



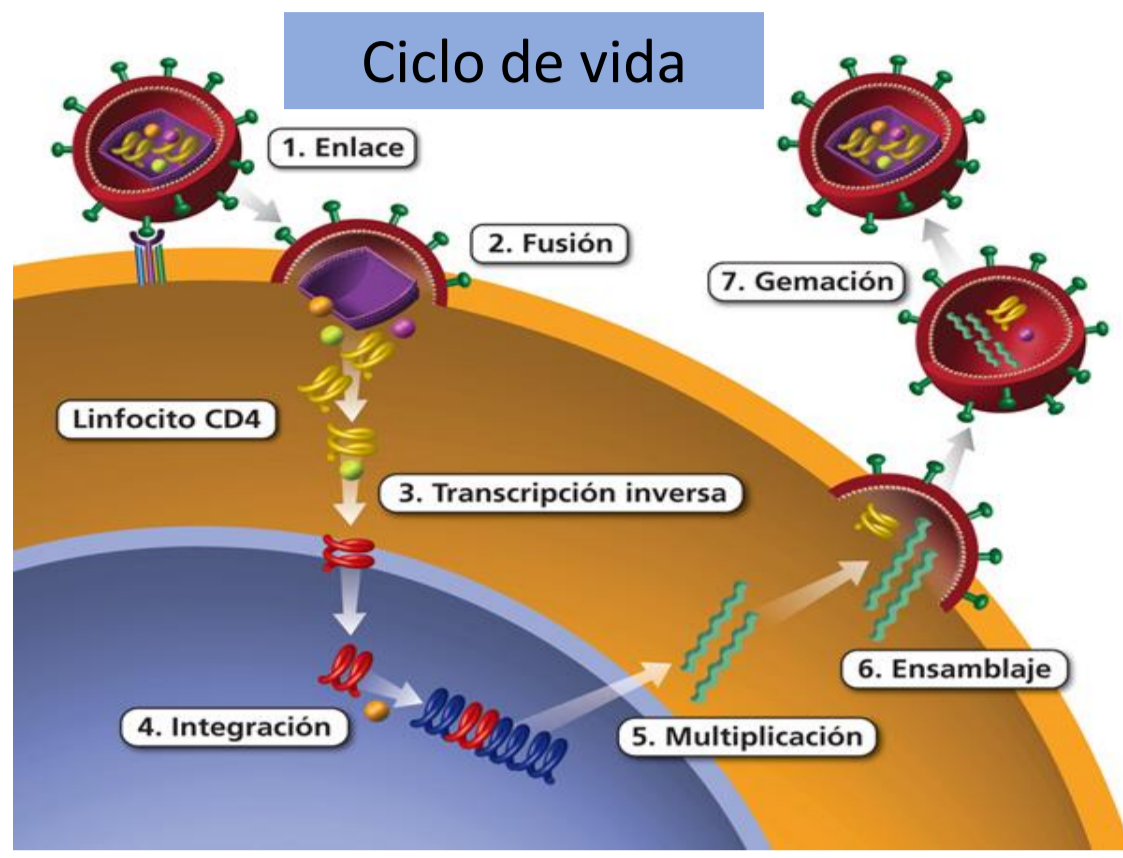
# DOVATO, NUEVO FÁRMACO PARA EL TRATAMIENTO DEL VIH

Pablo Serrano Salazar

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

## INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus con ARN monocatenario. Existen 2 tipos: VIH-1 y VIH-2.



- Antagonistas de CCR5: maraviroc
- Inhibidores de la fusión: enfuvirtida
- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN): lamivudina
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN): efavirenz
- Inhibidores de la integrasa (II): dolutegravir
- Inhibidores de la proteasa (IP): ritonavir

Generalmente se emplean combinaciones de 3 o más fármacos que actúan sobre distintas dianas terapéuticas.

## Epidemiología

36,7 millones de infectados en 2016. 2/3 de los infectados son de África subsahariana.

## Infección

- Afecta a células del sistema inmunitario, especialmente a los linfocitos T CD4+.
- Al principio suele ser asintomática, aunque pueden aparecer síntomas gripales.
- A la larga, si no se trata, los niveles de linfocitos T CD4+ son muy bajos y se produce una situación de inmunodeficiencia, SIDA.

## Transmisión

A través de fluidos, durante el embarazo.

## Diagnóstico

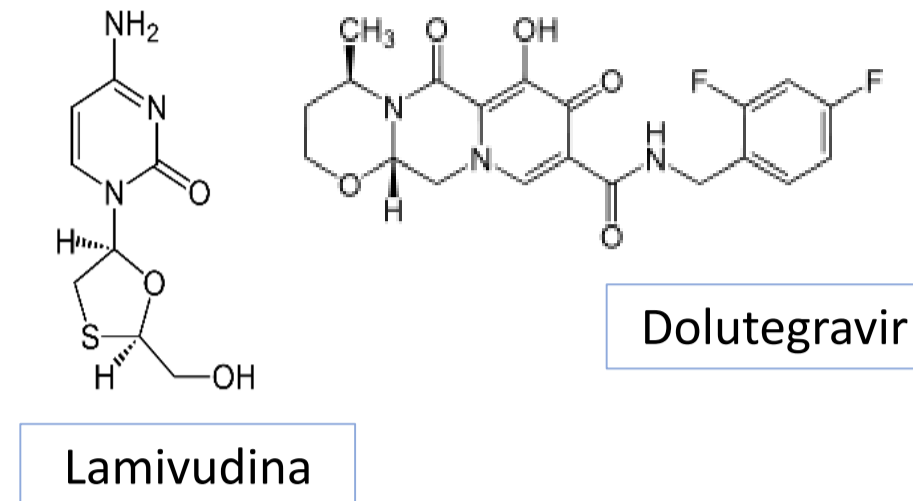
Detección de anticuerpos a las 3-4 semanas.

## Dovato

Tratamiento contra VIH-1, sus principios activos son dolutegravir y lamivudina. Se administra una vez al día.

- Ventajas
  - Baja complejidad
  - Bajo coste
  - Alta tolerabilidad
  - Pocas interacciones

- Factores a tener en cuenta a la hora de usarlo:
  - Carga viral del paciente y recuento de células CD4+
  - Resistencia genotípica del VIH
  - Presencia de comorbilidades
  - Toxicidades y problemas hepáticos y/o renales



## OBJETIVOS

Estudio del medicamento Dovato desde el punto de vista químico-médico

Recopilar información sobre la síntesis, los mecanismos de acción y la relación estructura-actividad, los ensayos clínicos, así como datos acerca de la comercialización de Dovato.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica en distintas bases de datos

Uso del programa ChemSketch para el diseño de estructuras químicas

El método empleado fue analizar distintos aspectos del medicamento Dovato



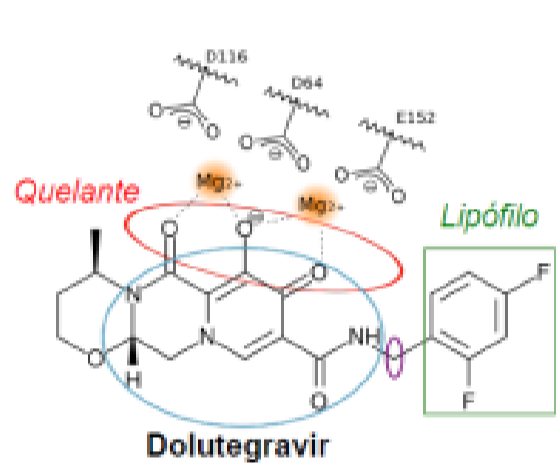
## RESULTADOS Y DISCUSIONES

Dovato, contiene 2 principios activos, redujo la carga vírica de forma rápida y sostenida y la reducción no era inferior a la que se conseguía con un tratamiento de 3 fármacos como dolutegravir/tenofovir/emtricitabina, por lo que se consigue una mejora de la salud con un menor número de fármacos y con ello, una serie de ventajas.

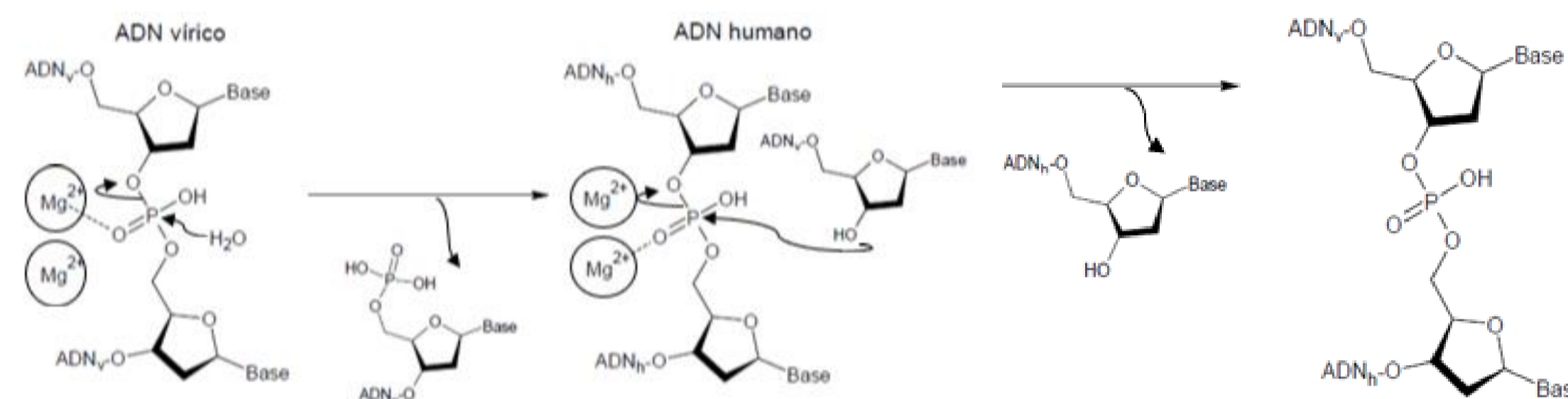
## Estudio del dolutegravir

### Relación estructura-actividad

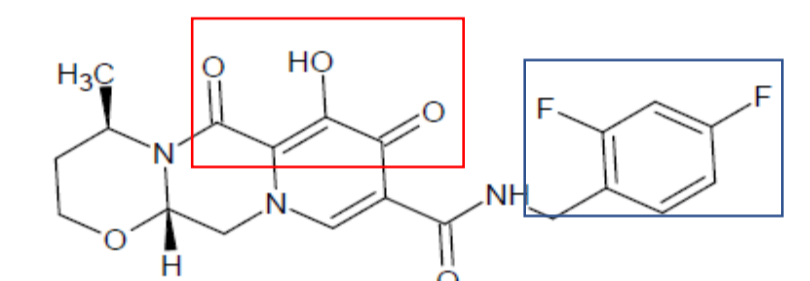
Dolutegravir es efectivo contra VIH-1, bloquea de forma irreversible la replicación, al unirse los 2 cationes divalentes Mg<sup>2+</sup> dentro del sitio activo de la integrasa desplazando al ADN viral y así impide la unión del ADN viral al ADN del huésped.



La integrasa, es la enzima responsable de la unión del ADN del virus con el ADN humano. En ausencia de un inhibidor, como es el dolutegravir, actúa de la siguiente forma:

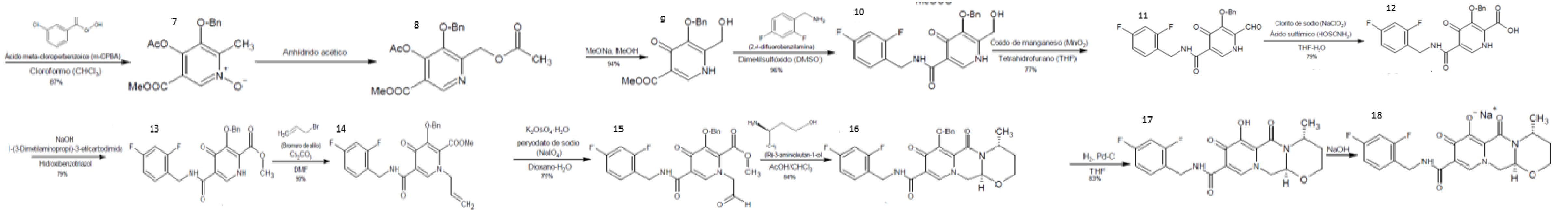


Dolutegravir es un inhibidor de la integrasa, sus características estructurales: un fragmento con capacidad quelante que se coordinan con el Mg<sup>2+</sup> del centro activo de la integrasa y una cadena lateral bencílica con halógenos que se apila con el penúltimo nucleótido del extremo 3' del ADN viral.



## Síntesis del dolutegravir

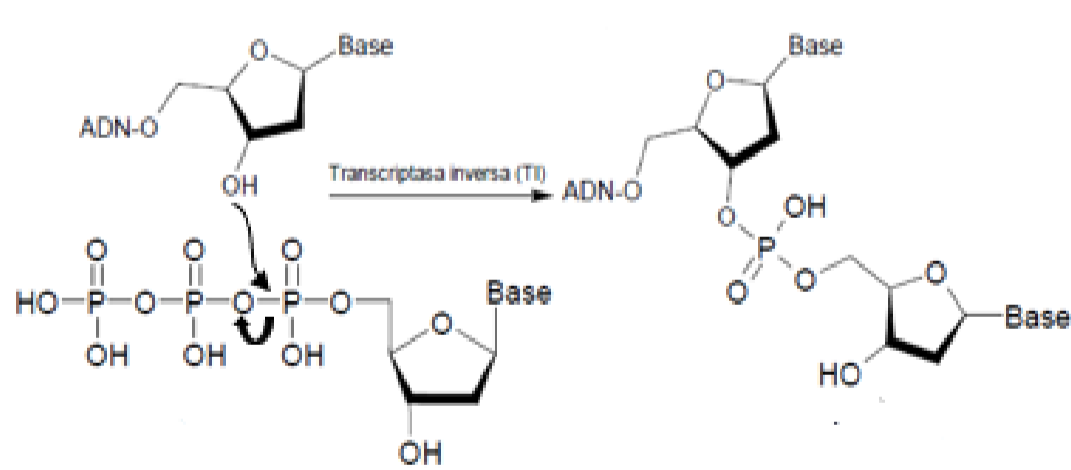
Dolutegravir, está constituido por la unión de un esqueleto tricíclico, conteniendo un anillo de pirazina fusionado a una piridina y una oxazina, con la 2,4 difluorobenzilamina a través de un grupo carboxamida. Síntesis de Yasunori Aoyama y colaboradores.



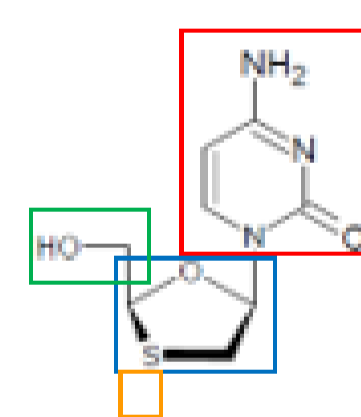
## Estudio de la lamivudina

### Relación estructura-actividad

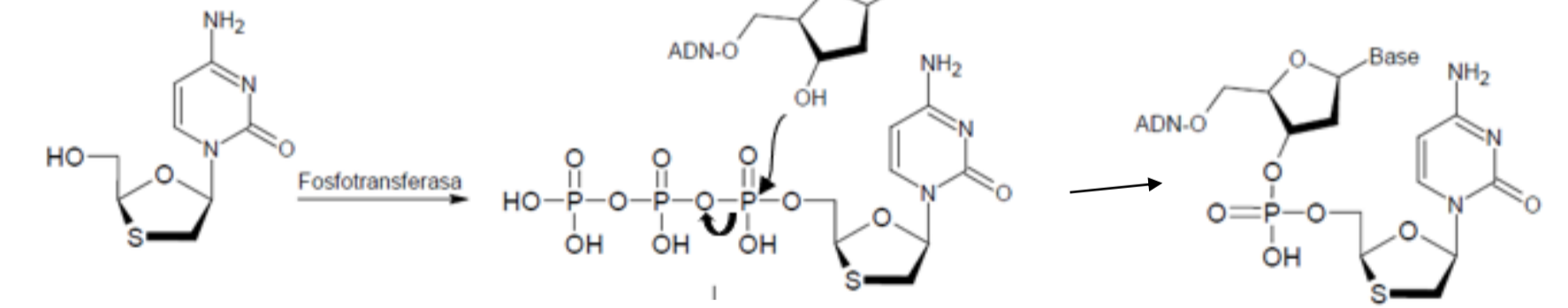
La transcriptasa inversa es una enzima que participa en la síntesis de ADN de doble cadena a partir del ARN monocatenario. Su mecanismo en ausencia de inhibidor es:



Lamivudina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo a nucleósido, sus características estructurales: una purina o pirimidina que imita a una base nitrogenada, unido a la base se encuentra una cadena variable, ocupando el sitio que ocupa la desoxirribosa, unida a la cadena se encuentra un hidroximetil, que será fosforilado a la forma trifosforilada y así imitando a un nucleótido. Tiene en el extremo 3' no tienen un grupo capaz de continuar la elongación del ADN.

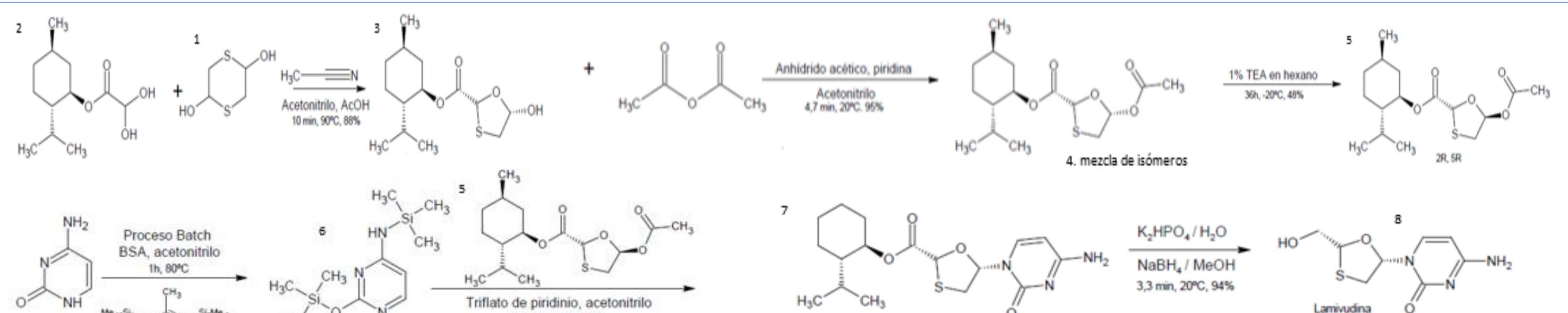


La lamivudina se fosforila hasta su forma trifosforilada, imitando a un nucleótido, y tras esto es incorporada a la cadena de ADN, esta pasa a ser el último nucleótido de la cadena, pero al carecer de grupo hidroxilo en 3' no puede continuar la elongación de la cadena y se produce la terminación.



## Síntesis de la lamivudina

Lamivudina está formada por una pirimidina sustituida imitando a una citosina, la pirimidina está unida a un oxatiolano que imita a una pentosa y este tiene una cadena lateral de hidroximetil, lo que imita a un nucleósido, una vez trifosforilado, se transformará en un nucleótido. Síntesis de Devender Mandala, Sravanthi Chada y Paul Watts.



## Estudios clínicos

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 %

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	% de pacientes <50 copias/ml de ARN del virus en plasma 96 semanas
GEMINI-1	Dolutegravir+lamivudina	90 %	84 %
	Dolutegravir+tenofovir+emtricitabina	93 %	89 %
GEMINI-2	Dolutegravir+lamivudina	93 %	88 %
	Dolutegravir+tenofovir+emtricitabina	94 %	90 %

En los ensayos GEMINI se utilizaba Dovato como tratamiento inicial contra el VIH cuando hay una carga vírica elevada, mientras que los ensayos TANGO se emplea como tratamiento de mantenimiento cuando la carga vírica es baja.

## CONCLUSIONES

Tras analizar los distintos aspectos de este medicamento se ha podido comprobar que no es menos eficaz que los regímenes de 3 o más fármacos, ya que actúa en procesos clave del ciclo vital del virus. Es un fármaco más seguro y más económico debido a su mayor simplicidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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>
2. 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>
3. 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>

## Comercialización

La autorización estuvo basada en los resultados de los estudios GEMINI 1 y 2. La compañía ViiV Healthcare, es responsable del lanzamiento de este medicamento, el cual fue autorizado el 19 de julio de 2019. En la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM), se decidió tiene un precio de 637,74 € (euros).

Efectos adversos: trastornos psicológicos, nerviosos y gastrointestinales. Defectos en el tubo neural durante el embarazo y cambios en la creatinina sérica por inhibición del transportador renal OCT-2