/ml en FLAMINGO)^{22,32,34,35}, mientras que en otros estudios (p. ej., EVG/COBI, ≥ 400 copias/ml) se ha genotipado la segunda muestra de confirmación, no la inicial^{25,42}. De hecho, en los últimos estudios se realizó el genotipo de la primera muestra en un estudio *ad hoc*, observando que el número de mutaciones en la IN se reducía a la mitad (del 2,1 al 1,1%) mientras que las mutaciones frente a TDF/FTC (M184V/I es la primera que aparece) se reducían solo del 2,4 al 2%⁴⁵. Por otra parte, los genotipos a menudo no consiguen amplificar resultados válidos en sujetos con CV bajas en fracasos virológicos tan precoces.

La elevada barrera genética de DTG frente al desarrollo de resistencia se mantiene en sujetos con fracaso virológico pero *naïve* a INI. Ningún sujeto incluido en el estudio SAILING con estas características y tratado con DTG seleccionó resistencia fenotípica al fármaco. Solo 4/354 sujetos seleccionaron alguna mutación en la IN⁴⁶. Uno de ellos fue un error de inclusión en el estudio, ya que presentaba basalmente en la inclusión Q148H/G140S, que confería resistencia completa tanto a RAL como a DTG. Por tanto correspondía a un sujeto con fracaso a INI que se aleatorizó erróneamente en el estudio al incumplir las criterios de inclusión. En este sujeto, en el fracaso se seleccionaron las mutaciones E138T/A y T97A. Dos pacientes seleccionaron

R263K y 1 la mutación polimórfica C151I. Ninguna de las mutaciones de estos 3 sujetos indujo resistencia fenotípica a DTG. En este estudio, el 1% ($n = 4$) de sujetos con DTG seleccionó mutaciones de resistencia, frente al 5% ($n = 17$) con RAL (diferencia puntual: -3,7%; intervalo de confianza del 95%, -6,1 a -1,2), un *endpoint* predefinido. Asimismo, la resistencia frente a los ITIAN (el 1 frente al 3%; $p < 0,05$) fue también significativamente menor con DTG.

Finalmente, la eficacia de DTG en sujetos con fracaso a INI y resistencia en la IN se ha analizado en 3 ensayos clínicos. El estudio VIKING demostró mejor eficacia con una dosis de 50 mg 2 veces al día que con 50 mg 1 vez al día en su *endpoint* principal de respuesta virológica rápida⁴⁷. Cuatro de los 5 sujetos que fracasaron tenían basalmente Q148H asociada a otras mutaciones y en 3 de ellos el *fold change* basal a DTG era ligeramente superior a 6. En 3 sujetos en que se pudo analizar el *fold change* a día 11, este era > 10 (11-38). La mayoría de ellos recibía una pauta sin ningún otro fármaco activo. Estos datos dan pleno soporte clínico a la suspensión rápida del INI en sujetos en fracaso virológico, ya que el acúmulo de resistencia ocurre con rapidez.

El estudio VIKING-3 confirmó la elevada eficacia de DTG 50 mg 2 veces al día en sujetos multitratados con multiresistencia, incluyendo resistencia en la IN. Identificó como mejor predictor de respuesta (*endpoint* secundario) la presencia de cualquier mutación Q148X asociada a 1 o más mutaciones, en plena concordancia con los datos observados *in vitro* durante su desarrollo¹⁰. El número de sujetos con Q148X + 2 mutaciones fue de solo 21, pero solo el 24% de ellos consiguió CV < 50 copias/ml a 24 semanas, frente al 79% de aquellos sin Q148X⁴⁸⁻⁵⁰. De este modo, tomando como referencia los sujetos no portadores de Q148X, aquellos con Q148X + 1 mutación (G140A/C/S, E138A/K/T o L74I; $n = 36$) mostraron un riesgo relativo de conseguir CV < 50 copias/ml a 24 semanas de 0,31 (0,08-1,19; $p = 0,09$), y aquellos con Q148X + 2 mutaciones ($n = 21$) de 0,04 (0,01-0,20; $p < 0,001$)⁴⁸. A pesar del reducido número de sujetos, la concordancia entre la respuesta clínica y la $t_{1/2}$ disociativa del complejo IN-ADN en sujetos con estas mutaciones es completa.

Una vez seleccionada Q148X, el impacto sobre la respuesta posterior a DTG parece duradero. Así, 6 de 9 sujetos que presentaron fracaso virológico en el estudio VIKING-3, sin tener resistencias en el genotipo basal en la inclusión (solo con historia previa de fracaso a INI y un genotipo anterior), tenían archivada Q148X (5 de ellos Q148H), que reemergió en el fracaso⁵¹.

Financiación

Este trabajo se ha realizado en parte gracias al soporte de Gala contra la Sida – Barcelona 2013 y la Red de Investigación en SIDA, RD12/0017/0002, como parte del Plan Nacional R+D+I y cofinanciada por ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Conflicto de intereses

J.M. Llibre ha realizado labores de consultoría, presentaciones educativas o presentaciones en actividades esponsorizadas por Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb y Janssen-Cilag.

B. Clotet ha realizado labores de consultoría, presentaciones educativas o presentaciones en actividades esponsorizadas por Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, Abbot, Bristol-Myers Squibb y Janssen-Cilag.

Bibliografía

- Espeseth AS, Felock P, Wolfe A, Witmer M, Grobler J, Anthony N, et al. HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:11244-9.
- Hare S, Smith SJ, Metifiot M, Jaxa-Chamiec A, Pommier Y, Hughes SH, et al. Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). *Mol Pharmacol*. 2011;80:565-2.
- Hare S, Gupta SS, Valkov E, Engelman A, Cherepanov P. Retroviral intasome assembly and inhibition of DNA strand transfer. *Nature*. 2010;464:232-6.
- Johnson VA, Calvez V, Gunthard HF, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. *Top Antivir Med*. 2013;21:6-14.
- Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis*. 2010;50:872-81.
- Deforche K, Cozzi-Lepri A, Theys K, Clotet B, Camacho RJ, Kjaer J, et al. Modelled in vivo HIV fitness under drug selective pressure and estimated genetic barrier towards resistance are predictive for virological response. *Antivir Ther*. 2008;13:399-407.
- Beerenwinkel N, Daumer M, Sing T, Rahnenfuhrer J, Lengauer T, Selbig J, et al. Estimating HIV evolutionary pathways and the genetic barrier to drug resistance. *J Infect Dis*. 2005;191:1953-60.
- Llibre JM. First-line boosted protease inhibitor-based regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients—making a good thing better. *AIDS Rev*. 2009;11:215-22.
- Van LJ, 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.
- Hightower KE, Wang R, DeAndrea 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.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, Wakasa-Morimoto C, Brown KW, Ferris R, et al. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:813-21.
- 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.
- Hazuda DJ. HIV integrase as a target for antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7:383-9.
- Garrido C, Villacian J, Zahonero N, Pattery T, García F, Gutiérrez F, et al. Broad phenotypic cross-resistance to elvitegravir in HIV-infected patients failing on raltegravir-containing regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2873-8.
- Quashie PK, Mesplede T, Han YS, Oliveira M, Singhroy DN, Fujiwara T, et al. Characterization of the R263K mutation in HIV-1 integrase that confers low-level resistance to the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir. *J Virol*. 2012;86:2696-705.
- Oliveira M, Mesplede T, Quashie PK, Moisi D, Wainberg MA. Resistance mutations against dolutegravir in HIV integrase impair the emergence of resistance against reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*. 2014;28:813-9.
- Mesplede T, Quashie PK, Osman N, Han Y, Singhroy DN, Lie Y, et al. Viral fitness cost prevents HIV-1 from evading dolutegravir drug pressure. *Retrovirology*. 2013;10:22.
- Quashie PK, Mesplede T, Han YS, Veres T, Osman N, Hassounah S, et al. Biochemical analysis of the role of G118R-linked dolutegravir drug resistance substitutions in HIV-1 integrase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3580.
- Mesplede T, Osman N, Wares M, Quashie PK, Hassounah S, Anstett K, et al. Addition of E138K to R263K in HIV integrase increases resistance to dolutegravir, but fails to restore activity of the HIV integrase enzyme and viral replication capacity. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2733-40.
- Wainberg MA, Mesplede T, Raffi F. What if HIV were unable to develop resistance against a new therapeutic agent? *BMC Med*. 2013;11:249.
- Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:27-35.
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013;381:735-43.
- Raffi F, Babiker A, Richert L, Molina J, George E, Antinori A, et al. First-line raltegravir + darunavir/ritonavir is non-inferior to tenofovir/emtricitabine + DRV/r: The NEAT 001/ANRS 143 randomised trial. *CROI 2014, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, MA, USA. March 3 to March 6, 2014. # 84LB.
- Landovitz RJ, Ribaud H, Ofotokun I, Wang H, Baugh B, et al. Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/TDF: ACTG A5257. *CROI 2014, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, MA, USA. March 3 to March 6, 2014. # 85.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomised, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:483-6.
- Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:39-48.
- Elion R, Molina JM, Ramón Arribas LJ, Cooper D, Maggiolo F, Wilkins E, et al. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:494-7.
- Casadellà M, Van Ham P, Noguera-Julian M, Pou C, Struck D, Van Kessel A, et al. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. *CROI 2014, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, MA, USA. March 3 to March 6, 2014. # 580.
- Margot N, Martin R, Miller M, Callebaut C. Drug resistance mutations in treatment-naïve HIV-infected patients 2000-2013. *CROI 2014, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, MA, USA. March 3 to March 6, 2014. # 578.
- Martin L, Guillot V, Hueca N, Álvarez M, Peña A, Merida M, et al. Baseline resistance to integrase strand inhibitors in newly diagnosed patients in Spain. 11th European Meeting on HIV & Hepatitis. Rome. March 2013. Abstract p.15.
- Hurt CB, Sebastian J, Hicks CB, Eron JJ. Resistance to HIV integrase strand transfer inhibitors among clinical specimens in the United States, 2009-2012. *Clin Infect Dis*. 2014;58:423-31.
- Clotet B, Feinberg J, Van LJ, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383:2222-31.
- Gatell JM, Katlama C, Grinsztejn B, Eron JJ, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:456-63.
- Raffi F, Jaeger H, Quirós-Roldán E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:927-35.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369:1807-18.
- Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS*. 2013;27:1771-8.
- Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, Van de Castele T, Lavreys L, De Bethune MP, et al. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther*. 2011;16:99-108.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:323-32.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011;154:445-56.
- Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. NEAT001/ANRS143 Study Group. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;29:384:1942-51.
- Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS*. 2013;27:939-50.
- Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir

- disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:96-100.
43. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS.* 2014;28:989-97.
 44. Clotet B, Hill A, Van Delft Y, Gupta RK, Moecklinghoff C. Interpretation of resistance data from randomized trials of first-line antiretroviral treatment. *AIDS Rev.* 2012;14:247-55.
 45. White KL, Kulkarni R, Abram M, Rhee MS, Fordyce MW, Szwarcberg J, et al. Longitudinal resistance analyses of the phase 3 EVG/COBI/FTC/TDF Studies. 12th Europ Meeting on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiv Drug Resistance. Barcelona, Spain. March 26-28, 2014. # O_12.
 46. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013;382:700-8.
 47. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis.* 2013;207:740-8.
 48. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis.* 2014 ;210:354-62.
 49. Vavro C, Huang J, Avatapally C, Min S, Ait-Khaled M. Durable efficacy and limited integrase resistance in subjects receiving dolutegravir after failing a prior INI regimen: week 48 results from VIKING-3. 12th European Workshop on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. Barcelona, Spain. 26-28 March 2014. O_10.
 50. Vavro C, Huang J, Underwood M, Ait-Khaled M, Sievers J, Yeo J. Integrase genotypic and phenotypic predictors of antiviral response to dolutegravir in subjects with resistance to integrase inhibitors. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Res and Curative Strategies. Toronto, Canada. June 4-8, 2013. Abstract 29.
 51. Paredes R, Noguera-Julian M, Pou C, Horton J, Remlinger K, Vavro C. An analysis of minor variants in HIV-1 integrase for subjects with only historic evidence of integrase resistance enrolled in study ING112574 (VIKING-3). International Workshop on Antiviral Drug Resistance. Berlin, Germany. June 3-7, 2014. #15.
 52. Hightower KE, De Andra F, Wang R, Vavro C, Underwood M. Combinations of primary and secondary integrase in the VIKING pilot study: effects on and rationale for dolutegravir dissociation. International Workshop on HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. Sitges, Spain. 5-9 June, 2012.