

# Inhibidores de Transferencia de la Cadena de Integrasa: Bases para su uso en la práctica clínica

Sandra Gualtero<sup>1</sup>, Sandra Valderrama<sup>1,\*</sup>, Camilo Quiroga<sup>1</sup>, Javier Garzon<sup>1</sup>, Ellen Lowenstein<sup>1</sup>, Roberto Tamara<sup>1</sup>, Jose Camilo Álvarez<sup>1</sup>, Miguel Leonardo León Méndez<sup>1</sup>,

## Resumen

Los inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) son medicamentos cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear el proceso de integración del ADN proviral al ADN del hospedero mediante la unión al sitio catalítico de la integrasa viral y de esta manera evitar su replicación. Actualmente se cuenta con la aprobación INSTI de primera y segunda generación, presentan similitud en su mecanismo de acción, cambios en su estructura que modifican su barrera genética, pero mantienen su perfil de seguridad y efectividad. Desde su aprobación en el año 2007, se han llevado a cabo múltiples estudios clínicos cuyos resultados han permitido avanzar en el conocimiento de su efectividad en diferentes escenarios clínicos; (pacientes naïve, experimentados, esquemas de simplificación y profilaxis, así, como en el conocimiento de su perfil de mutaciones de resistencia).

En el presente artículo se hizo una revisión de los miembros de esta familia de antirretrovirales (ARV).

**Palabras clave:** inhibidores de integrasa, VIH, tratamiento, resistencia

## Integrase Strand Transfer Inhibitors: Bases for its use in the clinical practice

### Abstract:

Integrase strand transfer inhibitors (INSTI) are drugs whose mechanism of action consists of blocking the integration process of the proviral DNA to the host DNA by binding to the catalytic site of the viral integration and thus preventing its replication. Currently it has the approval of INSTI of first generation, two of second generation and in process of approval of a third of second generation. The two generations has similitude in its mechanisms of action, changes in its structures that modify its genetic barrier, but keeping his security and effectiveness profile. Since the approval of INSTI's in 2007 to date, multiple clinical studies have been carried out, whose results have allowed us to advance in the knowledge of their effectiveness in different clinical scenarios; (naive patients, experienced patients, simplification and prophylaxis schemes, as well as in the knowledge of their profile of resistance mutations). In the present article, we made a review of the members of this family of antiretrovirals (ARV).

**Keywords:** integrase inhibitors, antiretrovirals Integrase Inhibitors, HIV, Treatment Outcome, Drug Resistance

## Introducción

Los inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) para el tratamiento de la infección por VIH empezaron a ser utilizados en el año 2007. Estos medicamentos tienen un mecanismo de acción que bloquea el proceso de integración del ADN proviral al ADN del hospedero, existen INSTI de primera y segunda generación. Dada la amplia disponibilidad de información científica sobre su efectividad en diferentes escenarios clínicos decidimos realizar una revisión de los miembros de esta familia de antirretrovirales (ARV) para ofrecer una visión actualizada de cómo funcionan y que impacto tienen en el tratamiento de la infección por VIH.

## Estrategia de búsqueda y selección de la literatura

Se hizo una revisión narrativa basada en la experiencia de los autores y se obtuvo información a través de la búsqueda en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) usando los términos: <<integrase inhibitors>>, <<HIV>> sin restricción de tiempo ni lenguaje.

## Mecanismo de acción

El proceso de replicación del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es llevado a cabo por 3 enzimas virales: Transcriptasa reversa (TR), Proteasa (PR) e Integrasa (IN), siendo esta úl-

<sup>1</sup> Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sandra.valderrama@gmail.com](mailto:sandra.valderrama@gmail.com)

Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Kra 7 No. 40-62, BOGOTÁ, D.C., BOGOTÁ D. C. 110231 - Colombia

Recibido: 25/05/2018; Revisado: 25/08/2018; Aceptado: 29/08/2018

Cómo citar este artículo: S. Gualtero, et al. Inhibidores de Transferencia de la Cadena de Integrasa: Bases para su uso en la práctica clínica. Infectio 2019; 23(S1): 98-120

tima la que genera la inserción covalente del material genético viral (doble cadena de ADN que ha sido sintetizada a partir de una cadena de ARN viral, por medio de la enzima TR y es denominado cADN o ADN proviral) al genoma de la célula infectada posibilitando así, la transcripción del genoma viral y la producción de proteínas virales con formación de nuevos virus<sup>1</sup>.

La inserción del ADN proviral al genoma de la célula infectada se da mediante dos reacciones que difieren en espacialidad, temporalidad e incluso siendo energéticamente independientes<sup>1,2,3</sup>:

1. Procesamiento 3': Tiene lugar en el citoplasma de la célula infectada y consiste en la escisión endonucleolítica de los extremos 3' del ADN proviral generando la eliminación de un dinucleótido. El procesamiento 3' genera 3'-hidroxilos reactivos en ambos extremos del ADN viral. Luego la IN permanece unida con el DNA proviral formando el llamado complejo de preintegración (CPI) y tras la translocación nuclear del CPI, se da lugar a la segunda fase.
2. Integración Sensu Stricto o transferencia de la cadena de ADN proviral: Tiene lugar en el núcleo de la célula infectada, mediante una reacción de transesterificación. La IN se une al ADN del hospedero y corta cada hebra o cadena del ADN para exponer los grupos 5' fosfato que pueden unirse covalentemente a los grupos 3'-hidroxilo del ADN proviral generando un enlace fosfodiéster con el ADN de la célula infectada el cuál es covalente e irreversible. La Figura No 1 esquematiza el mecanismo de acción de la IN.

La IN esta codificada por el gen pol, tiene tres dominios estructurales y funcionales que incluyen el dominio N-terminal (NTD), el del núcleo catalítico (CCD) y el C-terminal (CTD). El CCD contiene tres aminoácidos muy conservados que es-

tructuraran la tríada catalítica los D64, D116 y E152 también conocido como centro catalítico DDE. Las acciones del centro catalítico de la IN requieren de la presencia del cofactor catiónico metálico, dentro de los que encuentra el  $Mn^{2+}$  o  $Mg^{2+}$ , siendo este último el de mayor relevancia in vivo<sup>3,4</sup>.

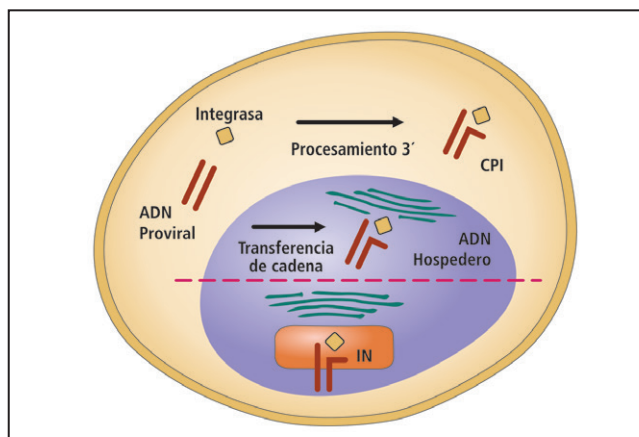
Las dos estrategias de acción del INSTI son, bloquear tanto el sitio activo de la enzima actuando ya sea sobre la enzima libre no ligada o sobre el complejo ADN proviral-IN conocido como CPI, en la fase de procesamiento 3' o en la fase de transferencia de la cadena de ADN proviral. Los INSTI disponibles actualmente bloquean la transferencia de la cadena de manera selectiva al unirse y bloquear el sitio catalítico de la IN en el CPI, evitando establecer el enlace fosfodiéster con el ADN de la célula infectada. Estos quelan los cationes divalentes ( $Mg^{+2}$ ) que actúan como cofactores dentro de DDE y al no poder realizar el proceso de transferencia de cadena contribuyen a la degradación enzimática intranuclear del ADN proviral no integrado y/o a la formación de ADN proviral circular no replicable<sup>1,3,4</sup>. ( Ver figura No. 1)

En el año 2007 se aprobó el primer INSTI bajo el nombre de Raltegravir. Actualmente la familia de este tipo de medicamentos se divide en dos generaciones; de primera generación: Raltegravir (RAL) y Elvitegravir (EVG) y de segunda generación Dolutegravir (DTG), Cabotegravir (CAB) y Bictegravir (BIC) que pese a compartir el mismo mecanismo de acción, presentan diferencias en su estructura que repercuten en la velocidad de disociación de la IN, lo que favorece en los últimos una mayor barrera genética.

## Farmacocinética

Existen diferencias en el tiempo de vida media de disociación entre el fármaco y el sitio activo de la enzima en los diferentes componentes de la familia de los INSTI, demostrándose en un modelo in vitro, un tiempo de disociación de mayor a menor de los INSTI de segunda generación en comparación con los de primera generación: DTG (71 horas), RAL (7.311 a 8.810 horas) y EVG (2.7 horas)<sup>5</sup>

En general son medicamentos que son rápidamente absorbidos logrando la  $TM_{ax}$  en cortos periodos de tiempo, son potentes, presentan una barrera genética que va de baja en los de primera generación hasta alta en los de segunda generación. El principal mecanismo de eliminación de los INSTI es la glucuronidación y no tienen efecto inhibitor ni inductor sobre las principales isoenzimas de citocromo P450 hepático por lo cual, presentan un perfil favorable de interacciones, excepto, EVG y BIC que son eliminados por las vías enzimáticas del Citocromo P450- CYP3A y glucuronidación a través de la UGT1A1. No requieren ajuste en deterioro de la función renal ni en enfermedad hepática leve a moderada. DTG y EVG/COBI disminuyen el aclaramiento de la creatinina. Tanto EVG como BIC por su presentación coformulada con Tenofovir presenta recomendaciones específicas frente a su uso en alteraciones de depuración de creatinina.



**Figura No 1.** Mecanismo de acción de los inhibidores de transferencia de la Integrasa (INSTI)

Existen dos reacciones en la que se involucra la enzima Integrasa (**rombo amarillo**). Primera, el Procesamiento 3' que toma lugar en el citoplasma, generando una escisión endonucleotídica en el extremo 3' del ADN proviral y constituyendo el CPI (**Complejo de Preintegración**). La segunda reacción toma lugar dentro núcleo y constituye el proceso de transferencia de cadena al genoma del hospedero. Cuando se ve expuesto al **IN (Inhibidor de Integrasa)** este último proceso no se logra, como se ilustra debajo de la línea punteada.

Su perfil farmacocinético favorable permite la administración una vez al día excepto la presentación de RAL 400mg que debe ser administrado cada 12 horas y la presentación inyectable de CAB que tiene una vida media prolongada para administración mensual, bimensual o trimestral.

En la Tabla No.1 se listan y comparan las principales características farmacocinéticas de los INSTI.

En la Tabla No.2 el uso de INSTI en poblaciones específicas.

## Resistencia

### RAL

Las mutaciones que confieren resistencia se encuentran próximas al centro catalítico de la enzima entre las posiciones 64 y 157. La triada del centro catalítico DDE es clave para su actividad enzimática<sup>26</sup>. En pacientes *naive* los cambios más frecuentemente observados en la IN de forma natural ocurren en posiciones descritas como mutaciones secundarias cuyo impacto en la susceptibilidad cuando se dan de forma aislada, parecen ser nulas o escasas<sup>26,27</sup>.

**Tabla No 1.** Farmacocinética de los INSTI

Primera generación			
RAL <sup>5,6,7</sup>	Dosis y Administración	Dosis (ISENTRESS / ISENTRESS HD)	400 mg - ISENTRESS dos veces al día o 1200 mg día (o 2 tabletas de 600 mg día- ISENTRESS HD) Al administrarse con Rifampicina 800mg dos veces al día
		Forma de Administración	Oral con o sin alimentos
		Absorción	T <sub>máx</sub> : 3 horas
	AUC: 14.3 umol/(l.h) (ISENTRESS)- 55.3 umol/(l.h) (ISENTRESS HD)		
	C <sub>máx</sub> : 4.2umol/l (ISENTRESS) - 15.7 (ISENTRESS HD)		
	C <sub>mín</sub> (uM): C12-142 (ISENTRESS) // C24 -107 (ISENTRESS HD)		
	Farmacocinética	Distribución	Volumen de Distribución aparente: No disponible Unión a proteínas plasmáticas: 83 % proteínas plasmáticas
		Metabolismo	Sustrato de: UGT1A1 (No del citocromo) No inhibidor o inductor relevante de: CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, ni de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A11, UGT2B7), ni el transporte mediado por glicoproteína -P
	Eliminación	Mediante la glucuronidación mediada por UGT1A1. Aproximadamente el 51% es excretado por la Heces y 32% por la orina	
		Semivida de Eliminación: 9 horas	
		Semivida de unión a Integrasa: 7,311 a 8,810 horas	
	DTG <sup>8,9,10,11,12,13,14</sup>	Dosis y Administración	Dosis (TIVICAY)
Dosis (TRIUMEQ)			Tableta coformulada (ABC 600 mg, DTG 50 mg, 3TC 300 mg)- Una tableta al día con o sin comidas
Forma de Administración			Oral con o sin alimentos. Con alimentos si resistencia a INSTI
Farmacocinética		Absorción	T <sub>máx</sub> :1,5 a 3 horas
			AUC (mcg*h/mL): 53,6 (50 mg día)// 75,1 (50 mg dos veces al día)
			C <sub>máx</sub> (mcg/mL): 3,67 (50 mg día)// 4,15 (50 mg dos veces al día)
			C <sub>mín</sub> (mcg/mL): 1,11 (50 mg día)// 2,12 (50 mg dos veces al día)
		Distribución	Volumen de Distribución aparente: 17,4 L
			Unión a proteínas plasmáticas: mayor de 98,9% proteínas plasmáticas ( albúmina y alfa 1 glucoproteína ácida)
		Metabolismo	Sustrato de: UGT1A1 (***) con poca contribución de la CYP3A No inhibidor o inductor relevante de: CYP450, UGT, Pgp, BCRP,OAT,MRP2, ni OCT1 Inhibidor del transportador renal OCT2.
		Eliminación	Mediante la glucuronidación mediada por UGT1A1. Aproximadamente el 64% es excretado por la Heces y 32% por la orina ( 19% glucorónido UGT1A1,8 oxidado CYP3A4, menor 1 %original)
Semivida de Eliminación: 14 horas			
Semivida de unión a Integrasa:71 horas			

Tabla No 1. Continuación

Segunda generación			
EVG/ COBI <sup>15,16,17,18,19</sup>	Dosis y Administración	Dosis (STRIBILD)	150 mg al día Presentación de comprimido con: 150mg EVG, 150mg COBI, 200 mg FTC y 300 mg TDF (STRIBILD)
		Dosis (GENVOYA)	Presentación de comprimido con: 150mg EVG, 150mg COBI, 200 mg FTC 10 mg TAF (GENVOYA)
		Forma de Administración	Oral con alimentos Se recomienda utilizar con una depuración de creatinina mayor a 70 ml por minuto
	Farmacocinética	Absorción	Tmáx: 4 horas ( EVG) 3 horas (COBI)
			AUC: 23.0 ± 7.5 ug*h*mL (EVG) 8.3 ± 3.8 ug*h*mL ( COBI)
			Cmáx: 1.7 ± 0.4 ug/ml (EVG); 1.1 ± 0.4 ug/ml(COBI)
			Cmin: No disponible
		Distribución	Volumen de Distribución aparente: No disponible Unión a proteínas plasmáticas: 98-99 % proteínas plasmáticas
		Metabolismo	Sustrato de: CYP3A hidroxilación (***)- Glucuronidación UGT1A1/ Es un inductor DÉBIL de CYP3A, pero sus efectos inductores son superados por las propiedades del inhibidor de proteasa administrado. No inhibidor o inductor relevante de: CYP1A2, CYP1A3, CYP2C9, CYP2C19,CYP2D6 o CYP2E1
	Eliminación	Excreción hepato biliar, Aproximadamente el 94.8% es excretado por la Heces y 6.7% por la orina	
		Semivida de Eliminación: 12.9 (EVG) 3.5 (COBI)	
		Semivida de unión a Integrasa: 2,7 horas	
	CAB <sup>20,21,22,23</sup>	Dosis y Administración	Dosis
Farmacocinética		Absorción	No disponible
		Distribución	Volumen de Distribución aparente: No se ha establecido
			Unión a proteínas plasmáticas: No disponible
		Metabolismo	Sustrato de: UGT1A1 y UGT1A9 No inhibidor o inductor relevante de:CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ni CYP2D6
Eliminación		Mediante la glucuronidación mediada por UGT1A1.	
		Semivida de Eliminación: Aproximadamente 29 días	
		Semivida de unión a Integrasa: No disponible	
BIC <sup>24,25</sup>	Dosis y Administración	Dosis (BIKTARVY)	BIKTARVY( Tabletas de 50 mg de BIC, 200 mg de FTC y 25 mg de TAF)
		Forma de Administración	Contraindicado la administración con rifampicina Con alimentos
	Farmacocinética	Absorción	Tmáx: 2-4 horas ( Con o sin alimentos)
			AUC: 1.24
			Cmáx ratio: 1.13
		Distribución	Volumen de Distribución aparente: No disponible
			Unión a proteínas plasmáticas: más del 99 % proteínas plasmáticas
		Metabolismo	Sustrato de: CYP3A y UGT1A1 No inhibidor o inductor relevante de: CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, ni de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A11, UGT2B7), ni el transporte mediado por glicoproteína -P
	Eliminación	Mediante la glucuronidación mediada por UGT1A1. Aproximadamente el 60.3% es excretado por la Heces y 35% por la orina	
		Semivida de Eliminación: 17,3 horas	
		Semivida de unión a Integrasa: No disponible	

**Tabla 2.** Uso de INSTI en poblaciones específicas

Medicamento	Disfunción Renal	Disfunción Hepática	Adulto Mayor	Embarazo
<b>RAL (ISENTRESS - ISENTRESS HD)<sup>7</sup></b>	No requiere de ajuste. No hay estudios disponibles en diálisis.	- No requiere de ajuste con disfunción hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B). - Dado que no se han realizado estudios con ISENTRESS HD no se recomienda	En los estudios clínicos para la aprobación no incluyeron una muestra significativa de mayores de 65 años, por lo tanto, su administración debe realizarse con precaución	No hay evidencia de teratogenicidad humana. Reporte de caso de transaminasas hepáticas elevadas uso al final del embarazo. Las tabletas masticables contienen fenilalanina.
<b>DTG (TIVICAY)<sup>13</sup></b>	- No requiere de ajuste en pacientes naïve o experimentados con disfunción renal leve moderada o severa. - Pacientes experimentados (con resistencia asociada a INSTI o sospecha clínica) con disfunción renal severa, debe administrarse con precaución dado que se disminuye la concentración del medicamento pudiendo resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia a INSTI u otro agente ARV coadministrado.	- No requiere de ajuste con disfunción hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B). - No se recomienda uso en Disfunción hepática severa	En los estudios clínicos para la aprobación no incluyeron una muestra significativa de mayores de 65 años, por lo tanto su administración debe realizarse con precaución	No hay evidencia de teratogenicidad en ratones, ratas o conejos. Los datos preliminares sugieren que no hay mayor riesgo de teratogenicidad en humanos.
<b>DTG /ABC /3TC (TRIUMEQ)<sup>14</sup></b>	No se recomienda su uso con depuración de creatinina menor de 50 mL por minuto, al ser una tableta combinada se recomienda ajuste a tabletas individuales (Reducir dosis de 3TC)	Se recomienda ajuste a tabletas individuales en caso de disfunción hepática (Reducir dosis de ABC)	En los estudios clínicos para la aprobación no incluyeron una muestra significativa de mayores de 65 años, por lo tanto su administración debe realizarse con precaución	No hay evidencia de teratogenicidad en ratones, ratas o conejos. Los datos preliminares sugieren que no hay mayor riesgo de teratogenicidad en humanos.
<b>EVG/COBI (STRIBILD, GENVOYA)<sup>18,19</sup></b>	No se recomienda uso con Depuración de creatinina menor de 70 mL/min - Se debe suspender con depuración de creatinina menor de 50mL por/min	- No requiere de ajuste con disfunción hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B). - No se recomienda uso en Disfunción hepática severa	En los estudios clínicos para la aprobación no incluyeron una muestra significativa de mayores de 65 años, por lo tanto su administración debe realizarse con precaución	La información es insuficiente para evaluar la teratogenicidad en humanos. No hay evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos. EVG/COBI no se recomienda para el uso inicial durante el embarazo. Para las mujeres que quedan embarazadas mientras toman EVG/COBI, considere cambiar a un régimen recomendado más efectivo. Si se continúa un régimen de EVG/COBI, la carga viral se debe monitorear con frecuencia, y TDM (si está disponible) puede ser útil.
<b>BIC/ FTC/TAF (BIKTARVY) (25)</b>	No se recomienda uso con depuración de creatinina menor de 30 mL por minutos (Estimada por Cockcroft - Gault)	- No requiere de ajuste con disfunción hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B). - No se recomienda uso en Disfunción hepática severa	No hay estudios disponibles	No hay estudios disponibles

Las mutaciones que se han descrito como causantes de pérdida de susceptibilidad al RAL se han recopilado de observaciones in vivo de los ensayos clínicos fase II y fase III, ensayos in vitro con mutaciones sitio dirigidas y en los programas de acceso extendido de RAL<sup>28</sup>.

La resistencia por mutaciones primarias al RAL se produce principalmente por 3 vías, N155, Q148 y Y143. Existe correlación entre hallazgos de estudios clínicos de fracaso virológico

y lo observado en estudios in vitro, en los cuales adicionalmente se han observado cambios de susceptibilidad esporádica a través de modificaciones en las posiciones T66 y E92<sup>28,29</sup>.

En un análisis de subgrupos de los estudios fase III BENCHMRK 1 y 2 se encontró que a las 48 semanas de tratamiento, la vía de resistencia predominante en los pacientes que hicieron rebote viral posterior a la semana 16 (definido como el incremento de un logaritmo o incremento de carga

viral > 400 copias/ml en dos muestras con una semana de diferencia, posterior a haber alcanzado una carga viral < 400 copias/ml) fue la N155 en el 43% de los pacientes, seguida de la vía Q148 en el 30% de los pacientes y de la Y143 en el 10% de los pacientes. Esta frecuencia se ha mantenido en los estudios posteriores de uso de RAL<sup>30</sup>. Se han descrito una serie de mutaciones secundarias que de manera aislada confieren un cambio limitado en la susceptibilidad de RAL pero que surgen ante la presencia previa de mutaciones primarias y en presencia de estas, incrementan el nivel de resistencia<sup>28</sup>.

La vía Y143 con las sustituciones más comunes 143C/R es específica de RAL y su impacto en susceptibilidad es variable dependiendo del cambio de aminoácidos específico involucrado y de la presencia de mutaciones secundarias. Es de resaltar la importancia de la combinación Y143C/R+T97A que reduce fuertemente la susceptibilidad a RAL entre 18 y 100 veces, debido a la capacidad de compensar los defectos de capacidad replicativa generados Y143C / R<sup>28,31</sup>.

Sustituciones en la posición Q148 se pueden presentar tempranamente en el tratamiento y de forma aislada, impactando de manera importante en el fitness viral (capacidad replicativa viral) por lo cual es rápidamente compensado con mutaciones secundarias de resistencia<sup>32</sup>.

En estudios in vitro con mutantes en la posición Q148 han demostrado un impacto sobre el fitness viral y cómo en presencia de exposición a RAL, se generan múltiples mutaciones secundarias en estos aislamientos<sup>28,25</sup>. Adicionalmente en los pacientes que desarrollan resistencia a RAL seleccionando cambios en la posición 148, se ha identificado un patrón de resistencia predominante: Q148H + G140S. Los mayores grados de resistencia a RAL se producen cuando cambios en la posición 148 están acompañados por mutaciones secundarias de la posición 140 (Q148H+G140S, Q148K+E138A/T+G140A, Q148R+G140S), alcanzando incrementos de la concentración inhibitoria del 50% de hasta 500 veces, esto, por la capacidad efectiva de las mutaciones en la posición G140 para compensar los defectos de capacidad replicativa generados por Q148H lo cual deriva en una ventaja competitiva y genera mayor grado de resistencia que el ocasionado por los cambios asociados a N155 y Y143<sup>26,27,28</sup>.

La vía N155H parece tener un efecto menos nocivo en términos de la replicación viral y como tal en su mayoría solo se transporta juntamente con una o infrecuentemente dos sustituciones secundarias adicionales. Estas mutaciones secundarias son, por ejemplo, L74M, E92Q, T97A, Y143H, G163K/R, V151I y D232N sin definir un patrón predominante. Las mutaciones en la posición 155 a menudo se seleccionan tempranamente durante la terapia y luego se reemplazan gradualmente por cambios en la posición Y143 o Q148. Esto puede deberse a niveles más altos de resistencia conferidos por las vías 143/148 en comparación con N155H. En menor frecuencia se ha descrito in vitro y en pacientes naive (<1%) la presencia de las sustituciones N155S / T que reducen la susceptibilidad a RAL y EVG, lo que probablemente implica mejor transmisibilidad que los virus mutantes N155H<sup>26,28</sup>.

## EVG

Las mutaciones primarias de resistencia para EVG identificadas en estudios clínicos y in vitro pueden afectar seis posiciones de la IN y corresponden a las sustituciones: T66I / A / K, E92Q / G, T97A, S147G, Q148R / H / K y N155H. La sustitución E92Q es la más frecuente y confiere un incremento en el *fold change* > 20.

RAL y EVG comparten las vías de resistencia Q148 y N155H y las mutaciones T66K y E92Q, los patrones de mutaciones Q148H/R/K+G140S/C ocasiona mayor grado de resistencia a EVG. El patrón E92Q+N155H muestra una resistencia elevada para EVG y RAL<sup>28</sup>.

Otras vías de resistencia como la T66I/A, E92G, T97A, and S147G son predominantemente seleccionadas por EVG y mantiene la susceptibilidad a RAL. Los patrones E92Q+T66I, T66I+S147G y E138K+S147G+Q148R ocasionan mayor grado de resistencia a EVG. El patrón T66I+S147G produce resistencia exclusivamente a EVG. Las vías T66 y E92 se seleccionan tempranamente bajo presión de EVG y gradualmente se reemplazan por otras como Q148 o la N155H.

Para la vía S147G se ha encontrado una selección secundaria a EVG en cultivo de tejidos y en la clínica, sin embargo, solo confiere niveles moderados a altos de resistencia a INSTI cuando se combina con dos o más sustituciones de otras resistencias<sup>28</sup>.

Aunque algunos mutantes expuestos a EVG contienen cambios en la vía Y143 estos muestran niveles moderados de resistencia y solo en presencia de mutaciones secundarias<sup>28,33,34</sup>.

La experiencia clínica de selección de mutaciones en los fracasos a RAL o EVG confirma que los patrones de resistencia son similares y se superponen, de modo que cabe esperar resistencia cruzada<sup>35</sup>.

## DTG

Solo esporádicamente induce la aparición de mutaciones comunes a los inhibidores de primera generación (28). En un modelo in vitro se encontró la aparición de las mutaciones T124A, S153Y, T214/S153Y y L101Y/T214A/153Y tras 112 días de exposición a DTG (36). Sin embargo, tanto en estudios in vitro como in vivo se ha demostrado que la resistencia a DTG en pacientes que no han sido expuestos previamente a inhibidores de IN, se deriva principalmente de la aparición de la mutación R263K, la cual tiene varias particularidades, entre ellas, confiere muy baja resistencia a DTG (*fold change*:1.94-2.3), disminuye la capacidad replicativa del virus ya que reduce la actividad enzimática de la IN y con esto la capacidad de integrar su ADN en la célula hospedera<sup>37</sup>. En estudios in vitro la mutación E157Q en presencia de la mutación R263K es capaz de restaurar parcialmente la disminución de la actividad enzimática de la IN causada por esta última, actuando así como una posible mutación secundaria. La asociación R263K /E157Q incrementa la resistencia a DTG

en 10 veces en comparación con la resistencia dado por solo la mutación R263K. Sin embargo, hasta la fecha, el doble mutante E157Q-R263K no se ha descrito *in vivo*<sup>38,39</sup>.

La presencia de la mutación R263K es incompatible con varias de las mutaciones clásicas en la IN, específicamente, se demostró este efecto en las mutaciones G140S/Q148R, E92Q/N155H, G140S, Y143R y Q148R, mientras que la presencia de E92Q o N155H por separado sí son compatibles con la aparición de la misma<sup>38</sup>. En otro estudio se encontró que la presencia de R263K retrasa la aparición de mutaciones a RAL, sin embargo, con la presencia de R263K en asociación con H51Y o E138K se pierde este efecto inhibitorio. En contraste, con respecto a EVG aparecen más rápido las mutaciones de resistencia en presencia de R263K y E138K/R263K<sup>40</sup>. Se ha demostrado *in vitro* que la presencia de R263K, G118R y/o H51Y reducen la capacidad del VIH para seleccionar mutaciones de resistencia en la transcriptasa inversa, tanto para los análogos nucleósidos como para los no nucleósidos<sup>41</sup>.

En cultivos celulares con DTG la mutación R263K se ha encontrado frecuentemente asociada a H51Y, la cual por sí sola no tiene efecto en la susceptibilidad a este fármaco, sin embargo, la presencia de estas dos mutaciones juntas aumenta 8 veces la resistencia al mismo. La combinación de E138K y R263K también incrementa modestamente el nivel de resistencia con disminución de la actividad de la IN, ocasionando una disminución en su actividad con la presencia de la mutación G118R<sup>42,43</sup>.

Hasta la fecha un solo caso se ha reportado de potencial fracaso virológico en pacientes naïve en manejo con esquemas ARV que incluyan DTG en terapia combinada, lo cual puede ser explicado por el bajo efecto ejercido por las mutaciones seleccionadas por este y por el efecto antagónico con respecto a la aparición de mutaciones en la transcriptasa inversa, lo cual ha generado expectativa en cuanto al tratamiento del VIH a largo plazo con este medicamento. Sin embargo, se ha demostrado que los virus resistentes a DTG se transmiten de célula a célula y mantiene la capacidad de establecer reservorios y reactivarse<sup>44,45</sup>. Sin embargo en estudios de monoterapia con DTG sí se ha documentado falla virológica asociada a mutaciones de resistencia a través de diferentes vías (G118R, T97A, E92Q, Y143C, E138K, G140S, Q148X, N155H)<sup>45</sup>.

En pacientes previamente tratados con fracaso a INSTI de primera generación, la actividad de DTG dependerá de la vía de resistencia tomada por el virus. El mayor impacto en la actividad de DTG se presenta con la mutación Q148X en asociación con una o más mutaciones adicionales<sup>46</sup>. En pacientes que presentan fracaso virológico en tratamiento con RAL se han encontrado virus con resistencia a DTG en 13.9 a 35% de los pacientes, principalmente, por la presencia de Q148H/R/K en combinación con mutaciones adicionales, más frecuentemente G140S<sup>47,48</sup>. En uno de estos dos estudios mencionados describen que el fracaso virológico se presentó tras una media de 11 meses de uso de RAL (Intervalo de 6 a 22 meses)<sup>47</sup>. Por estas razones y teniendo en cuenta que la resistencia de

alto nivel a DTG requiere de la aparición de múltiples mutaciones a los INSTI de primera generación, la pronta modificación de un esquema en fracaso con estos ARV podría prevenir la acumulación de mutaciones adicionales con el fin de mantener la actividad de DTG.

### CAB

CAB es otro inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) de segunda generación el cual comparte propiedades estructurales con DTG y tiene el potencial de ser administrado por vía oral o como inyección intramuscular de larga acción. En un estudio de fase 2b se documentó la aparición de la mutación R269R/G en un paciente, la cual no disminuye la susceptibilidad a CAB y en otro paciente se encontró la mutación Q148R, la cual tiene el potencial de resistencia cruzada con los inhibidores de primera generación<sup>43</sup>.

En un estudio en modelo animal la combinación de mutaciones G140S/Q148H disminuyó la sensibilidad a CAB 16.8 veces<sup>49</sup>.

En un estudio de evaluación de la potencia antiviral en paneles de INSTI resistente bien caracterizado de mutaciones simples, dobles y triples identificados en los ensayos clínicos VI-KING encontraron actividad disminuida leve de CAB en mutantes dobles Y143R/Q148H E138A/ Q148R , E138K/Q148R y G140A/Q148R , mientras que las mutantes E138K/Q148K, G140A/Q148K, G140S/Q148K, G140C/Q148R y Q148R/N155H causaron grandes reducciones de susceptibilidad a CAB, al igual que las triples mutantes E138K/G140C/Q148R, L74M/G140A/Q148R, E138K/G140A/Q148K, T97A/G140S/Q148H, E138K/G140S/Q148H y G140S/Q148H/N155H<sup>50</sup>

### BIC

BIC es otro nuevo INSTI con mayor potencia en comparación con RAL, EVG y DTG. En un estudio *in vitro* se demostró disminución de la susceptibilidad tras la aparición de las mutaciones M50I/R263K<sup>44</sup>. Así mismo, en estudios *in vitro* se ha observado resistencia cruzada entre los INSTI, en aislamientos con una sola sustitución de resistencia a INSTI en E92Q, T97A, Y143C/R, Q148R y N155H se encontró susceptibilidad reducida a la mitad para BIC. Las sustituciones de G140A/C/S y Q148H/R/K usualmente asociadas a otras mutaciones adicionales como L74M, T97A o E138A/K, mostraron reducción de susceptibilidad a más de 2.5 veces a BIC. En virus mutantes dirigidos con G118R (sustitución emergente del tratamiento con DTG y RAL) y G118R +T97A existía una susceptibilidad reducida a BIC de 3,4 y 2,8 veces respectivamente. BIC demostró una actividad antiviral equivalente con reducciones de menos de 2 veces en la susceptibilidad frente a las variantes del VIH-1 que expresan sustituciones asociadas con la resistencia a NNRTI, NRTI e IP, en comparación con el virus de tipo salvaje.

Sin embargo, en los estudios clínicos en pacientes con falla virológica, no se documentaron sustituciones específicas de aminoácidos y no se pudo establecer una asociación con la resistencia genómica a BIC.<sup>51</sup>

La Tabla 3. Se Muestra el cambio en incremento de resistencia asociada a las principales mutaciones a RAL. EVG y DTG .

**Eficacia clínica**

**RAL**

En pacientes “naive” mayores de 18 años que iniciaron TARV el estudio STARTMRK comparó RAL 400mg cada 12h con efavirenz (EFV) 600mg cada 24 horas, ambos, en combinación con TDF/FTC, mostrando no inferioridad en respuesta virológica a las 48 y 96 semanas con adecuado perfil de seguridad<sup>55,56</sup>. En el seguimiento a 4 y 5 años, se evidencia superioridad a EFV que se mantiene independientemente de la carga viral o T CD4+ de inicio en los pacientes, adicionalmente con menos eventos adversos (EA) clínicos (52.0% vs 80.1%, P < 0.001), resaltando su menor presentación en efectos neuropsiquiátricos (39.1% vs 64.2%, P < 0.001). En este estudio 23 de 55 pacientes que presentaron fracaso virológico con RAL tuvieron un genotipo tipificable, donde 4 de los 23 pacientes presentaron las siguientes mutaciones respectivamente: Q148H + G140S, Q148R + G140S, Y143Y/H + L74L/M + E92Q +T97A, y Y143R)<sup>57,58</sup>.

El ACTG A5257(59) fue un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta que comparó tres esquemas: RAL, atazanavir/ritonavir (ATV/r), o darunavir/ritonavir (DRV/r), cada uno con TDF/

FTC. Este estudio incluyó pacientes “naive a la terapia” o que hubieran recibido 10 o menos días de terapia, carga viral > 1000 copias/ml de y sin mutaciones de resistencia a INTR (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa) o a IP (inhibidores de proteasa). En la semana 96, los tres esquemas tenían una eficacia virológica similar, pero RAL fue superior tanto a ATV/r como al DRV/r para el resultado combinado de eficacia virológica y tolerabilidad. Los participantes tuvieron más efectos gastrointestinales, mayor incremento en el nivel de los lípidos (LDL y triglicéridos) y una mayor disminución de la densidad mineral ósea en el brazo de inhibidores de la PR potenciados con ritonavir (IP/r). Por otro lado, RAL mostro mejor tolerancia en mujeres, comparado a DRV/r. Es importante anotar que la resistencia a los ARV en el momento del fracaso virológico fue rara, pero más frecuente en el brazo de RAL (3%) que en el de inhibidores de PR (1.5%)<sup>59</sup>.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, RAL 1200 mg una vez al día más TDF/FTC versus RAL 400 mg dos veces al día más TDF/FTC a las 96 semanas lograron la supresión del ARN del VIH (81.5% en el grupo de una vez al día frente a 80.1% en el grupo de dos veces al día), las respuestas fueron similares independientemente del nivel inicial de ARN del VIH o el recuento de T CD4+. La presentación de RAL de 600mg en el momento de esta revisión, no está disponible para Colombia<sup>60</sup>.

**Tabla No 3.** Mutaciones y cambios en resistencia RAL, EVG y DTG

Vía	Mutaciones	“Fold resistance”		
		RAL	EVG	DTG
<b>Y143C</b>	Y143C	<10	<2	<2
	Y143R	<50	<2	<2
	T97A/Y143C	>100	<2	<2
	T97A/Y143R	>100	<2	<2
	L74M/T97A/Y143G	<50	ND	<2
	L74M/T97A/E138A/Y143C	<20	ND	<2
<b>N155</b>	N155N	<50	50	<2
	E92Q/N155H	<100	>100	<10
	L74M/N155H	<50	<50	<2
<b>Q148</b>	Q148H	<20	<10	<2
	Q148K	<100	<100	<2
	Q148R	<50	<100	<2
	E138K/Q148H	<10	<20	<2
	E138K/Q148K	>100	>100	<10
	E138K/Q148R	>100	>100	<10
	G140S/Q148H	>100	>100	<20
	G140S/Q148K	<10	<100	<2
	G140S/Q148R	>100	>100	<10
	E138A/G140S/Y143H/Q148H	>100	ND	<50
<b>R263</b>	R263K	<1	3	4
	R263K/H51Y	3-5	3	4-6
<b>G118</b>	G118R	10-17	>5	>8
	G118R/H51Y	ND	ND	ND
	G118R/E138K	4-20	4-5	8-13

Reproducida con previa autorización del autor Yingshan Han, Ph.D (54)



En pacientes experimentados, los estudios BENCHMRK 1<sup>61</sup> y BENCHMRK 2<sup>30</sup>, los cuales son ensayos clínicos en fase III, paralelos, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo, analizaron la eficacia y seguridad de RAL en el rescate de pacientes infectados por los VIH expuestos a múltiples fármacos ARV y en situación de fracaso virológico. Los criterios de inclusión fueron: carga viral > 1000 copias/ml y presencia de resistencia genotípica o fenotípica al menos a un fármaco de cada una de las 3 clases de ARV más utilizadas: ITRN, ITRNN e IP. El estudio BENCHMRK-1 se llevó a cabo en Europa, Asia y Perú (n = 352) y el estudio BENCHMRK-2 en Estados Unidos y Sudamérica (n = 351). Los pacientes recibieron otros ARV de acuerdo con los test de resistencia y del tratamiento recibido previamente. Se permitió el uso de DRV, enfuvirtide y tipranavir. Los pacientes incluidos tenían una edad media de 44 años, estaban en situación SIDA en el 89-94%, y habían recibido múltiples tratamientos (mediana 12 fármacos en 9.6 a 10.3 años). En el BENCHMRK-1 en el tratamiento optimizado se incluyó DRV en el 27% de los pacientes del brazo de RAL y en el 25% del grupo placebo y en el BENCHMRK-2 en el 45 y 50%, respectivamente. El grupo de RAL más la terapia optimizada demostró mayor supresión virológica que el comparador a las 48 y 96 semanas de seguimiento (Ver tabla 2). La eficacia de RAL se mantuvo independientemente de los valores basales de la carga viral y del recuento basal de linfocitos T CD4+ aunque se observaron mejores resultados en todos los brazos si la carga viral era < 100000 copias/ml, o bien, si T CD4+ > 50 células/ $\mu$ l<sup>62</sup>. La frecuencia de EA fue similar en los dos grupos, con la única diferencia en los valores de creatinfosfoquinasa en el grupo de tratamiento sin asociarse a miopatía clínica ni rabdomiólisis.

En cuanto la presencia de mutaciones a RAL a la semana 48, se observó que el 14 - 15% de los pacientes presentó fallo virológico y generalmente se asoció a 2 o más mutaciones de la IN identificándose Q148 H/K/R o N155h, más una o más mutaciones secundarias adicionales del tipo de L74I/M, E92Q, E138A/K, G140A/S o V151I. Los pacientes tratados con RAL y combinado con otros fármacos activos tuvieron menor probabilidad de presentar mutaciones de resistencia específicas de la IN.

### **EVG/COBI**

Estos INSTI se han estudiado en pacientes naive a tratamiento y como estrategias de simplificación de la terapia.

En el estudio "102"<sup>63</sup> se evaluó el uso de EVG/COBI/TDF/FTC vs TDF/FTC/EFV en pacientes naive a tratamiento sin resistencias previas. Muy pocos pacientes se encontraban en fase SIDA al ingreso (7% vs 8%). A la semana 48 el uso de esta generación de INSTI fue no inferior al uso de EFV. No hubo diferencias en cuanto a suspensión por toxicidad y en muy pocos casos se documentó falla virológica (4% vs 5%). En estos pacientes se documentaron mutaciones de resistencia a ITRN, ITRNN e INSTI.

En el estudio "103"<sup>64</sup> se evaluó el uso de EVG/COBI/TDF/FTC vs TDF/FTC + ATV/r. Las características demográficas fueron muy similares al estudio "102". También se documentó que el uso de esta generación de INSTI fue no inferior al uso de IP. Sin embargo, en el brazo de EVG/COBI/TDF/FTC, se logró una supresión virológica temprana (entre la semana 4 y la 16) en una mayor proporción de pacientes comparado con el brazo de TDF/FTC + ATV/r. La proporción de pacientes que presentaron falla virológica fue similar (3% vs 2%). En estos pacientes también se presentaron mutaciones de resistencia ITRN e INSTI más no al IP. Se presentaron más EA en el grupo de TDF/FTC + ATV/r (67.9% vs 16.2%) principalmente elevación de bilirrubinas, pero no se encontraron diferencias en suspensión por toxicidad.

En el estudio WAVES<sup>65</sup> se incluyeron únicamente mujeres naive a tratamiento y se evaluó la misma estrategia del estudio 103, considerándose que en estudios previos las mujeres se encontraban sub representadas. Se excluyeron mujeres embarazadas o en lactancia y pacientes con resistencias. Las características demográficas de las pacientes fueron muy similares a la de los estudios "102 y 103" incluyendo un bajo número de pacientes con SIDA (4 y 5% respectivamente). En este estudio se demostró una mayor eficacia virológica de EVG/COBI/TDF/FTC vs TDF/FTC + ATV/r. Estos hallazgos se mantuvieron independiente de la carga viral basal o T CD4+. También se documentó una tasa de respuesta virológica más rápida en el brazo de EVG/COBI/TDF/FTC ya que entre la semana 4 y 16 una mayor proporción de pacientes logro la supresión virológica. No se presentaron diferencias en la proporción de pacientes con falla virológica (9% vs 12%) y en estos pacientes solo se documentó resistencia en el 1% en el brazo de IP. Se encontró una mayor proporción de EA serios en el brazo de TDF/FTC + ATV/r (8% vs 10%) lo que llevo a una mayor suspensión de la terapia en este grupo. La mayoría de los eventos fueron rash, hiperbilirrubinemia e ictericia. Los autores discuten si la superioridad del INSTI deriva principalmente de la menor proporción de EA derivados de su uso.

Sax y colaboradores publicaron en 2015 los resultados de 2 estudios<sup>66</sup> en los que se evaluaron la eficacia y seguridad de EVG/COBI/TDF/FTC vs EVG/COBI/TAF/FTC. En estos estudios se incluyeron pacientes con características demográficas muy similares al resto de estudios citados previamente. Se encontró que la combinación que incluyo TAF fue no inferior a TDF en lograr la supresión virológica. Los pacientes que recibieron TAF presentaron menor elevación de creatinina, menor proteinuria y menor pérdida de la densidad mineral ósea.

EVG/COBI/TDF/FTC también se ha evaluado en 2 estudios como estrategia de simplificación del tratamiento antirretroviral.

En el estudio STRATEGY-NNRTI (67) se evaluó el cambio del tratamiento a EVG/COBI/TDF/FTC vs continuar un esquema basado en ITRNN. Se incluyeron pacientes con supresión virológica durante al menos 6 meses y ausencia de mutaciones de resistencia. Los pacientes incluidos en el estudio tenían un

conteo de T CD4+ relativamente alto (más de 500 células/ $\mu$ l T CD4+) y la mayoría recibía EFV (80% vs 74% respectivamente). A la semana 48 se documentó que la estrategia de cambio es no inferior a mantener el tratamiento previo. La frecuencia de EA, así como la proporción de pacientes que progresaron a falla virológica fue de 1% para ambos grupos.

En el estudio STRATEGY-PI<sup>68</sup> también se evaluó el cambio del esquema a EVG/COBI/TDF/FTC o continuar el esquema previo basado en IP. El diseño del estudio fue igual al STRATEGY-NNRTI. Las características demográficas también fueron similares a todos los estudios anteriores. A la semana 48 un mayor número de pacientes en el grupo de cambio a INSTI logro la supresión virológica logrando el criterio de superioridad. Solo 1% de los pacientes en ambos grupos progresaron a falla virológica. La frecuencia de EA fue similar al igual que las tasas de suspensión por toxicidad, sin embargo, se presentaron más EA graves en el grupo de IP (4% vs 8%). Los autores también discuten que la superioridad del INSTI probablemente esté relacionada con la menor proporción de EA, muy similar a estudios previamente mencionados.

### DTG

Este fármaco se ha desarrollado en 5 ensayos clínicos demostrando su eficacia en pacientes naive a tratamiento al igual que en pacientes experimentados con resistencia y como estrategia de cambio en pacientes virológicamente suprimidos.

El estudio SINGLE<sup>69</sup> incluyó pacientes naive a tratamiento sin mutaciones de resistencia en la evaluación inicial. Evaluó la eficacia de la combinación ABC/3TC/DTG vs TDF/FTC/EFV. Se documentó una mayor eficacia virológica en el grupo de DTG vs EFV logrando el criterio de superioridad. No se presentaron diferencias en la eficacia de acuerdo con la carga viral basal. Esta diferencia en la eficacia virológica estuvo principalmente determinada por mayores suspensiones por toxicidad en el brazo de EFV. Adicionalmente, se documentó un tiempo a la supresión virológica significativamente más corto en el brazo de DTG comparado con EFV (media de tiempo a carga viral <50 copias/ml 28 días vs 84 días  $P < 0.001$ ). De igual forma, la recuperación inmunológica fue discretamente mayor en el brazo de DTG.

En el estudio FLAMINGO<sup>70</sup> se incluyeron pacientes naive a tratamiento. Se aleatorizaron para recibir DTG o DRV/r 800 mg/100 mg asociado a ABC/3TC o TDF/FTC. La eficacia virológica fue mayor en el brazo de DTG vs DRV/r cumpliendo el criterio de superioridad. Esta diferencia en la eficacia fue mayor en el grupo de pacientes con carga viral > a 100000 copias/ml, independiente de la base de nucleósidos utilizados. Adicionalmente se documentó una supresión virológica más rápida en el brazo de DTG ya que a la semana 8, el 87% de los pacientes del brazo de DTG se encontraban suprimidos vs 31% del brazo de DRV/r. La recuperación inmunológica fue similar en ambos grupos, al igual que la proporción de pacientes que progresaron a falla virológica (2 pacientes en cada grupo). En ninguno de los 2 brazos se documentaron mutaciones de resistencia a ARV utilizados.

En el estudio SPRING-2 (71) se evaluó la combinación de DTG o RAL más TDF/FTC o ABC/3TC. A la semana 48 la eficacia virológica fue similar entre los grupos, logrando el criterio de no inferioridad de DTG vs RAL, sin embargo, en el grupo de pacientes con carga viral > 100000 copias/ml, DTG demostró superioridad a RAL. También se presentó una tendencia a una mejor respuesta virológica en pacientes con T CD4+ < 200 células/ $\mu$ l (71% vs 56%). La proporción de pacientes con falla virológica a la semana 48 fue similar entre los 2 brazos (5% vs 7%). En el brazo de DTG no se documentaron mutaciones de resistencia a los medicamentos utilizados mientras que en el brazo de RAL un solo paciente presentó mutaciones de resistencia a INSTI y 4 pacientes presentaron mutaciones de resistencia a la base de nucleósidos. La suspensión por toxicidad fue similar en ambos grupos.

En pacientes experimentados DTG se ha evaluado en 3 estudios: El estudio SAILING<sup>72</sup> incluyó pacientes con resistencia a 2 o más clases de medicamentos, pero que tenían uno o dos medicamentos activos como base del esquema de rescate. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir RAL o DTG asociado a una base optimizada. Se excluyeron pacientes con infecciones oportunistas activas. La media de T CD4+ en ambos grupos fue de 200 células/ $\mu$ l (93-366 células / $\mu$ l). El 49% tenía resistencia a 3 o más clases de medicamentos. Al ingreso al estudio el 79% de los pacientes no utilizaban DRV o lo utilizaban en presencia de mutaciones de resistencia a IP. A la semana 48 una mayor proporción de pacientes en el brazo de DTG logro la supresión virológica logrando el criterio de superioridad. En los pacientes en los que no se utilizó DRV/r o se utilizó en presencia de mutaciones de resistencia a IPs, la respuesta fue superior en el grupo de DTG (71% vs 62% diferencia ajustada 9.3% (1.6 -17.0). La superioridad de DTG se mantuvo independiente de la carga viral basal, T CD4+ o susceptibilidad de la base del esquema de tratamiento derivado del score fenotípico. Sin embargo, en el grupo de pacientes que recibieron DRV/r sin mutaciones de resistencia a IP, las tasas de respuesta fueron similares (69% vs 70% Diferencia ajustada -0.7% (-15.4 -14.1).

La falla virológica ocurrió de forma más frecuente en el grupo de RAL (12% vs 6%), documentándose una mayor aparición de mutaciones de resistencia a la IN en el grupo de RAL vs DTG (5% vs 1% diferencia ajustada -3.7%, 95% CI -6.1 a -1.2,  $p = 0.003$ ). En el 42% de los pacientes en falla virológica pertenecientes al grupo de RAL se documentó resistencia genotípica a este medicamento, pero con una escasa resistencia cruzada con DTG. En el grupo de DTG no se documentaron mutaciones de resistencia a la IN. Solo el 1% de los pacientes en falla virológica en el grupo de DTG presentó resistencia al resto del esquema de rescate comparado con 3% en el bazo de RAL.

En el estudio VIKING-3<sup>73</sup> se evaluó la eficacia de DTG en pacientes con resistencia a inhibidores de IN. Se incluyeron pacientes con resistencia a al menos 2 clases de medicamentos y resistencia a RAL o EVG, pero con al menos un medicamento activo en el nuevo esquema de rescate. La media de T

CD4+ fue 140 células/ $\mu$ l (40-330 células/ $\mu$ l). En cuanto a las resistencias basales, el 79%, 70% y 75% tenían virus con más de 2 mutaciones de resistencia a ITRN, más de 2 mutaciones de resistencia a IP y más de 1 mutación de resistencia a ITR-NN, respectivamente. Los esquemas de rescate optimizados fueron diversos, pero en el 65% se utilizó DRV/r y 60% utilizó TDF/FTC. El uso de DTG a dosis de 50 mg c/12 horas demostró una potente respuesta anti viral, logrando que el 54% de los pacientes logaran el control viral a la semana 4, 61% a la semana 8 y 69% a la semana 24. El factor más importante para una respuesta virológica no favorable (reducción de carga viral menor a 1 log<sub>10</sub> copias/ml) fue la presencia de la mutación Q148 + 2 o más mutaciones de resistencia a inhibidores de la IN (P < 0.001). La optimización de la base del régimen de rescate no mejoró la respuesta virológica. La media de recuperación de T CD4+ fue escasa pero solo 7% de los pacientes desarrollaron infecciones oportunistas categoría B o C del CDC durante el seguimiento.

En el estudio DAWNING<sup>74</sup>, se evaluó la eficacia de DTG + 2 ITRN vs LPV/r + 2 ITRN, en pacientes en falla virológica a un primer esquema basado en un ITRNN + 2 ITRN. De los pacientes incluidos, el 30% se encontraban en fase SIDA. El 48% y 53% de los pacientes respectivamente tenían T CD4+ < 200 células/ $\mu$ l. Los esquemas de rescate optimizados incluyeron principalmente AZT/3TC y TDF/FTC. Se documentó mayor respuesta virológica el brazo de DTG vs LPV/r logrando el criterio de superioridad. Estas diferencias se mantuvieron independientes del valor de carga viral basal, número de inhibidores nucleósidos activos (2 o menos) o recuento de T CD4+. En los pacientes que no lograron la supresión virológica no se documentaron mutaciones de resistencia en el brazo de DTG, mientras que en el brazo de LPV/r se documentaron mutaciones a ITRN en 3 pacientes.

DTG también se ha estudiado como estrategia de cambio de la terapia antirretroviral en pacientes virológicamente suprimidos para simplificar el esquema o reducir toxicidades.

En el estudio STRIIVING<sup>75</sup> se evaluó el cambio a una tableta coformulada de ABC/3TC/DTG (simplificación temprana) o continuar la terapia ARV actual por 24 semanas para posteriormente cambiar a la terapia coformulada (simplificación tardía). Se incluyeron pacientes con supresión virológica durante al menos 6 meses. Los esquemas ARV previos más frecuentemente utilizados estuvieron basados en ITRNN (31% en ambos grupos), INSTI (25% y 27% respectivamente) e IP (43% y 42% respectivamente). La base de ITRN más utilizada fue TDF/FTC (76% vs 79%). La media de tiempo de tratamiento antirretroviral fue prolongada (54 vs 52 meses respectivamente). A la semana 24, 85% de los pacientes en el brazo de simplificación temprana vs 88% de los pacientes del brazo de simplificación tardía, mantuvieron la supresión virológica logrando el criterio de no inferioridad. Estos hallazgos se mantuvieron a la semana 48 (83% vs 92%).

En el estudio NEAT 022<sup>76</sup> se evaluó el cambio de tratamiento antirretroviral a partir del uso de IP a DTG en pacientes con más de 50 años, con supresión virológica durante más de 6 meses y riesgo cardiovascular elevado (Framingham mayor a 10%). Se excluyeron pacientes con falla virológica previa. Se realizaron 2 brazos: Cambio inmediato a DTG vs cambio tardío posterior a la semana 48. La base de ITRN más frecuentemente utilizada fue TDF/FTC (64%) y ABC/3TC (31%). Los IPs más utilizados fueron DRV/r (51.2%) y ATV/r (36%). A la semana 48, la estrategia de cambio inmediato fue no inferior a continuar la misma terapia. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a suspensión por toxicidad o falta de eficacia virológica. En los pacientes que no lograron la supresión virológica no se documentaron mutaciones de resistencia en ninguno de los grupos.

Contrario a los estudios en terapia triple o biterapia, en los estudios en pacientes naive y de simplificación con DTG en monoterapia aunque reportan alta tasa de respuesta virológica, evidencian falla virológica a DTG con una elevada tasa de selección de resistencia a través de diferentes vías, que cuestiona su uso en monoterapia<sup>45</sup>.

### CAB

CAB en pacientes naive al tratamiento ARV ha sido evaluado en dos ensayos clínicos fase IIb, LATTE y LATTE-2. El estudio LATTE incorporó 243 pacientes con carga viral de VIH  $\geq$  1000 copias /mL y recuentos de T CD4+  $\geq$  200 células/ $\mu$ l; consistió en dos fases: una de inducción de 24 semanas y otra de mantenimiento hasta la semana 96. En la fase de inducción de manera aleatoria se asignó a recibir diferentes dosis oral de CAB diaria (10mg, 30mg o 60 mg) o EFV coformulados con dos ITRN y en la fase de mantenimiento los pacientes que lograron supresión virológica fueron asignados a recibir CAB más RPV oral 25 mg o EFV más ITRN, se logró supresión virológica en 86% y 76% de adultos a la semana 24 y 96 respectivamente, mostro no inferioridad con la coformulación ITRN+EFV, la emergencia de resistencia documentada en dos pacientes se presentó a dosis de CAB 10 mg. El medicamento fue bien tolerado, seis (3%) pacientes en los grupos de CAB se retiraron debido a eventos adversos emergentes en comparación con nueve (15%) en el grupo de efavirenz<sup>77</sup>.

El segundo estudio en pacientes naive fue el estudio LATTE-2, también fase IIb con una fase de inducción de 20 semanas con CAB 30mg oral más ABC/3TC 600/300mg día y una fase de mantenimiento de 32 semanas en pacientes que alcanzaron supresión virológica (<50 copias por mL) los cuales fueron aleatorizados (2:2:1) a recibir Cabotegravir inyección intramuscular de larga acción (CAB LA) 400mg más rilpivirine inyección intramuscular de larga acción (RPV LA) 600mg en intervalos de 4 semanas o a intervalos de 8 semanas CAB LA 600mg más RPV LA 900mg o continuar tratamiento oral con CAB más ABC/3TC. A las 32 semanas se alcanzó supresión virológica en 94%, 95% y 91% respectivamente y a la semana 96 se alcanzó supresión virológica en el 87, 94 y 84% respectivamente. En dos pacientes asignados en la fase de manteni-

miento a 8 semanas se documentaron mutaciones, en uno la presencia R269R/G que no disminuye susceptibilidad a CAB y en el segundo las mutaciones K103N, E138G, and K238T con resistencia a ITRNN EFV, RPV y NVP y una mutación Q148R con resistencia a RAL, EVG y CAB. Los esquemas fueron bien tolerados, las reacciones adversas en el sitio de inyección fueron leves a moderadas y solo 2 pacientes suspendieron por esta causa (< a 1%)<sup>52</sup>.

Actualmente está en desarrollo dos estudios fase III, el estudio FLAIR en pacientes naive para fase de mantenimiento con CAB LA más RPV LA de administración cada 4 semanas posterior a etapa de inducción con régimen oral que contiene DTG (78) y el estudio ATLAS en pacientes con tratamiento ARV con supresión virológica y switching también en fase de mantenimiento con CAB LA más RPV LA administrada cada 4 semanas<sup>79</sup>.

CAB también se evaluó en un estudio de profilaxis pre exposición (PrEP por sus siglas en inglés), el estudio ÉCLAIR multicentrico doble ciego fase IIa en hombres sanos adultos 83% hombres que tenían sexo con hombres (HSH), al momento del ingreso al estudio considerados no en alto riesgo de adquirir VIH-1, fueron asignados aleatoriamente (5: 1) a recibir CAB oral 30mg o placebo durante 4 semanas, seguido de una semana de seguimiento para evaluar seguridad y posteriormente administración de tres inyecciones de CAB LA de 800 mg o placebo de solución salina cada 12 semanas. La media geométrica de concentraciones plasmáticas para las inyecciones uno, dos y tres indicaron una exposición inferior a la prevista. Dos (2%) HSH adquirieron infección por VIH-1, una en el grupo placebo durante la fase de inyección y una en el grupo de CAB LA 24 semanas después de la última inyección cuando la exposición a CAB LA estaba muy por debajo de la concentración inhibidora del 90%. Los eventos adversos que llevaron a la no aplicación de CAB LA se presentaron en el 7% de los pacientes, la intolerancia a la inyección en 4% de los pacientes. Los autores concluyen que pesar de la alta incidencia de reacciones transitorias, de sitio de inyección leves a moderadas, el CAB LA fue bien tolerado con un perfil de seguridad aceptable. Los datos farmacocinéticas de CAB LA 800 mg cada 12 semanas lo muestran como un régimen subóptimo y deben investigarse estrategias de dosificación alternativas<sup>80</sup>.

Actualmente se encuentra en desarrollo otro estudio para PrEP, el estudio HPTN 077; con una fase oral de CAB 30 mg o placebo día por 4 semanas y posterior fase inyectable en dos cohortes, Cohorte 1: CAB LA 800 mg o placebo cada 12 semanas por 3 ciclos y Cohorte 2: CAB LA 600 mg o placebo cada 8 semanas por 5 ciclos<sup>81</sup>.

### **BIC**

BIC en pacientes naive al tratamiento ARV ha sido evaluado en dos ensayos clínicos, en el primero coformulado con TAF a las 48 semanas logro supresión virológica en 92% de adultos y mostro no inferioridad con la coformulación DTG/ABC/3TC

con no emergencia de resistencia al tratamiento. El medicamento fue bien tolerado, especialmente a nivel gastrointestinal presentando menores eventos de nauseas comparado a DTG/ABC/3TC (5% vs 17%;  $p < 0.0001$ ) (82). El segundo estudio comparó el medicamento con DTG coformulado con TAF/FTC, los hallazgos son similares al mostrar no inferioridad. No existió emergencia de resistencia durante el tratamiento en ninguno de los brazos del estudio y los EA relacionados al esquema con BIC fueron menores (18% vs 26%,  $p = 0.022$ ) sin diferencia entre ambos brazos<sup>83</sup>.

En la Tabla 4 se resumen los estudios fase III de INSTI en pacientes naive, estudios de simplificación y en pacientes experimentados.

### **Eventos adversos (EA)**

#### **RAL**

En el estudio STARTMRK<sup>55,56,57</sup> significativamente ocurrieron menos EA clínicos relacionados con RAL;  $n = 124$  (44.1%) respecto a aquellos con EFV;  $n = 217$  (77.0%);  $p < 0.0001$ ; en cuanto a interrupción de la terapia la diferencia fue de 2.6 vs 6% debido a EA en el grupo RAL en comparación con EFV respectivamente. La neurotoxicidad como cefalea, mareos y trastornos del sueño se observó con mayor frecuencia en el grupo EFV que en el grupo RAL. Todos los EA relacionados con el sistema nervioso central (SNC) se clasificaron como leves en 46 de 74 (62%) en el grupo de RAL, mientras que 132 de 167 (79%) del grupo de EFV experimentaron síntomas neuropsiquiátricos.

RAL tuvo menos EA sobre los lípidos (Colesterol total, LDLc, HDLc y triglicéridos)<sup>57</sup>.

Estudio ACTG 52574. En general, 1, 16 y 5% suspendieron RAL, ATV/r y DRV/r respectivamente, por toxicidad en gran parte debido a ictericia clínica e hiperbilirrubinemia con ATV/r y síntomas gastrointestinales con ATV/r y DRV/r. Otras interrupciones se distribuyeron de manera similar en todos los brazos. La incidencia de interrupción debida a la tolerabilidad durante 96 semanas en el grupo ATV/r fue 13% (97.5% CI: 9.4-16.0) más alto que RAL y 9.2% (97.5% CI: 5.5-13.0) más alto que DRV/r. En general, el 49% de las interrupciones de la toxicidad ATV/r se atribuyeron a ictericia o hiperbilirrubinemia y el 26% a trastornos gastrointestinales. Los problemas gastrointestinales representaron el 44% de las interrupciones por toxicidad a DRV/r. RAL produjo el perfil de lípidos más favorable en comparación con los regímenes basados en ATV/r o DRV/r. Así mismo cada uno de los brazos de IP potenciados con RTV tuvo mayores aumentos en relación con el brazo RAL en colesterol total, triglicéridos, no HDL-C y LDL-C (todos  $p < 0.001$ ).

#### **EVG/COBI**

Estudio 102<sup>63</sup>. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por EA no difiere entre los dos grupos. A la semana 48, 3.7% de los pacientes en el grupo de EVG/COBI/FTC/TDF Vs 5.11% en el grupo de EFV/FTC/TDF suspendieron el tratamiento por EA. Los más frecuentes reportados fueron

**Tabla 4.** Resumen de estudios clínicos Fase III de eficacia de INSTI

Estudio	Comparación de medicamentos ARV	Número de pacientes	Respuesta virológica	Respuesta inmunológica	Superioridad	Suspensión por eventos adversos
<b>En pacientes naïve</b>						
STARTMRK	RAL 400mg c/12h vs EFV 600mg c/24h cada uno más TDF/FTC 300/200mg	566	48 sem: 86.1% vs 81.9%	189cel/μL vs 163cel/μL; P=0.0184	No inferioridad de RAL + TDF/FTC	3.2% vs 6%; P<0.159
		563	5 años: 71% vs 61%	374 cel/μL vs 312 cel/μL	Superioridad de RAL + TDF/FTC	5% vs 10%; P < 0.001)
ACTG A5257	RAL 400mg c/12h vs ATV/r 300/100mg vs DRV/r 800/100mg, cada uno más TDF/FTC 300/200mg	1809	96 sem: 9% vs 12.6% vs 14.9% (ND)	288 vs 280 vs 256 cel/μL	SI*	0.9% vs 13.9% vs 4.7%
ONCEMRK	RAL 1200mg QD vs RAL 400mg c/12h cada uno más TDF/FTC 300/200mg	802	96 sem: 81.5 vs 80.1	232 cel/μL vs 234 cel/μL	NO	1% vs 2%
Estudio 102	EVG/cobi/TDF/FTC vs TDF/FTC/EFV	700	48 sem: 87.6% vs 84.1%	239/μL vs 206/μL p=0.009	No inferioridad de ELV/cobi/TDF/FTC	4% vs 5%
Estudio 103	EVG/cobi/TDF/FTC vs TDF/FTC+ATV/r	708	48 sem: 89.5% vs 86.8%	207/μL vs 211/μL	No inferioridad de ELV/cobi/TDF/FTC	3.7% vs 5.1%
WAVES	EVG/cobi/TDF/FTC vs TDF/FTC+ATV/r en Mujeres	575	48 sem: 87% vs 81%	221/μL vs 212/μL	Superioridad de ELV/cobi/TDF/FTC	2% vs 7%
Sax y cols.	EVG/cobi/TDF/FTC vs EVG/cobi/TAF/FTC	1733	48 sem: 92% vs 90	230/μL vs 211/μL p=0.024	No inferioridad de ELV/cobi/TAF/FTC	0.8% vs 1.3%
SINGLE	ABC/3TC/DTG vs TDF/FTC/EFV	833	48 sem: 88% vs 81%	267/ μL vs 208/ μL P<0.001	Superioridad de ABC/3TC/DTG	2% vs 10%
FLAMINGO	DTG vs DRV/r	484	48 sem: 90% vs 83%	210/ μL vs 210/ μL	Superioridad de DTG	2% vs 4%
SPRING-2	DTG vs RAL	822	48 sem: 88% vs 85%	276/μL vs 264/ μL	No inferioridad de DTG	2% vs 2%
					Superioridad de DTG en cargas virales mayores a 100 000 copias/ml	
GS-US-380-1489	BIC/TAF/FTC vs ABC/3TC/DTG	631	48 sem: 92.4 vs 93%, p=0.78	233/μL vs 229/ μL(p=0.81)	No inferioridad de Bictegravir/TAF/FTC	0% vs 1%
GS-US-380-1490	BIC/TAF/FTC vs /DTG + TAF/FTC	657	48 sem: 89 vs 93%, p=0.12	180/μL vs 201/ μL(p=0.1)	No inferioridad de Bictegravir/TAF/FTC	2% vs <1%
<b>Estudios de simplificación</b>						
STRATEGY-NNRTI	Cambio a EVG/cobi/TDF/FTC vs Continuar ITRNN	439	93% vs 88%	Aumento de 56/μL vs 58/μL	No inferioridad de ELV/cobi/TDF/FTC	2% vs 1%
STRATEGY-PI	Cambio a EVG/cobi/TDF/FTC vs continuar IP/r	433	94% vs 87%	Aumento de 40/μL vs 32/μL	Superioridad de ELV/cobi/TDF/FTC	2% vs 3%
STRIVING	Cambio a ABC/3TC/DTG vs continuar TARV actual	533	83% vs 92%	Aumento de 48.5//μL vs 34/μL	No inferioridad de ABC/3TC/DTG	0% vs 2%
NEAT 022	Cambio a DTG vs continuar IP	415	93.1% vs 95.2%	NA	No inferioridad de DTG	3.4% vs 1.4%
<b>En pacientes experimentados</b>						
BENCHMRK-1 y 2	RAL 400mg c/12h + TO vs placebo + TO	703	48 sem: 62.1% vs 32.9% (P<0.001)	48 sem: 109 cel/mm <sup>3</sup> vs 45 cel/mm <sup>3</sup> , p < 0.001	SI	48 sem: 2.4% vs 3%
			96 semanas: 57% vs 26% (P<0.001)	96 sem: 129 cel/mm <sup>3</sup> vs 49 cel/mm <sup>3</sup> , p < 0.001	SI	
SAILING	DTG vs RAL + base optimizada en pacientes en falla virológica	715	71% vs 64%	162/μL vs 153/μL	Superioridad de DTG	3% vs 4%
VIKING-3	DTG 50 mg c/12 h + base optimizada en pacientes con resistencia a RAL o ELV	183	69%	61/ μL (20–130)	NA	3%
DAWNING	DTG vs LPV/r en pacientes en falla virológica a ITRNN	627	82% vs 69%	NA	Superioridad de DTG	2% vs 5%

\*Resultado combinado de respuesta virológica y tolerabilidad.

ND: no diferencia estadísticamente significativa

náuseas (más frecuentes con EVG/COBI/FTC/TDF que con EFV/FTC/TDF, 20,7% Vs 13,3%) y mareos (6,6 % Vs 24,4%); pesadillas, insomnio y rash fueron menos comunes. El porcentaje de interrupciones de fármacos relacionados con los EA permaneció similar entre los grupos (4,9 Vs 6,8%, respectivamente) hasta la semana 96. Además, las tasas de eventos neuropsiquiátricos y rash especificados previamente continuaron siendo más bajas en el grupo EVG/COBI/FTC/TDF (46.6 vs. 65.9%,  $p < 0.001$ , y 21.3 vs. 30.7%,  $p = 0.006$ ). En general, la interrupción del fármaco del estudio debido a eventos neuropsiquiátricos se produjo en el 0,9% de los pacientes que recibieron EVG/ COBI/FTC/TDF frente al 2,8% en el grupo EFV/FTC/TDF; la interrupción del fármaco debido a rash se produjo en 0 frente a 1,1%, respectivamente. La secreción tubular de creatinina relacionada con COBI en la semana 48 aumentó significativamente más en el grupo EVG/COBI/FTC/TDF que en el grupo EFV/FTC/TDF ( $p < 0,001$ ). Además, ningún paciente presentó hallazgos de laboratorio compatibles con tubulopatía proximal.

Finalmente, el tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF se asoció con incrementos medianos más pequeños en el colesterol total y LDL-C ( $p = 0,007$ ) y aumentos similares en los triglicéridos y la relación colesterol total a HDL-C.

Estudio 103<sup>64</sup>. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento por EA. Las náuseas (más comunes con EVG/COBI/FTC/TDF que con ATV/r + FTC/TDF) y los mareos fueron los EA más comunes. La concentración sérica de creatinina aumentó significativamente más en el grupo EVG/COBI/FTC/TDF que en el grupo ATV/r + FTC/TDF ( $p < 0,001$ ).

Hasta la semana 96, el 4.2% de los participantes suspendió el fármaco del estudio debido a EA en EVG/COBI/FTC/TDF vs 5.9% de los tratados con ATV/r + FTC/TDF. Las tasas de interrupción del fármaco del estudio debido a eventos renales permanecieron bajas y similares hasta la semana 96 (0,8 vs 0,6%). Ninguno de los sujetos tenía evidencia de tubulopatía proximal. Se informaron EA graves para un porcentaje ligeramente menor de sujetos en el grupo EVG/COBI/FTC/TDF (9.6%) que en el grupo ATV/r + FTC/TDF (14.1%). Las evaluaciones de laboratorio renal mostraron cambios consistentes con el efecto esperado de COBI sobre las tasas de filtración glomerular (eGFR), que se observaron desde la semana 2 - 4 y parecieron estabilizarse después de la semana 24 hasta la semana 96. Los aumentos medios de la creatinina sérica basal en la semana 96 fueron similares a aquellos en la semana 48.

Los EA graves (14.4 vs. 16.0%) y las tasas de EA que llevaron a la interrupción (5.9 vs. 8.5%) fueron similares para los dos grupos de pacientes. Las evaluaciones de laboratorio renal mostraron cambios consistentes con los efectos esperados de COBI sobre eGFR, que permanecieron estables durante la semana 144; la interrupción del fármaco debido a eventos renales se mantuvo baja y similar hasta la semana 144 (1.9 frente a 2.3%). No hubo casos de tubulopatía renal entre las personas que tomaron EVG/COBI/FTC/TDF, pero tres casos

entre las personas que tomaron ATV/r + FTC/TDF. Los aumentos medianos desde el inicio en la creatinina sérica a las 144 semanas fueron similares a la semana 96 en los dos grupos. A las 144 semanas, una menor proporción de personas asignadas al azar a EVG/COBI/FTC/TDF que a ATV/r + FTC/TDF tuvo diarrea (26.8 frente a 33.2%,  $p = 0.03$ ).

La disminución porcentual media desde el inicio en la densidad de masa corporal de la columna vertebral y la cadera fue de -1.43 frente a -3.68% y -3.77 frente a 2.83% en los dos brazos, respectivamente ( $p = 0.23$ ). Se produjeron fracturas en el 2,8% de los pacientes que recibieron EVG/COBI/FTC/TDF y en el 5,4% de los tratados con ATV/r + FTC/TDF ( $p = 0,13$ ). Todas las fracturas en el grupo EVG/COBI/FTC/TDF se relacionaron con el trauma.

Finalmente, no hubo diferencias significativas en el tratamiento desde el inicio hasta la semana 144 en el cambio de mediana de LDL en ayunas, HDL-C o colesterol total a la relación de HDL-C en ayunas entre los dos brazos.

### DTG

Estudio SINGLE<sup>69</sup>. La proporción de pacientes que suspendieron la terapia fue baja debido a los EA en el grupo de DTG/ABC/3TC respecto al grupo de TDF/FTC/EFV (2 Vs 10%); rash y eventos neuropsiquiátricos (incluyendo anomalías del sueño, ansiedad, mareos y somnolencia) fueron significativamente más comunes en el grupo de TDF/FTC/EFV.

Estudio FLAMINGO<sup>70</sup>. La discontinuación debida a EA o criterios de suspensión del tratamiento fue menos frecuente en el grupo de DTG (4 pacientes, 2%) que en el grupo de DRV/r (10 pacientes, 4%). Los EA más comúnmente reportados fueron diarrea (DTG 17% Vs DRV/r 29%), náuseas (16 vs 18%) y dolor de cabeza (15 vs 10%). Los pacientes que recibieron DTG tuvieron significativamente menores valores de lipoproteínas de baja densidad de grado 2 o superior (2 Vs 7%,  $p = 0,0001$ ).

Los aumentos en la creatinina sérica fueron evidentes en el grupo DTG en la semana 2, pero se mantuvieron estables en la semana 48. El cambio desde los valores iniciales varió de -24.8 a 48.6  $\mu\text{mol/l}$  para DTG y de -240.6 a 37.1  $\mu\text{mol/l}$  para DRV/r. Se observó un aumento de la creatinina sérica (no clínicamente significativo) en el 4% de los pacientes tratados con DTG después de dos semanas de tratamiento, el cual se mantuvo estable en las semanas siguientes. Ningún paciente en ninguno de los grupos suspendió el tratamiento debido a eventos renales durante el período de estudio.

Estudio SPRING-2<sup>71</sup>. La seguridad y la tolerabilidad de los dos medicamentos del estudio fueron similares durante las 96 semanas, con una incidencia comparable de EA y una baja tasa de interrupción del tratamiento (2% en cada grupo). Ningún participante que tomó DTG abandonó el estudio debido a los efectos secundarios, sin embargo, a tres pacientes que tomaban RAL les fue suspendido debido a estos.

Los efectos secundarios informados en el segundo año del estudio, generalmente de intensidad leve a moderada, fueron náuseas (15% en el grupo de DTG vs 14% en el grupo de RAL), cefalea (14 vs 13%), nasofaringitis (13 vs 14%) y diarrea (14 vs 13%). Pocos pacientes tenían EA graves relacionados con el fármaco (<1 frente a 1%) y pocos tenían EA que condujeran a la interrupción de la terapia (2% en cada grupo). Las tasas de efectos tóxicos de laboratorio graduales fueron similares en ambos brazos; entre las semanas 48 y 96, la incidencia de ALT > 3 veces el ULN fue baja en ambos grupos; solo dos pacientes adicionales (en el grupo RAL) suspendieron el tratamiento por toxicidad hepática. En general, el riesgo de lesión hepática inducida por fármacos durante 96 semanas fue similar para DTG y RAL.

### CAB

En el estudio LATTE<sup>77</sup> en general, los eventos adversos relacionados con el medicamento  $\geq$  grado 2 ocurrieron en 14% de los paciente con CAB oral y en el 19% con EFV. Los eventos adversos relacionados al medicamento  $\geq$  Grado 2 durante la fase de mantenimiento de 72 semanas fueron reportado en 4% para los paciente con CAB y 4% para los paciente con EFV. La cefalea fue el más común entre los grupos.

Los eventos adversos severos ocurrieron en 10% de los pacientes que recibían oral CAB y en 6% de los que recibían EFV. Ninguno de este tipo de eventos en los grupos de CAB fue relacionado con el medicamento, pero 1 evento si lo fue en el grupo de EFV.

De los participantes con CAB oral el 3% se retiraron del estudio por algún evento adverso en comparación a un 15% en el grupo de EFV, la mayoría de los retiros acontecieron previo a la fase de mantenimiento.

Las anomalías de laboratorio grado 3-4, fueron en la mayoría por elevación de CPK, ocurriendo en 26% de los participantes asignados a CAB oral, y en 37% de los asignados a EFV. La elevación en ALT (En cualquier grado) ocurrió en 20% de los pacientes con CAB y en 21% con EFV.

En el estudio LATTE-2 en un análisis de 96 semanas el EA más común fue el dolor en el sitio de inyección. Al excluir los efectos adversos en relación al sitio de inyección, en general los más frecuentes fueron nasofaringitis, diarrea, cefalea y siendo el más común las náuseas.

Durante la fase de mantenimiento, los eventos adversos severos ocurrieron en 10% del paciente para cada uno de los subgrupos de administración intramuscular y 13% de oral, de los cuales ninguno fue relacionado con el medicamento. Cuatro por ciento (n=11) de los participantes se retiraron del estudio por presentar eventos adversos. La posible lesión hepática inducida por medicamentos ocurrió en 2 participantes

que cumplían con los criterios para detener el tratamiento, y en ambos caso, las anomalías de laboratorio resolvieron posterior a suspender el medicamento<sup>52</sup>.

En el estudio ECLAIR<sup>80</sup>, el EA más frecuente se relacionó con dolor, edema y prurito en el sitio de inyección. En el grupo CAB 18 pacientes interrumpieron tratamiento (17%). Durante la fase oral, siete se retiraron por eventos adversos relacionados con CAB, entre los cuales se incluyen: 3 eventos de neutropenia, 3 de aumento de CPK y 1 por fatiga. En general, 62% de los participantes en placebo y 80% de los participantes en CAB experimentaron eventos adversos Grado 2-4.

### BIC

Estudio GS-US-380-1489<sup>82</sup> Ambos tratamientos fueron bien tolerados y la mayoría de los EA se informaron como de gravedad leve o moderada. Las náuseas se notificaron con menos frecuencia en los participantes del grupo de BIC/TAF/FTC que en los del grupo DTG/ABC/3TC ( $p < 0,0001$ ). Los EA que condujeron a la interrupción del estudio fueron poco frecuentes y ocurrieron en cuatro (1%) de los participantes en el grupo de DTG/ABC/3TC debido a náuseas y erupción generalizada (n = 1), trombocitopenia (n = 1), pancreatitis crónica y esteatorrea (n = 1) y depresión (n = 1), todas fueron consideradas por el investigador relacionadas con el medicamento del estudio. La diferencia entre los grupos se debió principalmente a las náuseas relacionadas con el fármaco (5% [n = 17] vs 17% [n = 55];  $p < 0,0001$ ). En general, el SNC y los EA psiquiátricos se distribuyeron por igual entre los grupos de tratamiento. Se informó insomnio en el 4% de los participantes en el grupo de BIC/TAF/FTC y en el 6% de los del grupo DTG/ABC/3TC. Ningún paciente murió durante el estudio. 46 (15%) participantes en cada grupo tenían una anomalía de laboratorio de grado 3 o 4. La incidencia y los tipos de anomalías fueron similares entre los grupos.

Se registraron cambios desde el inicio en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y de la cadera que fueron similares entre los pacientes en los grupos de BIC/TAF/FTC y DTG/ABC/3TC: los cambios porcentuales medios en la semana 48 fueron -0.78% (SD 2.22) vs -1.02% (2.31) en la cadera (diferencia de medias por mínimos cuadrados 0.238%, IC 95% -0.151 a 0.626;  $p = 0.23$ ) y -0.83% (3.19) vs -0.60% (3.10) en la columna lumbar (-0.235, -0.766 a 0.297;  $p = 0.39$ ).

No se informaron casos de tubulopatía proximal o síndrome de Fanconi en ninguno de los grupos y ningún participante abandonó debido a un evento renal adverso. Se observaron aumentos desde la línea de base en la creatinina sérica media y disminuciones en la eGFR en la semana 48 para ambos grupos. A las 48 semanas, los cambios porcentuales en proteinuria cuantitativa (proporción total de creatinina en orina y albúmina) y proteinuria tubular (proteína de unión al retinol y  $\beta$ 2-microglobulina a la proporción de creatinina en la orina) fueron similares y no difirieron significativamente entre los grupos.

Los cambios desde el inicio en las medidas de lípidos en ayunas fueron generalmente similares entre los grupos en la semana 48. Hubo una diferencia pequeña (-0.1), estadísticamente significativa ( $p = 0.0130$ ) en la relación colesterol total a HDL entre los grupos.

Estudio GS-US-380-1490 (84). Los EA que condujeron a suspender el estudio del fármaco fueron poco frecuentes y se presentaron en cinco (2%) de 320 participantes en el grupo de BIC y en uno (<1%) de 325 en el grupo de DTG. Ningún evento adverso individual que condujera a la interrupción del estudio del fármaco ocurrió en más de un participante. Los EA llevaron a cinco participantes en el grupo de BIC a suspender la medicación del estudio (paro cardíaco [ $n = 1$ ], paranoia [ $n = 1$ ], dolor en el pecho [ $n = 1$ ], distensión abdominal [ $n = 1$ ] y trastorno del sueño, dispepsia, dolor de cabeza por tensión, estado de ánimo deprimido e insomnio [ $n = 1$ ]); todos, excepto los eventos de paro cardíaco y paranoia, fueron considerados por los investigadores como relacionados con los medicamentos del estudio. Los EA que condujeron a la interrupción del fármaco en el grupo de DTG incluyeron eritema y prurito ( $n = 1$  tuvieron ambos eventos); ninguno de los eventos se consideró relacionado con los fármacos del estudio. Los participantes en el grupo de BIC tuvieron una incidencia menor de EA relacionados con el fármaco que aquellos en el grupo de DTG (57 [18%] de 320 versus 83 [26%] de 325,  $p = 0.022$ ). No se informaron EA relacionados con medicamentos de grado 2 o superior en > 2% de los participantes en ninguno de los grupos. Tres participantes murieron durante el estudio, uno en el grupo de BIC (paro cardíaco después de apendicitis y shock séptico) y dos en el grupo de DTG (uno por causas desconocidas y uno por sospecha de embolia pulmonar). Seis mujeres, tres en cada grupo, habían confirmado embarazos. Los medicamentos del estudio fueron interrumpidos o discontinuados por el investigador con la confirmación de cada embarazo. En el grupo de BIC, los embarazos dieron como resultado un aborto electivo ( $n = 1$ ), parto a término sin complicaciones ( $n = 1$ ) y resultado pendiente ( $n = 1$ ). En el grupo de DTG, los embarazos dieron como resultado un aborto espontáneo ( $n = 1$ ) y partos a término sin complicaciones ( $n = 2$ ).

Se informaron anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 para 52 (17%) de 314 participantes en el grupo de BIC y 43 (13%) de 325 en el grupo de DTG.

Se observaron aumentos medios en la creatinina sérica y disminuciones en eGFR en la semana 48 para ambos grupos. Se observaron disminuciones más pequeñas en la tasa de eGFR en el grupo de BIC que en el grupo de DTG de la semana 4 a la semana 48 ( $p = 0.0181$  en la semana 48). No hubo interrupciones debido a efectos adversos renales y ningún caso de tubulopatía renal reportada en ninguno de los grupos de estudio.

## Interacciones medicamentosas

La tabla No 5 proporciona información sobre interacciones farmacocinéticas conocidas o predichas entre los ARV de la familia de los INSTI: RAL, EVG, DTG y BIC y otras familias de medicamentos ARV u otros medicamentos en general. EVG siempre se coadministra con COBI y viene asociado a TDF/FTC o TAF/FTC y el BIC TAF/FTC. La magnitud y el significado de las interacciones medicamentosas son difíciles de predecir cuándo se prescriben concomitantemente varios medicamentos con rutas metabólicas competitivas. Para prescribir medicamentos hay que tener en cuenta si el paciente tiene un tratamiento no antirretroviral estable o por el contrario si al paciente que tiene un TAR estable se le va a adicionar medicamentos debido a otras patologías asociadas. Solo nos vamos a referir a las contraindicaciones absolutas. Para revisar las contraindicaciones relativas se puede investigar en:

- Drug Interactions Between Integrase Strand Transfer Inhibitors and Other Drugs Last Updated: October 17, 2017; Last Reviewed: October 17, 2017 table 18d. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/287/insti-drug-interactions>.
- HIV drug interactions: University of Liverpool: Feb 21, 2018 <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>. App: HIV iChart.
- App: Epocrates® an anthenahealth service. <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/513/cabotegravir/0/professional>

## Población pediátrica

Los INSTI aprobados en pediatría son RAL, DTG y EVG

RAL aprobado en niños y adolescentes mayores de 4 semanas de edad. El estudio IMPAACT P1066 (50), incluyó 122 pacientes, 96 niños experimentados entre 2 y 18 años y 26 entre 4 semanas y 2 años, con 79.1% y 87% de eficacia virológica (<400 copias a la semana 48) respectivamente<sup>85</sup>. IMPAACT P1010 está evaluando población neonatal.

DTG tiene aprobación desde el 2013 para uso en niños naive o experimentados con peso mayor a 30 kilos sin uso previo de INSTI. IMPAACT P1093<sup>86</sup> con población entre 4 semanas y 18 años, en la cohorte I 23 adolescentes entre 12 y 18 años y en la IIA 23 niños entre 6 a 12 años, demostró un perfil favorable de seguridad y eficacia virológica en semana 48 con carga viral <50 copias/ml en 61% y 74% respectivamente.

En 2015 EVG en coformulación fue aprobado para adolescentes > 12 años y > 35 kg con perfiles de seguridad similares a la población adulta. Recomendando el uso de la presentación farmacéutica de Genvoya- una tableta al día, para cualquier grado de maduración sexual; y de Stribild- una tableta al día. Para Tanner 4-5<sup>87</sup>.

La tabla No 6 resume la dosificación recomendada en pediatría para RAL y DTG



Tabla 5. Interacciones Medicamentosas

Medicamentos concomitantes Clase/Nombre	INSTI	Efectos sobre la concentración del INSTI o medicamento concomitante	Recomendaciones
<b>Antiácidos</b>			
<b>Hidróxido de Al-Mg Ca- contenido en antiácidos</b>	<b>RAL</b>	<b>Hidróxido de Al-Mg (antiácido):</b> La concentración plasmática mínima de RAL se disminuye de 49% a 63% CaCO <sub>3</sub> antiácido: RAL (400 mg BID) Concentración plasmática mínima de RAL se disminuye en un 32%	<b>No coadministrar antiácidos.</b> Se puede utilizar agentes reductores de ácido.  Con CaCO <sub>3</sub> antiácido: <b>RAL 1200 mg Una vez al día: No coadministrar</b> RAL 400 mg dos veces al día: No es necesario ajustar la dosis ni separarla.
	<b>EVG/COBI</b>	EVG: El área bajo la curva disminuye en 40% a 50% si se da simultáneamente con antiácidos. EVG: El Área bajo la curva disminuye del 15% al 20% si se suministra dos horas antes o después del antiácido. Con cuatro horas de intervalo permanece sin modificación.	Separar EVG/COBI/TDF/FTC y administrar antiácidos por lo menos dos horas después
	<b>BIC/FTC /TAF</b>	CaCO <sub>3</sub> antiácido disminuye la concentración plasmática de BIC en 43 % Cuando se coadministra en ayuno con un descenso del área bajo la curva del 79%. Con alimento el descenso de AUC es de 47%	Carbonato de Ca 1200 mg y BIC con comida no tiene modificación significativa del BIC  BIC debe ser administrado en ayuno dos horas antes de antiácidos que contengan Al, Mg o Ca. <b>No Coadministrar simultáneamente.</b>
<b>Anticoagulantes y antiplaquetarios</b>			
<b>Apixaban</b>	EVG/COBI	Se espera aumento en la concentración de Apixaban	<b>Coadministración no se recomienda.</b> Considerar alternativa de TAR (ej., un no boosteado INSTI) o Warfarina. Si se coadministra, es necesario reducir la dosis de Apixaban al 50% y monitorizar toxicidades de Apixaban.
<b>Betrixaban</b>	EVG/COBI	Se espera aumento en la concentración de <b>Betrixaban.</b>	<b>Coadministración no se recomienda</b> Considerar alternative TAR (TAR (ej., otro INSTI) o Warfarin.
<b>Dabigatran</b>	EVG/COBI	Se espera aumento en la concentración de Dabigatran. Se aumenta el área bajo la curva de Dabigatran 110%–127% con COBI 150 mg.	<b>Coadministración no se recomienda</b> Considerar alternativa del TAR (ej., otro INSTI) o Warfarin.
<b>Rivaroxaban</b>	EVG/COBI	Se espera aumento en la concentración de Rivaroxaban esperado.	<b>La coadministración no se recomienda.</b> Considerar un alternativo TAR (ej., un no booster INSTI) o Warfarin
<b>Ticagrelor</b>	EVG/COBI	Se espera aumento en la concentración de Ticagrelor	<b>Abolir uso concomitante.</b>
<b>Vorapaxar</b>	EVG/COBI	Se espera aumento en la concentración de Vorapaxar	<b>Abolir uso concomitante.</b>
<b>Anticonvulsivantes</b>			
<b>Carbamazepina</b>	RAL	Posible disminución de la concentración de RAL.	<b>Coadministración no recomendada</b>
	EVG/COBI	El área bajo la curva de Carbamazepine aumenta en un 43%. El área bajo la curva de EVG disminuye 69% y la concentración plasmática mínima disminuye alrededor del 99%. Se espera disminución de la concentración de COBI.	<b>Contraindicado.</b>
	BIC /FTC /TAF	Coadministración de Carbamazepina 200mg BID disminuye concentración de BIC  La concentración plasmática mínima de TAF disminuye en un 57% y el área bajo la curva disminuye en un 54%.	<b>Coadministración no recomendada.</b>
<b>Fenobarbital Fenitoína</b>	RAL	Posible disminución de la concentración de RAL	<b>Coadministración no recomendada.</b>
	EVG/COBI	Se espera disminución de la concentración de EVG/c.	<b>Contraindicado.</b>
	DTG	Posible disminución de la concentración de DTG.	<b>Coadministración no recomendada.</b>
<b>Oxcarbazepina</b>	BIC /FTC /TAF	Se espera disminución de la concentración de BIC/FTC/TAF.	<b>Coadministración no recomendada</b>

Tabla 5. Continuación

<b>Antidepresivos/antipsicóticos/ansiolíticos</b>			
<b>Lurasidona</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración de Lurasidona.	<b>Contraindicado.</b>
<b>Pimozida</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración de Pimozida.	<b>Contraindicado.</b>
<b>Hipoglicemiantes</b>			
<b>Dapagliflozina/ Saxagliptina</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración de Saxagliptina.	<b>No coadministrar.</b>
<b>Antimicrobianos</b>			
<b>Antimicobacteriales</b>			
<b>Rifabutina</b>	EVG/COBI	Rifabutin 150 mg Cada tercer día con EVG/c una diaria comparado a Rifabutina 300 mg una vez al día solo: El área bajo la curva de 25-O-desacetyl-rifabutina aumenta en un 625%. El área bajo la curva de EVG Disminuye en un 21%, y la concentración plasmática mínima disminuye en un 67%.	<b>No coadministrar.</b>
	BIC /FTC /TAF	La coadministración de Rifabutina 300 mg una vez al día y BIC 75 mg solo una vez al día Disminuye la concentración plasmática máxima de BIC en un 20% y el área bajo la curva en un 38% y la concentración plasmática mínima en un 56%. Además, la Rifabutina es un inductor de P-gp y disminuye la absorción del TDF	<b>No coadministrar.</b>
<b>Rifampicina</b>	RAL	RAL 400 mg: Disminuye el área bajo la curva de RAL en un 40%, y la concentración mínima en un 61% Rifampicina con RAL 800 mg BID Comparado con RAL 400 mg BID solo: El área bajo la curva de RAL aumenta en un 27%, y la concentración plasmática mínima disminuye en un 53%	<b>Dosis: RAL 800 mg BID, en lugar de 400 mg BID No coadministrar RAL 1200 mg una vez al día con Rifampicina.</b>
		Se espera una disminución significativa de la concentración plasmática de EVG/c	<b>Monitorear cercanamente la respuesta virológica y considerar el uso de Rifabutina.</b>
	EVG/COBI	Rifampicina con DTG 50 mg BID Comparado con DTG 50 mg BID solo: Disminuye el área bajo la curva de DTG en un 54%, y la concentración plasmática mínima disminuye en un 72%.	<b>Contraindicado. Medicamentos alternativos a Rifampicina deben ser usados en pacientes con sospecha o documentación de resistencias a INSTI-asociadas. Considerar usar Rifabutina.</b>
	DTG	Rifampicina con DTG 50 mg BID Comparado con DTG 50 mg Una vez al día: Disminuye el área bajo la curva de DTG en un 33%, y aumenta la concentración plasmática mínima en un 22%.	<b>Coadministrar con DTG 50mg dos veces al día</b>
		La coadministración de Rifampicina 600 mg una vez al día y BIC 75 mg solo una dosis disminuye el área bajo la curva de BIC 75% y y la concentración plasmática máxima en un 28%. Además, la Rifabutina es un inductor de P-gp y se espera disminuya la absorción del TAF	
	BIC/FTC/TAF	La administración incluso con doble dosis no mitiga el efecto de inducción , persistiendo una significativa disminuye del área bajo la curva de BIC.	<b>No coadministrar.</b>
CAB	Coadministración de RIF 600 mg + CAB 30 mg oral aumenta el aclaramiento 2.4 veces de CAB y disminuye AUC <sub>(0-∞)</sub> CAB en 59%	<b>No coadministrar en ninguna presentación CAB</b>	
<b>Rifapentina</b>	EVG/COBI	Se espera significativa disminución de la concentración de EVG y COBI.	<b>No coadministrar.</b>
	BIC /FTC /TAF	Rifabutina es un inductor de P-gp y se espera disminuya la absorción del TAF.	<b>No coadministrar.</b>

Tabla 5. Continuación

Medicamentos de cardiología			
<b>Dofetilide</b>	DTG	Se espera umento de la concentración de Dofetilide.	<b>Contraindicado.</b>
<b>Eplerenone</b>	EVG/c	Se espera aumento de la concentración de Eplerenone.	<b>Contraindicado.</b>
<b>Ranolazine</b>	EVG/c	Se espera aumento de la concentración de Ranolazine.	<b>Contraindicado.</b>
<b>Ivabradine</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración de Ivabradine.	<b>Contraindicado.</b>
Corticoides			
Budesonida Ciclesonida Fluticasona Mometasona (Inhalados o intranasal) <b>Betamethasona,</b> <b>Budesonida</b> Sistémicas	EVG/COBI	Posible aumento de glucocorticoides.	<b>No coadministrar</b> <b>A menos que se espere obtener potenciales beneficios de corticoides inhalados o intranasales que superen los riesgos del uso de corticoides sistémicos.</b>
<b>Betamethasona,</b> <b>Melprednisolona,</b> <b>Prednisolona,</b> <b>Triamcinolona</b> Inyección local, incluyendo intra-articular, epidural, o intra-orbital	EVG/COBI	Posible aumento de glucocorticoides.	<b>No coadministrar</b>
Hepatitis c antivirales de accion directa			
<b>Dasabuvir + Ombitasvir/ Paritaprevir/r</b>	EVG/COBI	No hay datos	<b>No coadministrar.</b>
<b>Elbasvir/ Grazoprevir</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración plasmática de Elbasvir, Grazoprevir.	<b>No coadministrar</b>
<b>Ledipasvir/ Sofosbuvir</b>	EVG/COBI/ TDF/FTC	Se espera aumento de la concentración plasmática de TDF y Ledipasvir	<b>No Coadministrar.</b>
PRODUCTOS HERBALES			
<b>Hierba de San Juan</b>	EVG/COBI	Posible disminución de la concentración plasmática de EVG/COBI.	<b>Contraindicado.</b>
	DTG	Posible disminución de la concentración plasmática de DTG.	<b>No coadministrar.</b>
	BIC /FTC /TAF	No ha sido estudiado se espera disminución de la concentración plasmática de BIC/FTC/ TAF.	<b>No coadministrar.</b>
Inhibidores de la hmg- coa reductasa			
<b>Lovastatina</b>	EVG/COBI	Se espera significativa disminución de la concentración plasmática de la Lovastatina.	<b>Contraindicado.</b>
<b>Simvastatin</b>	EVG/COBI	Se espera significativa disminución de la concentración plasmática de la Simvastatina.	<b>Contraindicado.</b>
Inhibidores de pdeg5			
<b>Avanafil</b>	EVG/COBI	No hay datos	<b>Coadministración no está recomendada</b>
<b>Sildenafil</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración plasmática de Sildenafil.	<b>Contraindicado</b>

Tabla 5. Continuación

Sedantes/hipnoticos			
<b>Midazolam, Triazolam Suvorexant</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración plasmática de Midazolam, Triazolam y Suvorexant.	<b>Contraindicado</b>
Otros medicamentos			
<b>Cisapride</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración plasmática de Cisapride.	<b>Contraindicado.</b>
<b>Colchicine</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración plasmática de Colchicine.	<b>No coadministrar en pacientes con daño hepático o renal.</b>
<b>Derivados del Ergot</b>	EVG/COBI	Se espera aumento de la concentración plasmática de Dihydroergotamine, Ergotamine, Methylergonovine esperado.	<b>Contraindicado.</b>
<b>Salmeterol</b>	EVG/COBI	Posible aumento de la concentración plasmática de Salmeterol.	<b>No coadministrar.</b>
Antiretrovirales			
<b>Lopinavir/r</b>	EVG /COBI	Similares efectos de COBI y Ritonavir en CYP3A.	<b>No coadministrar.</b>
	BIC /FTC /TAF	Baja calidad de la evidencia	<b>No coadministrar.</b>
<b>Atazanavir</b>	BIC /FTC /TAF	Baja calidad de la evidencia	<b>No coadministrar.</b>
<b>Efavirenz Nevirapina Etravirina Rilpivirina/FTC/TAF Rilpivirina/FTC/TDF</b>	EVG /COBI	Baja calidad de la evidencia	<b>No coadministrar.</b>
	BIC /FTC /TAF	Baja calidad de la evidencia El EFV, la Nevirapina y la Etravirina son inductores de la CYP3A4 y se espera disminuyan la concentración plasmática de BIC.	<b>No coadministrar</b> La Rilpivirina con TDF o TAF Pueden incrementar el riesgo de Nefrotoxicidad (Efecto aditivo) asociado a BIC/FTC/TAF.
<b>Abacavir Lamivudina AZT</b>	EVG /COBI	Bajo Nivel de evidencia.	<b>No coadministrar.</b>
	BIC /FTC /TAF		

**Acronimos:** Al = aluminio; TAR = Terapia antirretroviral; Ca = calcio; CaCO<sub>3</sub> = carbonato de calcio; CCB = Bloqueador de los canales del calcio; c = cobicistat; CYP = citocromo P; DTG = Dolutegravir; EVG = Elvitegravir;; FTC = Emtricitabina; ; INSTI = Inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa; Mg = magnesio; r = ritonavir; RAL = raltegravir; TDF = tenofovir disoproxil fumarato; TAF= tenofovir alafenamida; AZT= zidovudina.

Tabla No 6. Dosificación de RAL y DTG en población pediátrica (87,88)

Dosificación raltegravir (dos veces al día)			
PESO (kg)	DOSIS mg	DOSIS mg	DOSIS mg
	(ml de Suspensión)	(Tabletas masticables)	(Tableta recubierta)
3 a 4	20 (1 ml)		
4 a 6	30 (1.5 ml)		
6 a 8	40 (2 ml)		
8 a 11	60 (3 ml)		
11 a 14	80 (4 ml)	75 (3 x 25 mg)	
14 a 20	100 (5 ml)	100 (1 x 100mg)	
20 a 28		150 (1.5 x 100 mg)	
28 a 40		200 (2 x 100 mg)	
>40		300 (3 x 100 mg)	
>25 y adulto			400 mg

Dosificación dolutegravir		
PESO (kg)	DOSIS	FRECUENCIA (Veces al día)
30 – 40	35	Una vez
> 40 *	50	Una vez
> 40 †	50	Dos veces
> 40 ‡	50	Dos veces

\* Naive o experimentado/naive INSTI

† Naive o experimentado/naive INSTI en coadministración con:

Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir o rifampicina

‡ Experimentados INSTI con alguna resistencia asociada o sospecha de resistencia clínica

## Conclusion

La familia de los INSTI desde la aprobación de RAL en el 2007 ha demostrado eficacia terapéutica en diferentes escenarios incluyendo pacientes naïve, experimentados y simplificación, incrementando así el arsenal de tratamiento ARV que ha permitido convertir a la infección por VIH en crónica. Adicionalmente y gracias a sus características farmacológicas como son la facilidad de dosificación, la eficacia clínica, un adecuado perfil de seguridad, el bajo impacto metabólico, el bajo número de reacciones adversas graves, el bajo potencial de interacciones medicamentosa y la no necesidad de ajuste en deterioro de la función renal o hepática, aunque con las consideraciones necesarias en los INSTI potenciados y coformulados y el cambio de barrera genética entre los de primera y segunda generación; se han convertido en unos de los medicamentos de primera línea de tratamiento en las diferentes guías de manejo para los pacientes con infección por VIH. Continúa en exploración el potencial de INSTI inyectables de larga vida media con opción de aplicación mensual, bimestral o trimestral en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH.

## Abreviaturas

- Antirretroviral (TAR)
- Antiretroviral (ARV)
- Atazanavir/ritonavir (ATV/r)
- Bictegravir (BIC)
- Cabotegravir (CAB)
- Cabotegravir larga acción (CAB LA)
- Cobicistat (COBI)
- Complejo de preintegración (CPI)
- Darunavir/ritonavir (DRV/r)
- Dolutegravir (DTG)
- Dominio N-terminal (NTD)
- Dominio del núcleo catalítico (CCD)
- Dominio C-terminal (CTD)
- Elvitegravir (EVG)
- Elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI)
- Elvitegravir/cobicistat/ tenofovir disoproxil/ emtricitabina (EVG/cobi/TDF/FTC)
- Elvitegravir/ cobicistat/ tenofovir alafenamida fumarato/ emtricitabina (EVG/cobi/TAF/FTC)
- Efavirenz (EFV)
- Eventos adversos (EA)
- Glucuronosil transferasa uridina difosfato (UGT1A)
- Integrasa (IN)
- Inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI)
- Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)
- Inhibidores de proteasa (IP).
- Inhibidores de Transcriptasa reversa no nucleósido (ITR-NN)
- Proteasa (PR)
- Raltegravir (RAL)
- Rilpivirine (RPV)
- Rilpivirine de larga acción (RVP LA)
- Sistema nervioso central (SNC)
- Profilaxis preexposición (PrEP por sus siglas en inglés)
- Tasa de Filtración glomerular (eGFR)
- Tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC)
- Transcriptasa reversa (TR)
- Transportador OCT2 (Organic cationic transporte 2),
- Tríada catalítica los D64, D116 y E152: (centro catalítico DDE)
- Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

## Bibliografía

1. Neamati N, editor. HIV-1 integrase: mechanism and inhibitor design. Hoboken, NJ: Wiley; 2011.
2. Mouscadet J-F, Tchertanov L. Raltegravir: molecular basis of its mechanism of action. *Eur J Med Res.* 2009;14(3):5-16.
3. Hajimahdi Z, Zarghi A. Progress in HIV-1 integrase inhibitors: A review of their chemical structure diversity. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2016;15(4):595-628.
4. Hare S, Vos AM, Clayton RF, Thuring JW, Cummings MD, Cherepanov P. Molecular mechanisms of retroviral integrase inhibition and the evolution of viral resistance. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(46):20057-62.
5. Calcagno A, D'Avolio A, Bonora S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of raltegravir and experience from clinical trials in HIV-positive patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(7):1167-76.
6. Krishna R, Rizk ML, Larson P, Schulz V, Kesissoglou F, Pop R. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Once-Daily Formulations of Raltegravir. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(2):196-206.
7. Raltegravir FDA Label - Tablet (chewable), tablet (film coated), granule for oral suspension [Internet]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/420/raltegravir/13/professional>
8. Ribera E, Podzamczar D. Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:2-8.
9. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba ADM. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(11):981-94.
10. 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(3):1627-9.
11. 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(8):3536-46.
12. 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(1):29-35.
13. Dolutegravir FDA Label - Tablet (film coated) [Internet]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/509/dolutegravir/167/professional>
14. Triumeq FDA Label - Tablet, film coated [Internet]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/534/triumeq/169/professional>
15. Lampiris HW. Elvitegravir: a once-daily, boosted, HIV-1 integrase inhibitor. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(1):13-20.
16. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43(1):1-5.
17. German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single-tablet fixed-dose combination regimen for the treatment of HIV. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(3):323-9.
18. Stribild FDA Label - Tablet [Internet]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/507/stribild/165/professional>
19. Genvoya FDA Label - Tablet (film coated) [Internet]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/553/genvoya/189/professional>
20. Bowers GD, Culp A, Reese MJ, Tabolt G, Moss L, Piscitelli S, et al. Disposition and metabolism of cabotegravir: a comparison of biotransformation and excretion between different species and routes of administration in humans. *Xenobiotica.* 2016;46(2):147-62.
21. Spreen W, Williams P, Margolis D, Ford SL, Crauwels H, Lou Y, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability with repeat doses of GSK1265744 and rilpivirine (TMC278) long-acting nanosuspensions in healthy adults. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(5):487-492.

22. Ford SL, Sutton K, Lou Y, Zhang Z, Tenorio A, Trezza C, et al. Effect of rifampin on the single-dose pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):e00487-17.
23. Cabotegravir Clinical Trials, Side Effects [Internet]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/513/cabotegravir/0/patient>
24. Gallant J, Thompson M, DeJesus E, Vosskuhl G, Wei X, Zhang H, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75(1):61-6.
25. Biktarvy FDA Label - Tablet [Internet]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/589/biktarvy/203/professional>
26. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/ Aids. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(3):236-48.
27. Garrido C, de Mendoza C, Soriano V. Resistencia a los inhibidores de la integrasa. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:40-6.
28. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology* 2017; 14: 36.
29. Malet I, Delelis O, Valantin M-A, Montes B, Soulie C, Wirdein M, et al. Mutations Associated with Failure of Raltegravir Treatment Affect Integrase Sensitivity to the Inhibitor In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1351-8.
30. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(4):355-365.
31. Reigadas S, Masquelier B, Calmels C, Laguerre M, Lazaro E, Vandenhende M, et al. Structure-Analysis of the HIV-1 Integrase Y143C/R Raltegravir Resistance Mutation in Association with the Secondary Mutation T97A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3187-94
32. Hu Z, Kuritzkes DR. Effect of Raltegravir Resistance Mutations in HIV-1 Integrase on Viral Fitness: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55(2):148-55.
33. Abram ME, Hluchanich RM, Goodman DD, Andreatta KN, Margot NA, Ye L, et al. Impact of Primary Elvitegravir Resistance-Associated Mutations in HIV-1 Integrase on Drug Susceptibility and Viral Replication Fitness. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2654-63.
34. 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(3):423-31.
35. You J, Wang H, Huang X, Qin Z, Deng Z, Luo J, et al. Therapy-Emergent Drug Resistance to Integrase Strand Transfer Inhibitors in HIV-1 Patients: A Subgroup Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160087.
36. 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(2):813-21.
37. Quashie PK, Mesplede T, Han Y-S, 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(5):2696-705.
38. Anstett K, Fusco R, Cutillas V, Mesplède T, Wainberg MA. Dolutegravir-selected HIV-1 containing the N155H and R263K resistance substitutions does not acquire additional compensatory mutations under drug pressure that lead to higher-level resistance and increased replicative capacity. *J Virol.* 2015;89(20):10482-8.
39. Charpentier C, Descamps D. Resistance to HIV Integrase Inhibitors: About R263K and E157Q Mutations. *Viruses.* 2018;10(1):41
40. Oliveira M, Mesplède T, Moisi D, Ibanescu R-I, Brenner B, Wainberg MA. The dolutegravir R263K resistance mutation in HIV-1 integrase is incompatible with the emergence of resistance against raltegravir. *AIDS.* 2015;29(17):2255-60.
41. Oliveira M, Mesplède 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(6):813-9.
42. Charlotte Charpentier, Diane Descamps. Resistance to HIV Integrase Inhibitors: About R263K and E157Q Mutations. *Viruses.* 2018;10(1):41.
43. Quashie PK, Oliveira M, Veres T, Osman N, Han Y-S, Hassounah S, et al. Differential Effects of the G118R, H51Y, and E138K Resistance Substitutions in Different Subtypes of HIV Integrase. *J Virol.* 2015;89(6):3163-75.
44. Bastarache S, Mesplède T, Donahue D, Sloan R, Wainberg M. Fitness Impaired Drug Resistant HIV-1 Is Not Compromised in Cell-to-Cell Transmission or Establishment of and Reactivation from Latency. *Viruses.* 2014;6(12):3487-99.
45. Blanco J, Marcelin AG, Katlama C and Martinez E. Dolutegravir resistance mutations: lessons from monotherapy studies. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31(3):237-245.
46. 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(5):740-8.
47. Fourati S, Charpentier C, Amiel C, Morand-Joubert L, Reigadas S, Traub M-A, et al. Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(5):1507-12.
48. de Souza Cavalcanti J, Ferreira JL d. P, Guimaraes PM d. S, Vidal JE, Brigido LF d. M. High frequency of dolutegravir resistance in patients failing a raltegravir-containing salvage regimen. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(3):926-9.
49. Hassounah SA, Alikhani A, Oliveira M, Bharaj S, Ibanescu R-I, Osman N, et al. Antiviral Activity of Bictegravir and Cabotegravir against Integrase Inhibitor-Resistant HIV-1 and HIV-1. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2017;61(12): e01695-17
50. Smith SJ, Zhao XZ, Burke TR, Hughes SH. Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. *Retrovirology.* 2018;15(1):37.
51. Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2016; 60(12): 7086-7097.
52. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczak D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390(10101):1499-1510
53. Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(12):7086-7097
54. Wainberg M, Han Y. Will drug resistance against dolutegravir in initial therapy ever occur?. *Front Pharmacol.* 2015;6:90.
55. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, et al. Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(1):39-48.
56. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9692):796-806.
57. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1):77-85.
58. DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, Saag MS, Lazzarin A, Zhao J, et al. Efficacy of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/ Emtricitabine in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: Week-192 Overall and Subgroup Analyses From STARTMRK. *HIV Clin Trials.* 2012;13(4):228-32.
59. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and Tolerability of 3 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Sparing Antiretroviral Regimens for Treatment-Naïve Volunteers Infected With HIV-1: A Randomized, Controlled Equivalence Trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):461.
60. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina J-M, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2017;4(11):e486-94.
61. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(4):339-354.
62. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis.* 2010;50(4):605-612.
63. Sax PE, DeJesus E, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet.* 2012;379:2439-48.
64. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina J-M, Gathe J, Ramanathan S,

- et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9835):2429-38.
65. Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV*. 2016;3(9):e410-20.
  66. Sax PE, Wohl D, Yin M, Post F, DeJesus E, Saag M. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: Two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385:2606-15.
  67. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink H-J, Antela A, Domingo P, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):590-9.
  68. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):581-9.
  69. 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(19):1807-18.
  70. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383(9936):2222-31.
  71. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-935.
  72. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov, A, Brites C, Andrade-Villanueva J. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013;382:700-8.
  73. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. 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(3):354-62.
  74. Aboud M. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment. interim data from the DAWNING study, abstract #TUAB0105LB, presented at IAS Science; 2017.
  75. Trottier B, Lake JE, Logue K. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther*. 2017;22:295-305.
  76. Gatell J, Assoumou L, Moyle G. Switching from a boosted protease inhibitor (PI/r) based regimen to a dolutegravir regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk or age > 50 years is non-inferior and decreases lipids. Abstract TUAB0102. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), Paris; 2017.
  77. Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, Vente JD, Hagins DP, Eron JJ, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(10):1145-55.
  78. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants [Internet]. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services; Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/clinical-trials/details/NCT02938520>.
  79. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults [Internet]. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services; Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/clinical-trials/details/NCT02951052>.
  80. Markowitz M, Frank I, Grant RM, Mayer KH, Elion R, Goldstein D, et al. Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *The Lancet HIV*. 2017; 4(8):e331-e340.
  81. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of an Investigational, Injectable HIV Medicine (GSK1265744) in HIV-Uninfected Adults [Internet]. Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178800>.
  82. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-72.
  83. Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet HIV*. 2017;4(4):e154-60.
  84. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2073-82.
  85. Nachman S, Alvero C, Acosta EP, et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in Human Immunodeficiency Virus Type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(4):e76-83.
  86. Viani R, Alvero C, Fenton T, Acosta E, Hazra R, Townley E, et al. Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(11):1207-13.
  87. Elvitegravir Integrase Inhibitors Pediatric ARV [Internet]. AIDSinfo. 2018. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv/279/elvitegravir>.
  88. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Internet]. Aidsinfo.nih.gov. 2018. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.