



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO DE FIN DE GRADO

DOVATO, NUEVO FÁRMACO PARA EL

TRATAMIENTO DEL VIH

Autor: Serrano Salazar, Pablo

Tutor: González Matilla, Juan Francisco

Convocatoria: junio 2020

Índice

1. Resumen	3
1. Abstract	3
2. Introducción	4
2.1. Datos sobre el VIH	4
2.2. Ciclo del VIH	5
2.3. Tratamiento del VIH	5
2.4. Dovato	6
3. Objetivos	7
4. Material y métodos	8
5. Resultados y discusiones	8
5.1. Estudio del dolutegravir	8
5.1.1. Estudios de actividad. Relación estructura-actividad	8
5.1.2. Síntesis.....	10
5.2. Estudio de la lamivudina	12
5.2.1. Estudios de actividad. Relación estructura-actividad	12
5.2.2. Síntesis.....	14
5.3. Estudios clínicos	16
5.3.1. Ensayos GEMINI	16
5.3.2. Ensayos Tango	17
5.3.3. Efectos adversos.....	18
5.4. Comercialización	18
6. Conclusiones	19
7. Bibliografía	19

1. Resumen

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema en la actualidad que afecta a todo el mundo, especialmente a los países menos desarrollados, la mayoría de infectados se encuentran en África subsahariana, donde los métodos de prevención son escasos y el virus se transmite vía sexual. Este virus afecta a más 37 millones de personas en el mundo, y si no es tratado produce el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que tiene un desenlace fatal, por lo que es muy importante el tratamiento para mantener una buena calidad de vida.

Los tratamientos más habituales para el VIH son combinaciones de tres fármacos que actúan sobre las distintas dianas terapéuticas del virus, en este trabajo se han recogido y analizado artículos sobre el medicamento Dovato, una combinación de dos fármacos que actúan en dianas diferentes del virus.

Actualmente se ha podido demostrar que el régimen de tratamiento con la combinación de dos fármacos no es menos ventajoso que la combinación de tres, por tanto, puede emplearse en casos generales y conseguir la misma eficacia que en los tratamientos de tres fármacos, esto supone un avance ya que este tratamiento al presentar menos fármacos tendrá una serie de ventajas tanto económicas como para la salud. Lo que puede suponer una iniciativa para investigar más tratamientos contra el VIH con dos fármacos en lugar de tres y así conseguir tratamientos más accesibles a la población, especialmente en las zonas más desfavorecidas y así conseguir controlar este problema mundial.

1. Abstract

The human immunodeficiency virus (HIV) is a problem that affects everyone nowadays, especially in less developed countries, the majority of those infected are in sub-Saharan Africa, where prevention methods are scarce and the virus is sexually transmitted. This virus affects over 37 million people worldwide, and if left untreated it leads to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) with a fatal outcome, so treatment is very important to maintain a good quality of life.

The most common treatments for HIV are combinations of three drugs that act on the different therapeutic targets of the virus. In this work, articles have been collected and analyzed on the drug Dovato, a combination of two drugs that act on different targets of the virus.

It has now been demonstrated that the treatment regimen with the combination of two drugs is no less advantageous than the combination of three, therefore, it can be used in general cases and achieve the same effectiveness as in the treatment of three drugs. This represents an advance since this treatment, as it presents fewer drugs, will have a series of both economic and health advantages. This could mean an initiative to investigate more treatments against HIV with two drugs instead of three and thus achieve more accessible treatments for the population, especially in the most disadvantaged areas and thus manage to control this global problem.

2. Introducción

2.1. Datos sobre el VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia *Retroviridae*, género *Lentivirus*, se trata de un virus con ácido ribonucleico (ARN) monocatenario. (1)

Hay 2 tipos de VIH: VIH-1 que representa el 95% de las infecciones y es el más extendido por el mundo, originado a partir del virus de la inmunodeficiencia en simios, y VIH-2 que solamente representa el 5% de las infecciones, una zoonosis que afecta de forma casi exclusiva a África subsahariana. (1 y 2)

El VIH produce el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), una enfermedad crónica y que actualmente se considera una pandemia. El VIH afectaba a finales de 2016 a unos 36,7 millones de personas en el mundo, del total de afectados, dos tercios pertenecían a África subsahariana donde la principal vía de transmisión eran las relaciones sexuales heterosexuales. Con los años el número de casos nuevos ha ido disminuyendo ya que el mundo se ha concienciado del problema y se han adoptado medidas de precaución al respecto, pero sigue siendo un problema mundial. (1)

El virus afecta a las células del sistema inmunitario, en especial a los linfocitos T CD4+, pero también a macrófagos, células dendríticas, dañándolas y evitando el funcionamiento normal de estas, por tanto, si no se toman medidas se acaba generando una situación de inmunodeficiencia (SIDA). (1)

Las personas infectadas por VIH al principio suelen ser asintomáticas, se puede producir fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de garganta, sudoración nocturna, diarrea, parecido a una gripe. Todo esto puede ocasionar un retraso en el diagnóstico y sus posibilidades de transmisión son mayores ya que no se toman medidas porque no se conoce la existencia de la infección. El virus, si no se trata, va destruyendo los linfocitos CD4+, hasta un momento en el que los niveles son tan bajos que se produce la situación de inmunodeficiencia, en la cual aumenta la posibilidad de contraer un mayor número de infecciones tanto por patógeno exógenos como por patógenos endógenos que pueden ser fatales para la persona, siendo esto lo peligroso del SIDA. (1)

La transmisión desde el portador del virus a un huésped sano puede ser a través de la sangre, el semen, las secreciones vaginales o la leche materna y desde estos fluidos se disemina; también puede transmitirse de la madre al hijo durante el embarazo a través de la sangre. El virus no se puede transmitir por el sudor, la saliva o la orina, tampoco puede transmitirse con abrazos o besos, a través de mosquitos o mascotas, contacto con cosas tocadas previamente por un infectado incluyendo alimentos. Por tanto, los factores de riesgo son las relaciones sexuales sin protección, el consumo de drogas inyectadas con agujas o jeringas compartidas. (3)

Para diagnosticar el VIH existen pruebas que lo hacen muy rápido, estas pruebas detectan los anticuerpos generados por el sistema inmunitario contra el virus entre las semanas 3-4 tras la infección, ya que estos anticuerpos están presentes en el 100% de las personas infectadas, estas pruebas tienen una sensibilidad y especificidad del 99%. También existen autopruebas, pero estas no sirven para confirmar la infección, sino que debe ser confirmada por un sanitario, si da positivo, se repite la prueba para confirmar y asegurar el resultado. (4 y 5)

2.2. Ciclo del VIH

Una vez el virus accede al organismo, para que se produzca la infección, se necesita que la glicoproteína 120 (gp120) del virus reconozca el receptor CD4 presente en la membrana de linfocitos T CD4, macrófagos, células dendríticas, además también se precisa del reconocimiento de otros correceptores como CCR5 o CXCR4, una vez se ha producido el reconocimiento se produce la fusión de la envoltura viral con la membrana celular de la célula diana y se libera el material genético vírico en la célula. El virus tiene como material genético ARN y para su multiplicación necesita ADN, mediante la enzima transcriptasa inversa (TI), se transforma una cadena sencilla de ARN en una doble cadena de ADN, conocida como provirus. El provirus se dirige al núcleo de la célula donde por acción de la enzima integrasa se incorpora al ADN celular. La célula con ADN viral en su material genético comienza a producir largas cadenas proteicas que sirven para producir más copias del virus. Estas largas cadenas proteicas se cortan en cadenas proteicas más pequeñas, por acción de la enzima proteasa, que tienen diferentes funciones. Los nuevos virus salen de la célula infectada y se llevan la membrana celular y es lo que se conoce como envoltura del VIH que está compuesto por glicoproteínas que le sirven para acoplarse a los receptores CD4 y a los correceptores. (Figura 1, ciclo del VIH) (6)

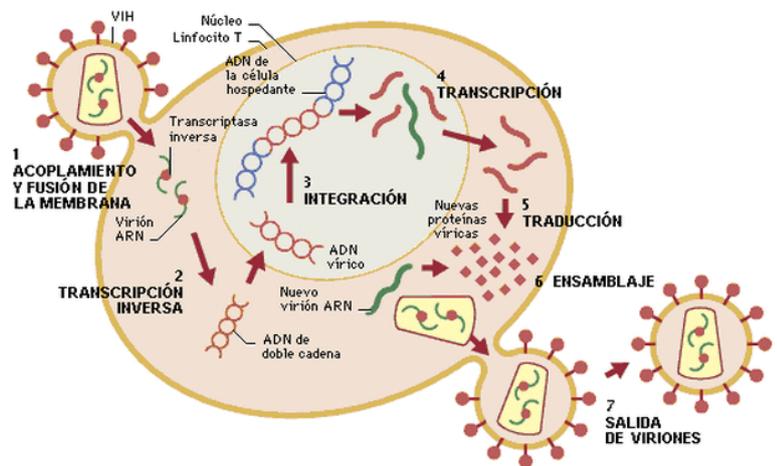


Figura 1. Ciclo del VIH

2.3. Tratamiento del VIH

El tratamiento no cura la infección, sino que la cronifica, impidiendo que el virus siga debilitando el sistema inmune del infectado, es decir, reduce la carga vírica hasta niveles muy bajos. Se debe mantener el tratamiento de por vida, además se debe educar a los infectados para evitar infecciones que pueden ser mortales.

El tratamiento contra el VIH se clasifica en función de la diana sobre la que actúa:

- Antagonistas de CCR5: Maraviroc
- Inhibidores de la fusión de la envoltura vírica con la membrana de la célula diana: Enfuvirtida
- Inhibidores de la TI análogos de nucleósidos (ITIAN): Abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir y zidovudina
- Inhibidores de la TI no análogos de nucleósidos (ITINAN): Doravirina, efavirenz, etravirina, nevirapina y rilpivirina.
- Inhibidores de la integrasa (II): Dolutegravir, elvitegravir y raltegravir
- Inhibidores de la proteasa (IP): Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir.

En el tratamiento del VIH, generalmente se emplea la combinación de tres o más fármacos que actúen en dianas diferentes y así se consigue una mayor respuesta contra el virus del VIH. Se usa mucho la combinación de tres fármacos que incluye dos inhibidores de TI análogos de nucleósido asociados a un inhibidor TI no análogo de nucleósido, un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la integrasa. (7)

La ONU ha propuesto para alcanzar en 2020 los siguientes objetivos:

- Que el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH.
- Que el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia retroviral continuada.
- Que el 90% de las personas que reciben terapia retroviral tengan supresión viral.

Esto refleja la importancia de que se establezca un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado accesible a toda la población, como puede ser Dovato. (8)

2.4. Dovato

Dovato es un medicamento empleado en el tratamiento contra VIH-1 en adultos y adolescentes mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg. Se encuentra comercializado en la Unión Europea desde el 1 de julio de 2019. Se trata de una combinación de dos principios activos, dolutegravir (inhibidor de la integrasa, figura 2) y lamivudina (inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido, figura 3). A veces el virus posee mutaciones que le hace resistente a los inhibidores de integrasa, esto suele ocurrir con los de primera generación, en este caso no hay resistencia conocida o sospechada ya que dolutegravir es de segunda generación. Este medicamento se administra una vez al día y la dosis está compuesta por 50/300 mg de dolutegravir y lamivudina respectivamente.

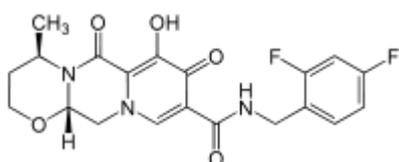


Figura 2. Estructura química del dolutegravir

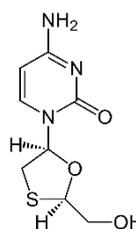


Figura 3. Estructura química de la lamivudina

La farmacocinética de este medicamento no sufre cambios por la edad, sexo o raza. Concretando en esta se detalla lo que ocurre en absorción, distribución, metabolismo y excreción:

- Absorción: tanto el dolutegravir como la lamivudina presentan una absorción rápida administrados por vía oral, no se ha observado efectos de los alimentos que afecten a la absorción, la biodisponibilidad del dolutegravir no se conoce, mientras que la de la lamivudina es del 80-85%. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan en 2,5h para dolutegravir y 1-2h para lamivudina.
- Distribución: el dolutegravir presente un volumen de distribución de 17 a 20 L y se encuentra muy unido a proteínas plasmáticas como la albúmina y glicoproteína de ácido alfa-1 (>99%) mientras que la lamivudina presenta un volumen de distribución 1,3 L/kg y la unión a proteínas es menor (<36%).

- **Metabolismo y excreción:** el dolutegravir es metabolizado principalmente por uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) y por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y de forma mínima por UGT1A3, UGT1A9, proteína de resistencia al cáncer de mama humano (BCRP), y P-glicoproteína (P-gp), aunque en heces se expulsa sin cambios un gran porcentaje y su eliminación renal es baja. La lamivudina tiene un metabolismo hepático escaso y una gran eliminación a través de la orina. Por lo que con este medicamento hay que tener cuidado en casos de insuficiencia hepática (debido al efecto del dolutegravir) y casos de insuficiencia renal, desaconsejado en aclaramientos de creatinina <50 ml/min (debido al efecto de la lamivudina). (9 y 10)

Debido al metabolismo del dolutegravir, presenta interacciones con todos aquellos medicamentos, alimentos u otros que, inhiban las enzimas que intervienen en su metabolismo, aumentando las concentraciones de este, así como con inductores de estas enzimas que disminuirán las concentraciones de dolutegravir (entre ellos, la etravirina, la rifampicina, el fenobarbital, la fenitoína, la oxcarbazepina y la hierba de San Juan), los suplementos con cationes metálicos y los antiácidos pueden reducir la absorción del dolutegravir, por lo que se deben separar sus tomas en el tiempo. El dolutegravir inhibe el OCT2 (transportador de cationes 2) y el MATE1 (proteína de expulsión de drogas y toxinas), y puede aumentar las concentraciones de plasma de las drogas que requieren estos transportadores renales para la excreción (por ejemplo, la metformina). La lamivudina apenas presenta interacciones ya que su metabolismo hepático y unión a proteínas es escaso, se elimina predominantemente por secreción catiónica orgánica activa, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos administrados al mismo tiempo, cuya vía de eliminación sea la secreción renal activa por el sistema de transporte catiónico (trimetoprima).

La elección de este tratamiento frente a otros tratamientos está basada en: la complejidad, los costes, la tolerabilidad, las interacciones con otros medicamentos, aparte de factores específicos del paciente como la carga viral de referencia, el recuento de células CD4+, la resistencia genotípica del VIH, presencia de comorbilidades (incluyendo el embarazo, coinfecciones como la tuberculosis, virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la hepatitis C (VHC), las toxicidades a corto y largo plazo y los problemas hepáticos y/o renales. (11 y 12)

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica exhaustiva del medicamento Dovato desde el punto de vista de la química médica.

Este medicamento es empleado en el tratamiento contra VIH-1 y está compuesto por dos principios activos, en lugar del tratamiento convencional que emplea tres fármacos.

Para llevar a cabo este objetivo, se ha investigado acerca de:

1. Sus diferentes rutas de síntesis-
2. Los mecanismos de acción.
3. La relación estructura-actividad.
4. Los ensayos clínicos realizados-
5. Los datos acerca de su comercialización.

La finalidad de este trabajo es docente.

4. Material y métodos

Para realizar este trabajo, se hizo una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos que contienen artículos de investigaciones científicas, médicas, químicas (Pubmed, Google scholar, science direct), páginas webs (tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), info SIDA) y libros científicos.

También se usó el programa ChemSketch para el diseño de estructura químicas.

El método empleado fue analizar el medicamento Dovato, su síntesis, mecanismo de acción (relación estructura-actividad), los ensayos clínicos publicados, así como su comercialización.

5. Resultados y discusiones

Como ya se ha explicado anteriormente, Dovato es un medicamento empleado en el tratamiento contra el VIH-1, contiene 2 principios activos, que son el dolutegravir y la lamivudina.

Se ha observado que Dovato redujo la carga vírica de forma rápida y sostenida y esta reducción no era inferior a la obtenida con la combinación de dolutegravir + tenofovir (inhibidor de la TI análogo a nucleósido) + emtricitabina (inhibidor de la TI análogo de nucleósido), siendo este uno de los tratamientos más habituales para tratar el VIH, basados en tres principios activos, en lugar de dos.

Para conocer más a fondo el medicamento Dovato, se va a estudiar su síntesis, su actividad, sus ensayos clínicos y su comercialización.

Si este tratamiento es suficiente eficaz, se mejorará la calidad de vida de los pacientes ya que la carga vírica disminuirá, incluso se podría disminuir la transmisión ya que los niveles del virus sean tan bajos que no se transmite y además al contener menos principios activos será más barato y por tanto más accesible a las poblaciones más desfavorecidas. (13)

5.1. Estudio del dolutegravir

5.1.1. Estudios de actividad. Relación estructura-actividad

Dolutegravir es un inhibidor de segunda generación de la integrasa del HIV, al igual que otros antagonistas como raltegravir y elvitegravir (de primera generación) su mecanismo de acción es la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTIs). En los tres casos presenta un fragmento con capacidad quelante (marcado en color rojo) que es capaz de coordinarse con cationes Mg^{2+} del sitio activo de la integrasa; junto con una cadena bencílica, funcionalizada con halógenos (marcada en color azul) que interactúa con el penúltimo nucleótido del extremo 3' del ADN viral. De esta forma, (18)

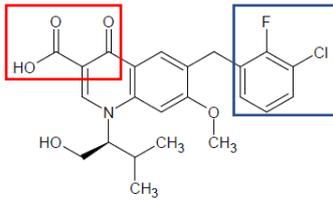


Figura 4. Grupos farmacóforos de eltegravir

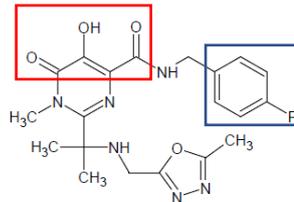


Figura 5. Grupos farmacóforos de raltegravir

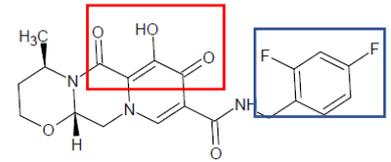


Figura 6. Grupos farmacóforos de dolutegravir

Dolutegravir ocupa el sitio activo de la integrasa e impide la unión de esta con el ácido desoxirribonucleico (ADN).

El sitio activo de la integrasa incluye 2 cationes Mg^{2+} que actúan como ácidos de Lewis y aumentan la reactividad de los grupos fosfato del ADN, ya que aumenta la electrofilia del fosfato y favorece el ataque de una molécula de agua (H_2O). La integrasa se une al ADN transcrito del virus (ADN_v), para formar el complejo preintegración y esta quita un nucleótido de cada ADN terminal del virus (ADN_v) para exponer los grupos 3' hidroxilo que son muy reactivos.

El complejo entra en el núcleo celular, donde se produce la transferencia de la hebra de ADN, en este paso la integrasa se une al ADN de la célula del huésped (ADN_h) a través de la coordinación del Mg^{2+} con un grupo fosfato, lo que aumenta su electrofilia haciéndolo más reactivo, este grupo 5'fosfato es atacado por el del grupo 3' hidroxilo del ADN viral liberado anteriormente (ADN_v), estableciéndose una unión covalente entre el ADN del virus (ADN_v) y el ADN humano (ADN_h).

Una vez se ha completado la transferencia, las enzimas del huésped reparan cualquier desunión que haya quedado.

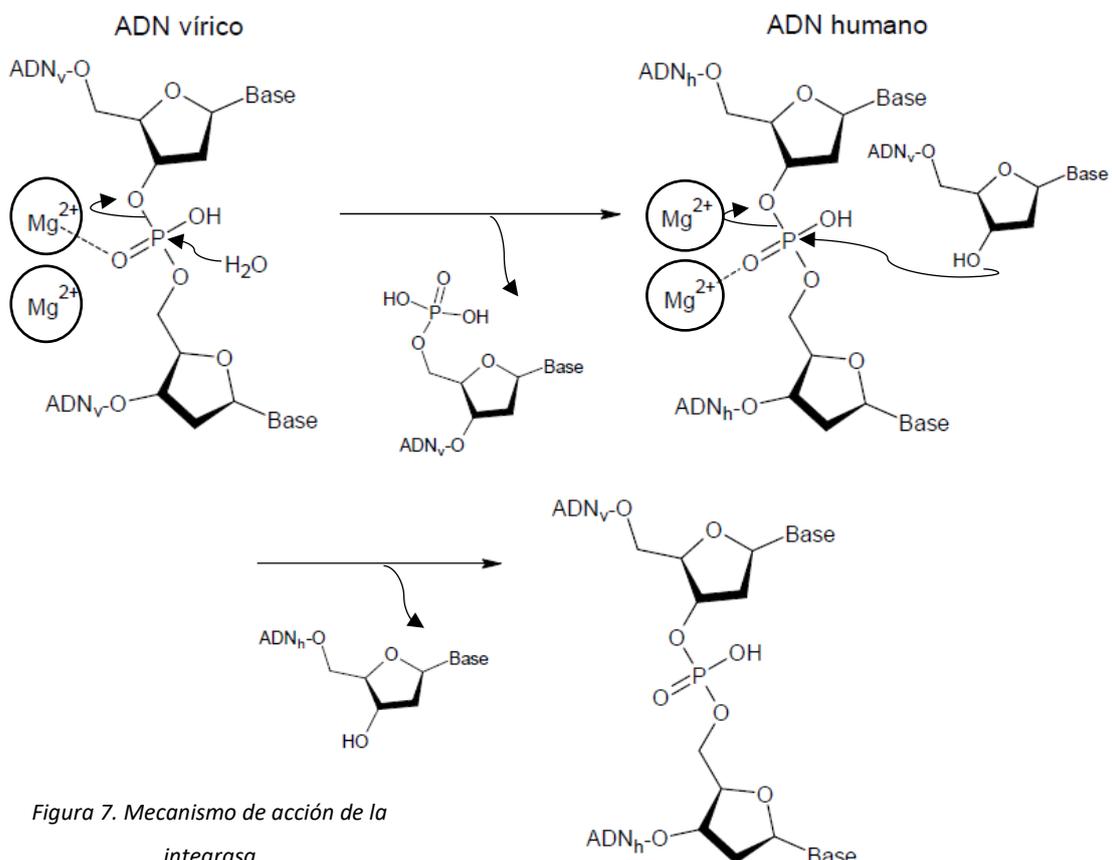


Figura 7. Mecanismo de acción de la integrasa

El grupo farmacóforo del dolutegravir está formado por unos grupos con capacidad de quelar fuertemente como son los grupos carbonilo e hidroxilo que se coordinan con los Mg^{2+} del centro catalítico. También tienen un grupo bencilo con halógenos (flúor) unido a un grupo amida a través de un enlace flexible que hace una interacción hidrofóbica en un bolsillo desocupado por la base de adenosina.

Es efectivo contra el virus del VIH-1, se bloquea de forma irreversible la replicación, ya que dolutegravir se une a los 2 cationes divalentes (Mg^{2+}) dentro del sitio catalítico activo de la integrasa en el complejo preintegración desplazando la desoxiadenosina 3'-terminal de la hebra viral de ADN y así impide la transferencia e incorporación de la hebra de ADN viral al ADN del huésped.

La estructura del dolutegravir permite que penetre más profundamente en la bolsa enzimática activa que otros inhibidores, lo que proporciona un vínculo más estable y duradero, su constante de disociación media es $2,7 \times 10^{-6} s^{-1}$, es más lenta comparado con el raltegravir (RAL) o el elvitegravir (EVG), cuyas constantes de disociación media son 22 y $71 \times 10^{-6} s^{-1}$, respectivamente. También tiene una concentración inhibitoria media-máxima (IC50) más baja para el VIH-1 de $1,6$ nM. (14, 17, 18 y 19)

5.1.2. Síntesis

Desde el punto de vista de su estructura química Dolutegravir, está constituido por un esqueleto tricíclico, conteniendo un anillo de pirazina fusionado a una piridina y una oxazina. El esqueleto heterocíclico contiene un fragmento de 2,4 difluorobenzilamina unido a través de un grupo carboxamida.

De las distintas rutas sintéticas descritos para la obtención de dolutegravir, en este trabajo describiremos la de Yasunori Aoyama y colaboradores, los cuales construyen en primer lugar el anillo de piridina a partir de maltol (compuesto 1).

En un primer paso los autores protegen el alcohol por bencilación con bromo benceno en medio básico, para obtener el 3-(benziloxi)-2-metil-4H-piran-4-ona (compuesto 2), el cual a partir de una reacción de aza-Michael retro Michael, rindió la 3-(benziloxi)-2-metilpiridin-4(1H)-ona (compuesto 3). Posteriormente, 3 reacciona con N-bromosuccinimida para introducir un bromo en posición 5, con lo que se obtiene 3-(benziloxi)-5-bromo-2-metilpiridin-4-ol (compuesto 4). La sustitución aromática nucleofílica catalizada por paladio rinde metil 5-(benziloxi)-4-hidroxi-6-metilpiridina-3-carboxilato (compuesto 5) que por su reacción con anhídrido acético, conduce al producto de acetilación metil 4-(acetiloxi)-5-(benziloxi)-6-metilpiridina-3-carboxilato (compuesto 6).

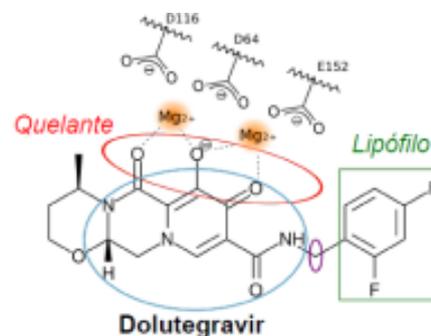
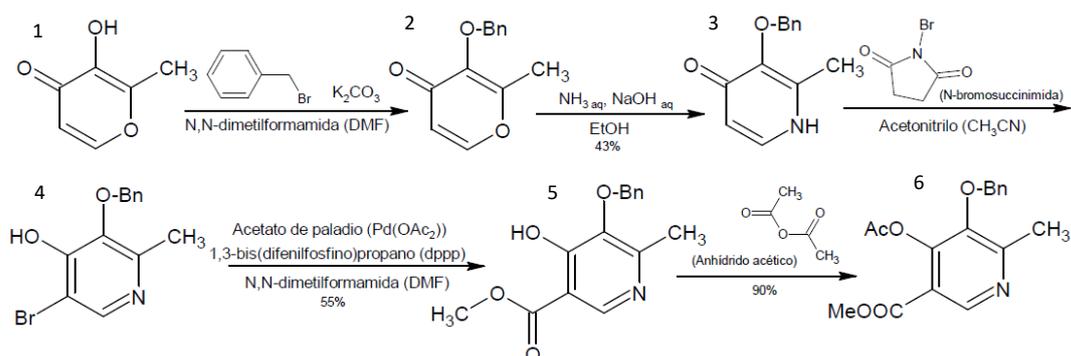
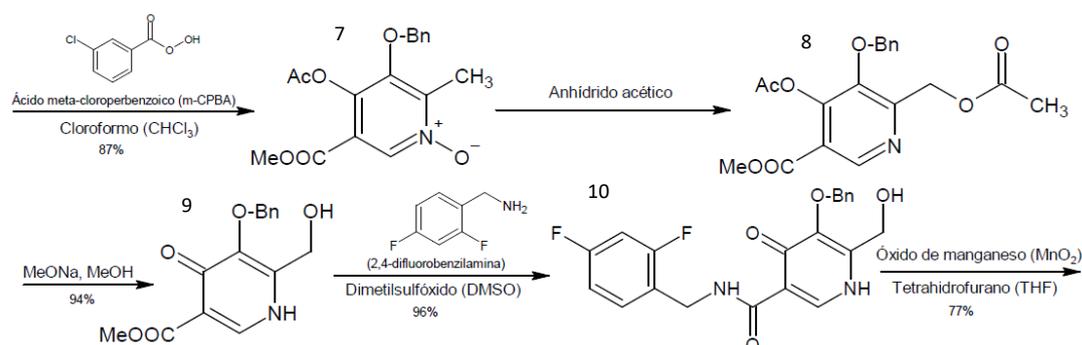


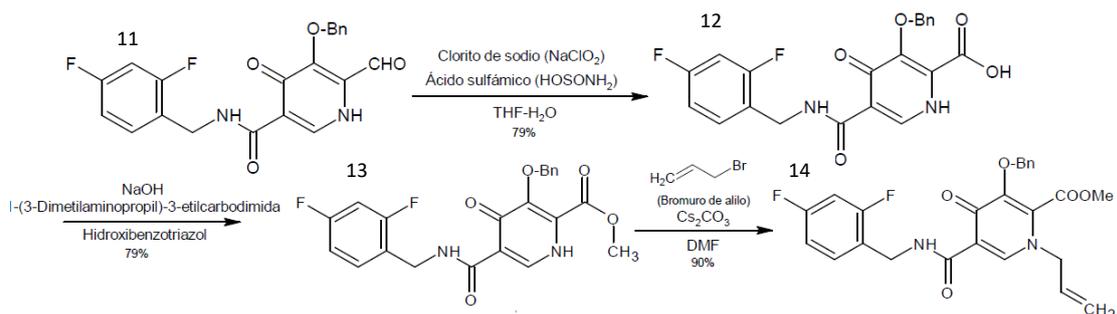
Figura 8. Interacción del dolutegravir con el sitio activo de la integrasa



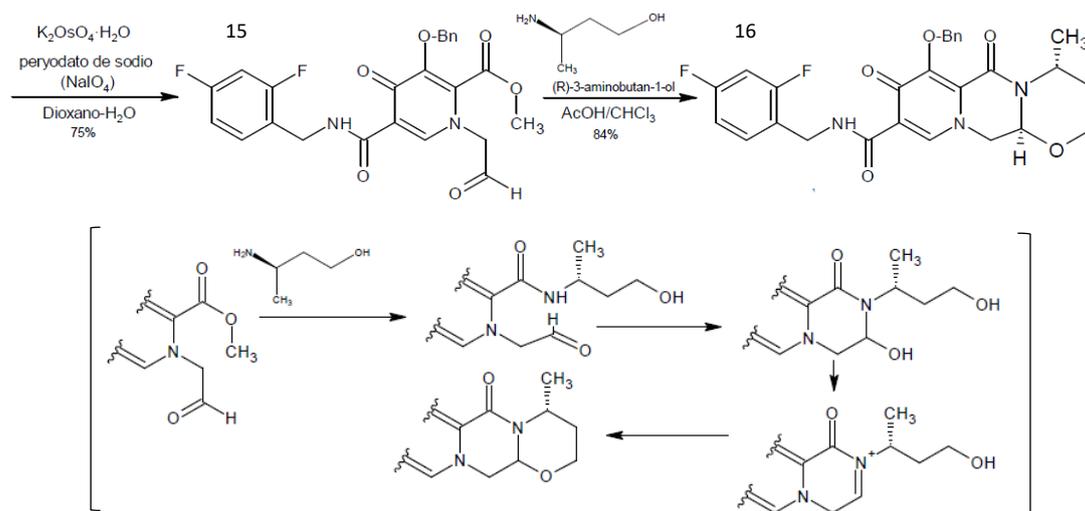
El siguiente paso es la reacción del compuesto 6 con *m*-CPBA que oxida el nitrógeno del anillo de piridina y se obtiene el derivado N-óxido, 7, que en presencia de anhídrido acético se produce la O-acetilación del N-óxido, con una posterior reordenación y al final se obtiene un éster que es el metil 4-(acetiloxi)-6-[(acetiloxi)-metil]-5-(benziloxi)-piridina-3-carboxilato (compuesto 8). Esta molécula reacciona con metóxido de sodio, atacando a los grupos acetiloxi y transformándose en hidroxil, obteniendo metil 5-(benziloxi)-6-(hidroximetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato piridina-3-carboxilato (compuesto 9), con 2,4-difluorobenzilamina se ataca al carboxilato en posición 3 y se obtiene 5-(benziloxi)-*N*-[(2,4-difluorofenil)-metil]-6-(hidroximetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (compuesto 10).



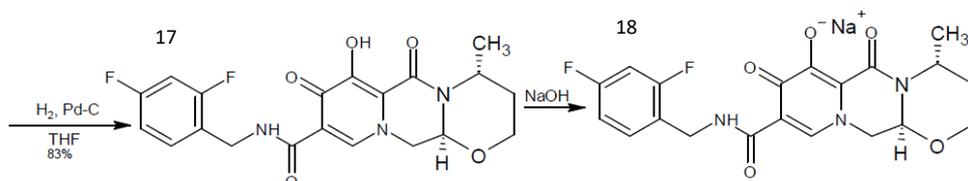
El compuesto 10 reacciona con óxido de manganeso que oxida el hidroximetil en posición 6 hasta aldehído y se obtiene 5-(benziloxi)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-formil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (compuesto 11), y este aldehído en posición 6 es oxidado hasta ácido por el clorito de sodio, obteniendo 3-(benziloxi)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]carbamoil}-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-ácido carboxílico (compuesto 12). La reacción continua sobre el grupo ácido que se esterifica y se obtiene metil 3-(benziloxi)-5-[(2,4-difluorofenil)-metil]carbamoil}-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (compuesto 13). La sustitución nucleofílica del bromuro de alilo, por el átomo de nitrógeno del anillo de conduce al producto de alilación y se obtiene el compuesto 14.



En el compuesto 14 se produce una ruptura oxidativa del doble enlace por el tetróxido de osmio en presencia de peryodato de sodio, y se genera un aldehído, obteniéndose el compuesto 15. Posteriormente se adiciona (R)-3-aminobutan-1-ol, que posee dos grupos nucleófilos, en primer lugar, el grupo NH₂ (amino, más nucleófilo) ataca al éster (más electrófilo), en segundo lugar, el NH, del grupo amida generado ataca al grupo aldehído y con posterior deshidratación se obtiene el primer ciclo y un grupo imina (N=C) que es electrófilo y es atacado por el OH (nucleófilo), generando el segundo ciclo, obtenido e compuesto 16.



Finalmente, la reducción con hidrógeno, en presencia de paladio-carbono como catalizador, se libera el grupo protector benziloxi y se genera un grupo hidroxilo, obteniéndose así el dolutegravir (compuesto 17), que para ser tratado con hidróxido de sodio, obteniéndose la sal sódica (compuesto 18).



Dolutegravir está formado por un sistema heterocíclico triciclo, formado por la fusión de un anillo de pirida, con una piperacina que a su vez lo está con una oxazina. Este esqueleto está sustituido por diversos grupos funcionales como los grupos carbonilo, hidroxilo y un agrupamiento amida, además posee una cadena lateral con un resto de 2,4-difluorobencilo. (14 y 15)

5.2. Estudio de la lamivudina

5.2.1. Estudios de actividad. Relación estructura-actividad

Se trata de un inhibidor de la transcriptasa inversa, estos pueden ser análogos a nucleósidos y no análogos a nucleósidos.

La lamivudina pertenece al grupo de los análogos a nucleósidos, las características estructurales de este grupo de inhibidores son: una purina o pirimidina que imita a una base nitrogenada (marcada en color rojo), unido a un nitrógeno de una de estas bases

se encuentra una cadena que puede tener oxígeno o no y que puede ser cíclica o no, ocupando el sitio que ocupa la desoxirribosa (marcada en color azul) y unida a esta cadena se encuentra generalmente un grupo hidroximetil (marcado en color verde), que será fosforilado hasta la forma trifosforilada y así imitar finalmente a un nucleótido, pudiendo incorporarse así a la elongación.

En las figuras 9-11 se muestran tres ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa del virus (abacavir, zidovudina y lamivudina), que tienen en común que en el extremo 3' no tienen un grupo capaz de continuar la elongación del ADN, como lo tienen los nucleótidos y paralizan así la elongación (marcado en color naranja).

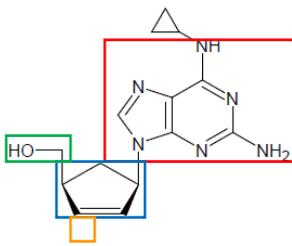


Figura 9. Grupos farmacóforos de abacavir

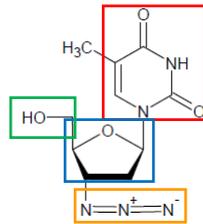


Figura 10. Grupos farmacóforos de zidovudina

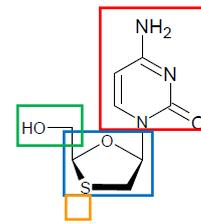


Figura 11. Grupos farmacóforos de lamivudina

La transcriptasa inversa es una enzima que participa en la síntesis de ADN de doble cadena a partir del ARN monocatenario, y tiene 3 actividades: ADN polimerasa dependiente de ARN, ADN polimerasa dependiente de ADN y ribonucleasa para la fragmentación del ARN. Gracias a esta enzima se van incorporando nucleótidos y así se elonga la cadena.

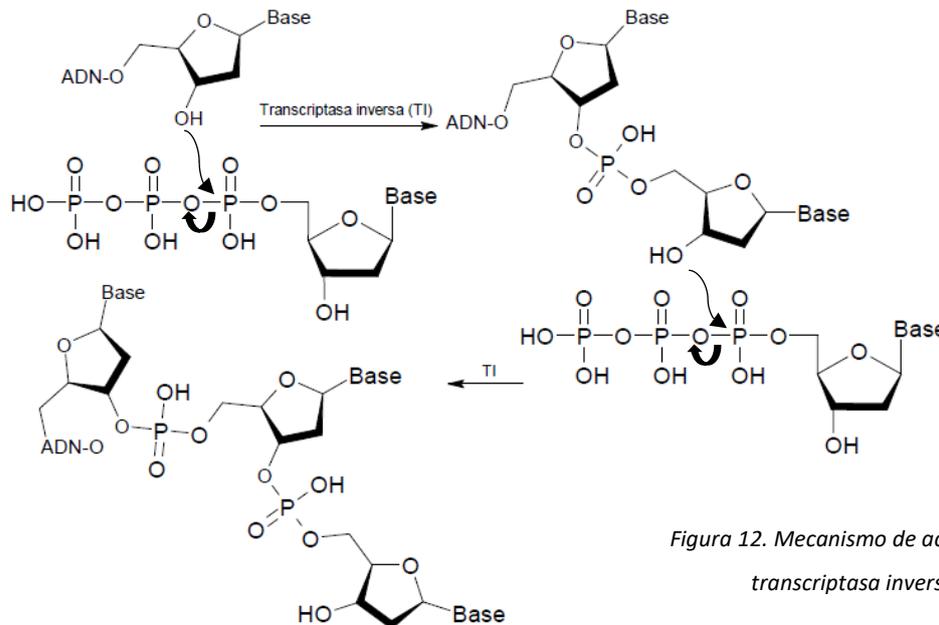


Figura 12. Mecanismo de acción de la transcriptasa inversa

La lamivudina se fosforila hasta su forma trifosforilada, tras esto es incorporada a la cadena de ADN, mediante el ataque del grupo 3' hidroxilo (nucleófilo) del último

nucleótido incorporado a la cadena, al trifosfato de la lamivudina. Tras el ataque, la lamivudina, pasa a ser el último nucleótido de la cadena, pero al carecer de grupo hidroxilo en 3' no puede continuar la elongación de la cadena y se produce la terminación.

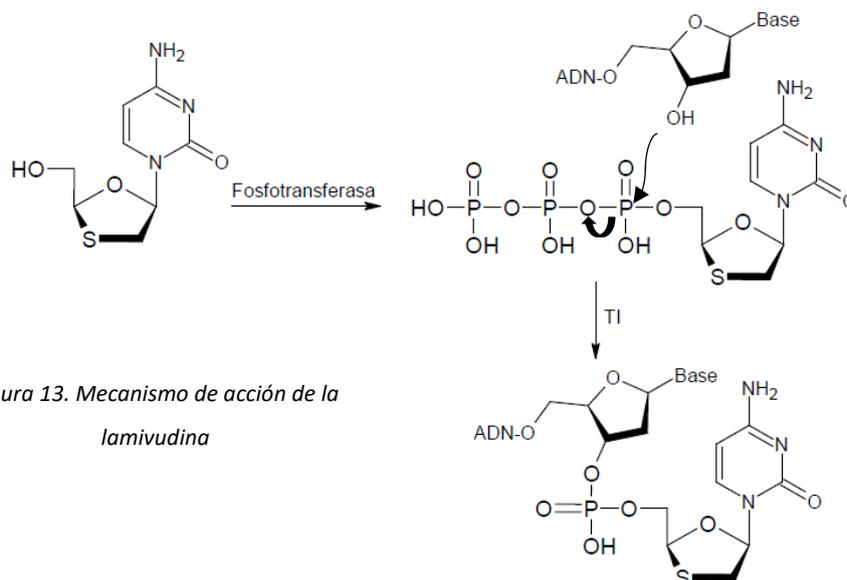
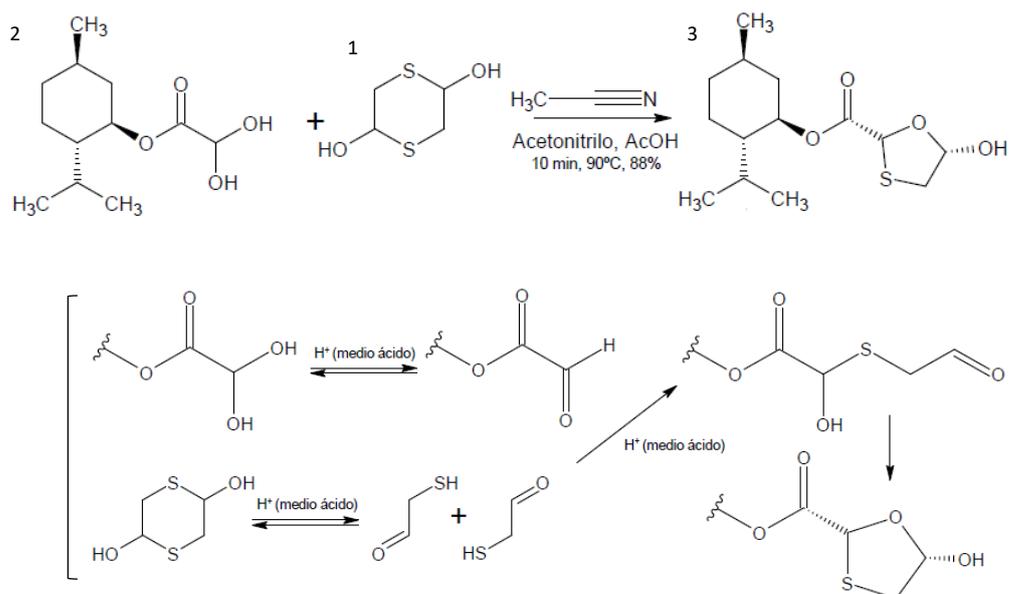


Figura 13. Mecanismo de acción de la lamivudina

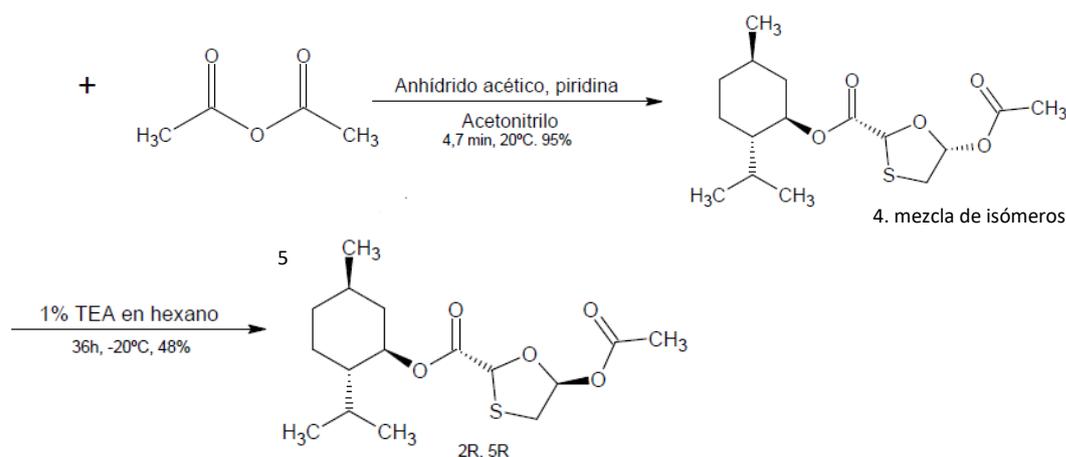
La lamivudina inhibe competitivamente la TI por incorporación de su forma activa trifosforilada al ADN, que imita a un nucleótido, pero no lo es realmente, carece del grupo hidroxilo en posición 3' en el anillo de desoxirribosa que es fundamental en la elongación del ADN y produce la terminación de la cadena, la forma trifosfato es mucho más afín por la TI que las polimerasas del ADN de la célula huésped. Es activo frente a VIH-1 y VIH-2. (20 y 21)

5.2.2. Síntesis

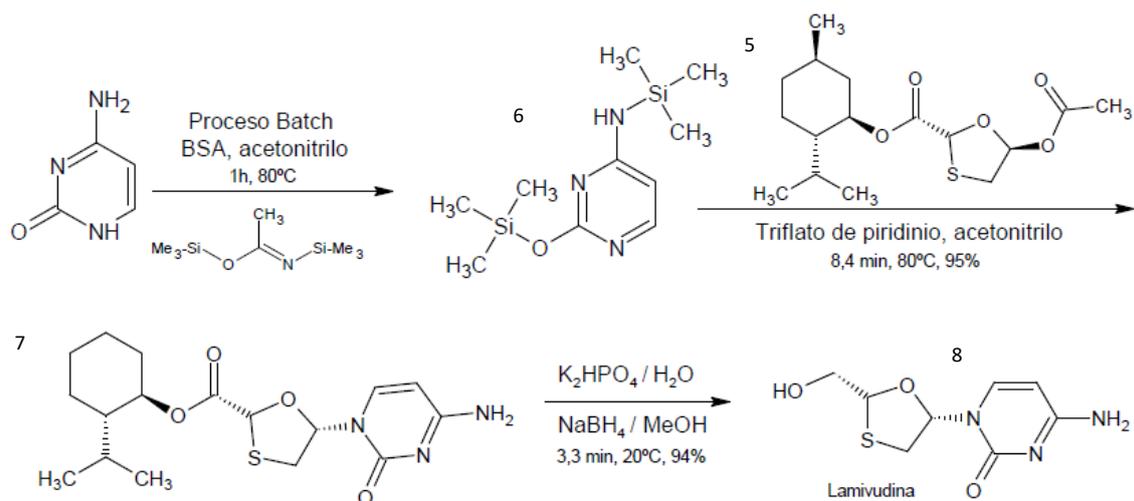
De las distintas rutas sintéticas descritas, para la obtención de lamivudina, en este trabajo describiremos la de Devender Mandala, Sravanthi Chada y Paul Watts. La síntesis propuesta por estos comienza a partir de la reacción entre 1,4 ditiolano 2,5 diol (compuesto 1) con hidrato de L-metil glioxilato (compuesto 2), en presencia de acetonitrilo disuelto en medio ácido, el compuesto 2 tiene un grupo gendiol (2 hidroxilos unidos por un carbono) en medio ácido se deshidrata para conducir a su forma carbonílica, el compuesto 1 es una especie dímera, que en medio ácido se descompone en dos moléculas de 2-mercapto-etanal, el grupo tiol generado tras la ruptura del compuesto 1, es nucleófilo y ataca al grupo aldehído generado en el compuesto 2, que es electrófilo, tras esto se genera un grupo hidroxilo que es nucleófilo y ataca al aldehído cercano al azufre, resultado de esta reacción se genera 5-hidroxi-oxatolano (compuesto 3).



El 5-hidro-oxatinalo reacciona con anhídrido acético en piridina y acetonitrilo, el grupo hidroxilo del ciclo, nucleófilo, ataca al anhídrido acético, electrófilo, y se acetila, resultado de esto se genera 5-acetoxioxatolano (compuesto 4), como una mezcla de diastereoisómeros, la cual se resuelve para obtener el enantiómero (2R,5R)-5-acetoxioxatolano, por tratamiento con TEA (trietanolamina en hexano) y se obtiene el compuesto 5.



Para continuar la síntesis se necesita una nucleobasa sililada (compuesto 6), esta se obtiene a partir de una citosina que reacciona con bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) en acetonitrilo, con esto se protege el grupo hidroxilo y amino y así no pueden reaccionar ya que son especies nucleófilas. Una vez obtenida el compuesto 6, se hace reaccionar con el (2R,5R)-5-acetoxioxatolano, en presencia de triflato de piridinio y acetonitrilo, el nitrógeno del anillo de pirimidina (que tiene un CH₂ al lado) es nucleófilo y ataca al carbono del anillo (del compuesto 5) que está entre dos oxígenos, ya que es electrófilo, al encontrarse entre 2 átomos más electronegativos, y después se desprotegen los grupos hidroxilo y amino del anillo de pirimidina, producto de la reacción se obtiene el compuesto 7. Este compuesto reacciona con borohidruro sódico disuelto en metanol en presencia de K₂HPO₄ en agua, obteniendo finalmente la lamivudina ((2R, cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatolano-5-il)-(1H)-pirimidina-2-ona) (compuesto 8).



Lamivudina está formada por una pirimidona conteniendo un grupo amino, esto imita a una base nitrogenada (citosina), la pirimidina está unida a un oxatiolano que imita a una pentosa y posee un grupo hidroximetil y todo junto se parece a un nucleósido, que será trifosforilado y se transformará en un nucleótido, listo para ejercer su acción. (16)

5.3. Estudios clínicos

Este medicamento se evaluó en distintos ensayos clínicos:

5.3.1. Ensayos GEMINI

Dos ensayos clínicos de fase III idénticos, GEMINI-1 y GEMINI-2, con una duración de 148 semanas, doble ciego, aleatorios, multinacionales y no prioritarios. El estudio se hizo con personas infectadas por el virus que no tenían un tratamiento antirretroviral para VIH-1. Se evaluó la eficacia de 50 mg de dolutegravir + 300 mg de lamivudina, administrado una vez al día, tomado por 719 personas, comparándolo con la eficacia de dolutegravir/tenofivir/emtricitabina tomado por 722 personas. La edad media de la población de estudio fue de 33 años y había más hombre que mujeres (85%-15%) y mayoritariamente eran de raza blanca (68%).

Los criterios de inclusión fueron: tener 18 o más años, niveles de ARN del VIH-1 en plasma de 1.000-500.000 copias/ml, ausencia de resistencia a un inhibidor de proteasa, a un inhibidor no nucleósido de la TI, a un inhibidor nucleósido de la TI y ausencia de infección por VHB o necesidad de tratamiento contra el virus de la hepatitis C (VHC).

La asignación aleatoria de los pacientes se hizo en función de:

1. La carga de ARN del VIH-1 (≤ 100.000 frente a > 100.000 copias/mL)
2. El recuento de células CD4+ de ≤ 200 células/ μL .

A las 48 semanas de tratamiento, se valoró la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 en plasma con menos de 50 copias/ml.

La mayor disminución del virus se produjo en las primeras 4 semanas de tratamiento, independientemente del régimen de estudio, y en estas primeras semanas en la mayoría de los pacientes se alcanzaron menos de 50 copias/ml del ARN del virus en

plasma. Estos resultados no se vieron influidos por el paciente de referencia ni por las características de la enfermedad, incluida la carga de ARN del VIH-1, el estado serológico del VHC, la edad, el sexo y el origen étnico.

En los pacientes con un recuento inicial de CD4+ de ≤ 200 células/ μL , la tasa de respuesta virológica fue del 79% (dolutegravir/lamivudina) y 93% (dolutegravir/tenofovir/emtricitabina) y las de los pacientes con un recuento de CD4+ de > 200 células/ μL fue del 93% para ambos regímenes.

La supresión viral (es decir, la carga de ARN del VIH < 50 copias/mL) se mantuvo en la semana 96 en los análisis de los ensayos individuales y los datos agrupados, sin que se observaran resistencias de emergencia al tratamiento.

A las 48 semanas, la eficacia del dolutegravir/lamivudina fue similar a la de los regímenes tradicionales de tres medicamentos, sin embargo, el dolutegravir más lamivudina proporcionó una eficacia virológica significativamente mejor que un régimen triple a las 48 semanas, con una diferencia media de tratamiento para la proporción de pacientes que alcanzaron una carga viral de < 50 copias/mL. (10 y 22)

Tabla 1. Eficacia de dolutegravir + lamivudina frente a otros tratamientos contra VIH-1, como tratamiento inicial.			
Estudio	Régimen	% de pacientes < 50 copias/ml de ARN del virus en plasma	
		48 semanas	96 semanas
GEMINI-1	Dolutegravir+lamivudina	90 %	84 %
	Dolutegravir+tenofovir+emtricitabina	93 %	89 %
GEMINI-2	Dolutegravir+lamivudina	93 %	88 %
	Dolutegravir+tenofovir+emtricitabina	94 %	90 %

5.3.2. Ensayos Tango

Ensayo de fase III, no prioritario y multicéntrico, en este ensayo se evalúa la eficacia y tolerabilidad de Dovato en pacientes con carga vírica reducida, es decir que ya han sido tratados, que cambian de tratamiento, de un régimen de 3 fármacos a este de 2.

Los criterios de inclusión fueron: < 50 copias ARN/ml del VIH en los 12 meses previos, ausencia de infección por VHB y necesidad de tratamiento contra VHC, que no hubieran recibido un tratamiento antiviral basado en 2 fármacos y ausencia de mutaciones que confieran resistencia al tratamiento.

Participaron 741 personas, estas fueron repartidas en 2 grupos, el primer grupo (369 personas) cambiaron su tratamiento por dolutegravir + lamivudina, mientras que el segundo grupo (372 personas) continuaron con su tratamiento de 3 fármacos (emtricitabina + dolutegravir + otro). Al analizar los resultados en la semana 48 se vio, que el entorno al 93% de los participantes de cada grupo habían mantenido < 50 copias ARN/ml del VIH, por lo que se vio que eran similares en cuanto a eficacia, en el mantenimiento. (23)

Tabla 2. Eficacia del dolutegravir + lamivudina frente a otros tratamientos contra VIH-1 en el mantenimiento de la carga viral		
Estudio	Régimen	% de pacientes <50 copias/ml de ARN del virus en plasma
		48 semanas
Tango	Dolutegravir+lamivudina	93,2 %
	Dolutegravir+emtricitabina+otro	93 %

5.3.3. Efectos adversos

Los efectos adversos observados durante los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza, náuseas y diarrea. También puede ocasionar trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, insomnio y sueño anormal; trastornos del sistema nervioso como mareos; trastornos gastrointestinales como vómitos, flatulencia, dolor abdominal; trastornos de la piel y del tejido subcutáneo como erupción, prurito y alopecia; trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo como artralgia; fatiga y anormalidades de las enzimas hepáticas. Se ha observado que dolutegravir puede producir defectos en el tubo neural durante el embarazo y cambios en la creatinina sérica por inhibición del transportador renal OCT-2 (transportador de cationes 2). Mientras que por el consumo de lamivudina puede generarse resistencia por sustitución de la metionina por valina en posición aminoácida 184 del gen pol de la transcriptasa inversa. El 76% de las personas tuvieron alguna de estas reacciones adversas. (24)

Se vio también que los cambios en los biomarcadores renales y óseos son más favorables con el tratamiento de dolutegravir + lamivudina que, con el tratamiento de tres drogas mencionado anteriormente, debido al tenofovir.

En el ensayo clínico se debía evitar gente con virus de la hepatitis B (VHB), ya que la lamivudina es activa contra este virus, pero en monoterapia no es adecuada, si el paciente con VIH está coinfectado con VHB, además de Dovato, se debe añadir otro antiviral contra este segundo virus. Si se suspende el dolutegravir + lamivudina en pacientes coinfectados con VHB, se debe controlar la función hepática y los marcadores de replicación del VHB ya que la retirada de la lamivudina puede dar lugar a la exacerbación aguda de la hepatitis. (12)

5.4. Comercialización

La autorización que permitió la comercialización de Dovato (lamivudina + dolutegravir) estuvo basada en los resultados de los estudios GEMINI 1 y 2, donde se demostró que no es menos eficaz que el tratamiento de 3 fármacos para tratar el VIH-1.

La compañía ViiV Healthcare, dedicada de forma total al VIH, fue la responsable del lanzamiento de este medicamento, el cual fue autorizado el 19 de julio de 2019. (25)

En la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM), que se celebró el 28 de noviembre de 2019, se llegó a un acuerdo con ViiV Healthcare, financiando el medicamento Dovato, el cual tiene un precio de 637,74 € (euros). (26)

6. Conclusiones

La infección por VIH hoy en día sigue sin poder curarse, pero con los tratamientos se consigue reducir la carga vírica hasta unos niveles que permiten llevar unos hábitos de vida normales.

Tras realizar el estudio de este medicamento desde el punto de vista químico, su síntesis, su mecanismo de acción, es decir, como interactúan los principios activos con su diana terapéutica, atacando a diferentes etapas del ciclo del virus, así como los ensayos realizados en su estudio. Se ha podido demostrar que el tratamiento contra VIH-1, con regímenes de 2 fármacos, como es el caso del dolutegravir más lamivudina (actúan en diferentes dianas del virus), no es menos eficaz que con regímenes de 3 o más fármacos (que actúen en diferentes dianas del virus).

Esta eficacia ha sido demostrada usándolo tanto como tratamiento de inicio para conseguir la reducción de la carga vírica, como en el cambio de régimen de 3 o más fármacos al de 2 fármacos, consiguiendo mantener la reducción de la carga vírica. Además, este tratamiento resulta más económico al no ser tan complejo y la cantidad de efectos adversos también será menor al presentar menos fármacos, por lo que esto ha favorecido que sea comercializado.

7. Bibliografía

1. Soto Ramírez Luis Enrique. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Rev. invest. clín. [revista en la Internet]. 2004 Abr [citado 2020 Mar 26]; 56 (2): 143-152. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000200005&lng=es.
2. Seimc.org. 2020. *DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 2*. [online] Available at: <<https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/Vih-2.pdf>> [Accessed 27 April 2020].
3. Nlm.nih.gov. 2020. *VIH/Sida: Medlineplus Enciclopedia Médica*. [online] Available at: <<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000594.htm>> [Accessed 26 March 2020].
4. Who.int. 2020. VIH/Sida. [online] Available at: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>> [Accessed 26 March 2020].
5. García, F., Álvarez, M., Bernal, C., Chueca, N., Guillot, V., 2011. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 29, 297–307. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.12.006>
6. Gtt-vih.org. 2020. Ciclo Vital Del VIH. [online] Available at: <<http://gtt-vih.org/book/print/1781>> [Accessed 26 March 2020].
7. infoSIDA. 2020. *Medicamentos Contra El VIH Autorizados Por La FDA El VIH/SIDA*. [online] Available at: <<https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/medicamentos-contr-el-vih-autorizados-por-la-fda>> [Accessed 26 March 2020].

8. Unaid.org. 2020. *90-90-90: Tratamiento Para Todos*. [online] Available at: <<https://www.unaids.org/es/resources/909090>> [Accessed 26 March 2020].
9. Ema.europa.eu. 2020. [online] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dovato-epar-product-information_es.pdf> [Accessed 26 March 2020].
10. Cima.aemps.es. 2020. *FICHA TECNICA LAMIVUDINA ACCORD 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG*. [online] Available at: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78775/FT_78775.html#6-datos-farmacuticos> [Accessed 26 March 2020].
11. Scott, L.J., 2020. Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs* 80, 61–72. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01247-1>
12. Zamora, F.J., Dowers, E., Yasin, F., Ogbuagu, O., 2019. Dolutegravir And Lamivudine Combination For The Treatment Of HIV-1 Infection. *HIV Volume* 11, 255–263. <https://doi.org/10.2147/HIV.S216067>
13. Cattaneo, D., Capetti, A., Rizzardini, G., 2019. Drug–drug interactions of a two-drug regimen of dolutegravir and lamivudine for HIV treatment. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 15, 245–252. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1577821>
14. Schreiner, E., Richter, F., Nerdinger, S., 2016. Development of Synthetic Routes to Dolutegravir, in: Časar, Z. (Ed.), *Synthesis of Heterocycles in Contemporary Medicinal Chemistry, Topics in Heterocyclic Chemistry*. Springer International Publishing, Cham, pp. 187–208. https://doi.org/10.1007/7081_2016_200
15. Aoyama, Y., Hakogi, T., Fukui, Y., Yamada, D., Ooyama, T., Nishino, Y., Shinomoto, S., Nagai, M., Miyake, N., Taoda, Y., Yoshida, H., Yasukata, T., 2019. Practical and Scalable Synthetic Method for Preparation of Dolutegravir Sodium: Improvement of a Synthetic Route for Large-Scale Synthesis. *Org. Process Res. Dev.* 23, 558–564. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00409>
16. Mandala, D., Chada, S., Watts, P., 2017. Semi-continuous multi-step synthesis of lamivudine. *Org. Biomol. Chem.* 15, 3444–3454. <https://doi.org/10.1039/C7OB00480J>
17. Trivedi, J., Mahajan, D., Jaffe, R.J., Acharya, A., Mitra, D., Byrareddy, S.N., 2020. Recent Advances in the Development of Integrase Inhibitors for HIV Treatment. *Curr HIV/AIDS Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00480-3>
18. Zhao, X.Z., Smith, S.J., Maskell, D.P., Métifiot, M., Pye, V.E., Fesen, K., Marchand, C., Pommier, Y., Cherepanov, P., Hughes, S.H., Burke, T.R., 2017. Structure-Guided Optimization of HIV Integrase Strand Transfer Inhibitors. *J. Med. Chem.* 60, 7315–7332. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00596>
19. Ivashchenko, A.A., Ivanenkov, Y.A., Koryakova, A.G., Karapetian, R.N., Mitkin, O.D., Aladinskiy, V.A., Kravchenko, D.V., Savchuk, N.P., Ivashchenko, A.V., 2020. Synthesis, biological evaluation and in silico modeling of novel integrase strand transfer inhibitors (INSTIs). *European Journal of Medicinal Chemistry* 189, 112064. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112064>

20. Menéndez-Arias, L., Álvarez, M., Pacheco, B., 2014. Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase: mechanism of action and resistance. *Current Opinion in Virology* 8, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.04.005>
21. Balzarini, J., Naesens, L., De Clercq, E., 1998. New antivirals — mechanism of action and resistance development. *Current Opinion in Microbiology* 1, 535–546. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(98\)80086-6](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(98)80086-6)
22. Crump, L.H., Benfield, M., Ramey, C., Arcara, A., Yang, S., Brown, J., Mospan, G., Mospan, C., 2019. Drug updates and approvals: 2019 in review. *The Nurse Practitioner* 44, 21–32. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000605508.04187.b2>
23. Ciccullo, A., Baldin, G., Borghetti, A., Di Giambenedetto, S., 2020. Dolutegravir plus lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 18, 279–292. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1729742>
24. AIDSinfo. 2020. *Dovato FDA Label - Tablet, Film-Coated*. [online] Available at: <<https://aidsinfo.nih.gov/drugs/608/dovato/221/professional>> [Accessed 26 March 2020].
25. Pmfarma.es. 2020. *Viiv Healthcare Lanza Dovato En España, El Primer Régimen De Dos Fármacos (2DR) En Comprimido Único Para VIH-1*. [online] Available at: <<http://www.pmfarma.es/noticias/28056-viiv-healthcare-lanza-dovato-en-espana-el-primer-regimen-de-dos-farmacos-2dr-en-comprimido-unico-para-vih-1.html>> [Accessed 20 April 2020].
26. Consalud. 2020. *La CIPM Aprueba La Financiación De Nueve Fármacos*. [online] Available at: <https://www.consalud.es/politica/ministerio-sanidad/comision-precios-aprueba-financiacion-nueve-medicamentos_72376_102.html> [Accessed 20 April 2020].