



**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Carrera de Farmacia**

**EVALUACIÓN DEL CABOTEGRAVIR, INHIBIDOR DE LA  
INTEGRASA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA  
(HIV-1), PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA  
INFECCIÓN POR HIV-1**

**Autor:** Fabio J. Cannarozzi

**Directora:** Dra. Silvia A. González

**Lugar de trabajo:** Laboratorio de Virología, CONICET–Facultad de  
Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Belgrano (UB)

Buenos Aires, 2021



***Nam et ipsa scientia potestas est***

***Sir Francis Bacon, Meditationes Sacrae (1597)***

## RESUMEN

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) se ha convertido en uno de los patógenos que más afectan la salud humana a nivel mundial en los últimos 35 años. HIV-1 provoca una infección de curso crónico, desencadenando en un período de aproximadamente 10 años un cuadro de inmunodeficiencia severa, conocido como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lo que ocasiona la muerte de la persona infectada debido a su incapacidad de responder a infecciones oportunistas u otras patologías. Los datos de la Organización Mundial de la Salud indican que a fines del año 2020 había 37,7 millones de personas viviendo con HIV. En el caso de Argentina, los datos del Ministerio de Salud indican que alrededor de 139.000 personas viven con HIV-1, notificándose por año 5.800 casos nuevos.

La terapia antirretroviral combinada representa un pilar en el tratamiento de la infección por HIV. Dado que el paciente infectado con HIV-1 tiene que tomar las drogas antirretrovirales de por vida, y que HIV-1 exhibe una tasa elevada de mutación, el éxito del tratamiento se basa en evitar o contrarrestar farmacológicamente la aparición de mutaciones asociadas a resistencia a las drogas antirretrovirales. Esto exige un continuo seguimiento clínico/médico de las mutaciones asociadas a drogas antirretrovirales y requiere del desarrollo de nuevos inhibidores. En este sentido, un hito importante fue la incorporación a la terapia antirretroviral de los inhibidores de la enzima integrasa de HIV-1. Por otra parte, el desarrollo de drogas antirretrovirales de acción prolongada y no orales podría tener un impacto positivo en términos de adherencia al tratamiento antirretroviral a largo plazo.

El cabotegravir es un inhibidor de la integrasa de segunda generación caracterizado por su alta barrera genética y una buena potencia antirretroviral, el cual puede administrarse como suspensión inyectable de acción prolongada (LA-CAB). En esta Tesina, se analizaron los datos obtenidos en los diferentes ensayos clínicos cuyos objetivos fueron evaluar parámetros farmacológicos del LA-CAB, tales como la actividad antiviral, tolerabilidad, seguridad y dosificación, no solo en personas infectadas, tanto naïves como con tratamiento antirretroviral previo, sino también en individuos sanos con riesgo moderado de infección por HIV-1.

**Palabras clave:** HIV-1; terapia antirretroviral; cabotegravir; inhibidores de la integrasa de HIV

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco de todo corazón a la Dra. Silvia A. González, por su compromiso, conocimiento y dedicación. Quiero destacar su ética, profesionalismo y calidez humana, en principio como profesora y luego como Directora de Tesis. Por contribuir con mi formación tanto personal como profesional. Los agradecimientos se extienden para el Dr. José Luis Affranchino por sus consejos y participación en este trabajo.

A Candela Nizzero, por el apoyo incondicional, las tantas noches de estudio y sobre todo, los buenos momentos compartidos. También a Abril Gold, Macarena Yazbek y todas mis compañeras y compañeros de cursada por acompañarme durante estos años de estudio.

A Juan Ignacio Wassouf y Julián Loss por la pasión que sienten, al igual que yo, por la ciencia. A Lucas Cuneo y Tomás Zottola, amigos y futuros colegas, por su amistad y también a todos mis amigos por la banca durante tantos años.

A mis compañeros de mi primer trabajo, la farmacia, por haberme formado primero como persona y luego como profesional durante 5 años; en especial a las Farmacéuticas María Alejandra Bartolotti y Florencia Fernández por sus vastos consejos sobre esta hermosa profesión que elegimos.

Y por último, pero no menos importante, a mis padres Armando Cannarozzi y Claudia Federico por haberme inculcado tanto con ejemplos como con palabras, valores como la ética y el compromiso moral y, por haberme enseñado que con esfuerzo, pasión y perseverancia puedo lograr cualquier objetivo que me proponga. También a Luciana Cannarozzi, mi hermana y futura colega por acompañarme en todo momento y en especial durante toda mi etapa como estudiante universitario donde participó de manera activa ayudándome a repasar para la mayoría de los exámenes, incluido este trabajo final de grado.

# ÍNDICE

<b>Abreviaturas</b>	v
<b>Introducción</b>	
1. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1): historia de su descubrimiento y epidemiología	1
2. Genoma viral	3
2.1. <i>Introducción</i>	3
2.2. <i>Genes estructurales</i>	4
2.3. <i>Genes regulatorios</i>	7
2.4. <i>Genes accesorios</i>	7
3. <i>Ciclo de replicación de HIV-1</i>	9
4. <i>Terapia antirretroviral: fundamento y generalidades de las drogas utilizadas</i>	13
5. <i>Desarrollo de inhibidores de la IN de HIV-1</i>	14
5.1. <i>Mecanismo de integración</i>	14
5.2. <i>Proteínas celulares que contribuyen al proceso de integración</i>	15
5.3. <i>Inhibidores de transferencia de la cadena mediada por la enzima IN</i>	17
5.3.1. <i>INSTIs de primera generación</i>	18
5.3.2. <i>INSTIs de segunda generación</i>	19
5.4. <i>Inhibidores alostéricos de la IN de HIV-1</i>	20
<b>Objetivos</b>	22
<b>Métodos</b>	
1. Diseño	23
2. Búsquedas bibliográficas y fuentes de consulta para la investigación	23
3. Selección de los trabajos científicos y de los ensayos clínicos	23
4. Criterios aplicados para la recolección de datos	24
4.1. <i>Diseño de los ensayos</i>	24
4.2. <i>Características de los participantes de los ensayos clínicos</i>	24
4.3. <i>Características de las intervenciones y tratamientos</i>	24
4.4. <i>Valoración de sesgos en los estudios</i>	24
5. Parámetros y variables analizados en los ensayos clínicos seleccionados	24
<b>Resultados</b>	
1. Cabotegravir como tratamiento para la infección por HIV	26
1.1. Ensayos de fase II	26
1.1.1. LATTE	26
1.1.2. LATTE-2	30
1.2. Ensayos de fase III	35

1.2.1 FLAIR	35
1.2.2. ATLAS	38
1.2.3. ATLAS-2M	42
2. Ensayos clínicos para evaluar al cabotegravir como agente profiláctico	45
2.1. ECLAIR	45
2.2. Estudio HPTN 077	48
2.3. Estudios HPTN 083 y HPTN 084	51
<b>Discusión y Conclusiones</b>	<b>54</b>
<b>Referencias</b>	<b>56</b>

## ABREVIATURAS

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ABC/3TC	abacavir/lamivudina
ABC/DTG/3TC	abacavir/dolutegravir/lamivudina
ADN	ácido desoxirribonucleico
ALLINIs	inhibidores alostéricos de la integrasa de HIV-1
ARN	ácido ribonucleico
ART	Terapia antiretroviral ( <i>antiretroviral therapy</i> )
ARV	retrovirus asociado al SIDA
BIC	bictegravir
BST-2	antígeno 2 de estroma de médula ósea
CA	proteína cápside de HIV-1
CAB	cabotegravir
CCD	dominio catalítico central o <i>core</i> catalítico de la integrasa de HIV-1
CRF	formas recombinantes circulantes de HIV-1
CRM1	región cromosómica de mantenimiento 1
DHHS	Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.
DTG	dolutegravir
EFZ/FTC/3TC	efavirenz/emtricitabina/tenofovir
Env	glicoproteína viral de envoltura
EVG	elvitegravir
EVG/COBI/FTC/TDF	elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU.
HAART	terapia antirretroviral de alta actividad ( <i>Highly active antiretroviral therapy</i> )
HIV	virus de la inmunodeficiencia humana
HTLV	virus linfotrópico humano de células T



HTS	cribado de alto rendimiento ( <i>high-throughput screening</i> )
IBD	dominio de unión a la integrasa
ICTV	Comité Internacional de Taxonomía de Virus
IL-2	interleuquina 2
IN	integrase de HIV-1
INSTIs	inhibidores de la transferencia de la cadena mediada por la integrasa de HIV
LA	acción prolongada ( <i>long acting</i> )
LAV	virus asociado a linfadenopatías
LEDGF/p75	factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino
LTR	repetición terminal larga ( <i>long terminal repeat</i> )
MA	proteína matriz de HIV-1
NC	proteína nucleocápside de HIV-1
NNRTIs	inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa
NRTIs	inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa
nt	nucléotidos
NTD	domino amino-terminal
P-TEFb	factor B positivo de elongación de la transcripción
PBO	placebo
PBS	sitio de unión del cebador ( <i>primer binding site</i> ) en el genoma de HIV-1
PCP	neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
PIC	complejo de preintegración
PIs	inhibidores de proteasa
PLWH	personas que viven con HIV/SIDA ( <i>People living with HIV/AIDS</i> )
PR	proteasa de HIV-1
RAL	raltegravir
RPV	rilpivirina
RRE	elemento que responde a Rev
RT	transcriptasa reversa

SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIV	virus de la inmunodeficiencia de simios
TAR	elemento de respuesta a la transactivación de HIV-1
TCGF	factor de crecimiento de células T
TDF/FTC	tenofovir/emtricitabina

## INTRODUCCIÓN

# 1. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1): historia de su descubrimiento y epidemiología

El primer retrovirus humano, al que se denominó virus linfotrópico de células T (HTLV), fue reportado por el equipo de R.C. Gallo en 1980 y reconfirmado por Y. Hinuma y colaboradores en 1981 (Hinuma *et al.*, 1981; Poiesz *et al.*, 1980). Dicho descubrimiento dependió a la vez de investigaciones previas del grupo de Gallo que condujeron al hallazgo y la caracterización del factor de crecimiento de células T (TCGF; *T cell growth factor*), que luego se llamó interleuquina 2 (IL-2). Esto fue de suma importancia en muchos aspectos, ya que permitió cultivar *in vitro* células T.

Los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fueron detectados en Estados Unidos entre los años 1980 y 1981 cuando se observó en un grupo de 4 jóvenes homosexuales previamente sanos el desarrollo de una rara infección oportunista llamada neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) (Gottlieb *et al.*, 1981). En diciembre de 1981 se notificaron los primeros casos de PCP en personas que se inyectaban drogas (Centers for Disease Control, 1981a). Al mismo tiempo, se registró en la ciudad de Nueva York y en California una mayor tasa de incidencia y mortalidad de una forma agresiva del sarcoma de Kaposi en hombres homosexuales cuya edad promedio era de 39 años (Centers for Disease Control, 1981b). También se informaron neoplasias poco frecuentes como linfomas de tipo no-Hodgkin, infecciones extensas de mucosas por *Candida albicans*, anergia, linfopenia y múltiples infecciones virales (Klein *et al.*, 1984).

En 1982, esta condición clínica se denominó SIDA, aunque hasta ese momento se desconocía el agente causal. En este escenario, diferentes grupos de investigadores en los Estados Unidos y Europa se dedicaron a aislar e identificar el patógeno causante del SIDA. Un año más tarde, el grupo de Gallo aisló, a partir de linfocitos T de sangre periférica de tres pacientes con SIDA, uno de los Estados Unidos y dos de Francia, el virus responsable de la enfermedad. Este virus exhibía la morfología de los retrovirus tipo C, actividad de transcriptasa reversa, y era reconocido por anticuerpos dirigidos a las proteínas del core de HTLV (Gallo *et al.*, 1983). Dado que todos estos datos indicaban que el virus responsable del SIDA pertenecía a la familia HTLV, se lo llamó HTLV-III. Simultáneamente, L. Montagnier y colaboradores aislaron un retrovirus con la morfología típica de los lentivirus a partir de un paciente con linfadenopatía utilizando el protocolo previamente descrito para el HTLV por Gallo. A este nuevo retrovirus, que exhibía características que lo distinguían de los virus linfotrópicos de células T conocidos hasta el momento, se lo denominó virus asociado a linfadenopatías (LAV; *lymphadenopathy associated virus*) (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983).

En 1984 el grupo de J. Levy de la Universidad de California informó, de manera independiente, el aislamiento de un retrovirus con morfología tipo lentiviral a partir de individuos

con SIDA al que se designó con el nombre de retrovirus asociado al SIDA (ARV; *AIDS-associated retrovirus*) (Levy *et al.*, 1984).

En 1986 el Subcomité de Retrovirus Humanos, autorizado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), publicó una carta en la revista *Science* proponiendo el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana (HIV; *human immunodeficiency virus*) para el agente causal del SIDA (Coffin *et al.*, 1986).

Años más tarde se descubrió que un virus morfológicamente similar a HIV-1, pero antigénicamente distinto, causaba SIDA en pacientes de África Occidental (Clavel *et al.*, 1986), y estaba estrechamente relacionado con un lentivirus que causaba inmunodeficiencia en macacos en cautiverio (Chakrabarti *et al.*, 1987; Daniel *et al.*, 1985; ver referencias en Affranchino & González, 2014). En efecto, se estableció que este virus, al que se denominó HIV tipo 2 (HIV-2), se originó por transmisión al ser humano del SIVsmm, el virus de inmunodeficiencia de simios del mangabeyo gris (*Cercocebus atys*) (Sharp & Hahn, 2011).

Los análisis filogenéticos de las cepas aisladas de diversas zonas geográficas del mundo han conducido a la clasificación de HIV tipo 1 (HIV-1) en cuatro categorías: grupos, sub-tipos, sub-subtipos y formas circulantes recombinantes. Existen cuatro grupos de HIV-1 transmitidos de manera independiente del chimpancé y del gorila al humano denominados M (*main*; principal), O (*outlier*, atípico), N (*non-M, non-O*; no M ni O) y P (*pending the identification of further human cases*; pendiente de la identificación de casos adicionales en humanos) (Gao *et al.*, 1999; Vallari *et al.*, 2011). Cada una de al menos tres transmisiones a seres humanos de un SIV (SIVcpz) de chimpancés (*Pan troglodytes*) originó en la población humana los grupos genéticamente diferenciados de HIV-1 M, O, y N, (Sharp & Hahn, 2011): El grupo P, relacionado evolutivamente con el SIV de gorila (*Gorilla sp.*), fue descubierto en 2009 en una mujer de Camerún que residía en Francia y hasta el momento sólo se ha aislado un HIV-1 grupo P de otro individuo de Camerún (Vallari *et al.*, 2011).

El grupo M incluye las cepas responsables de la pandemia alrededor del mundo, y se subdivide en nueve subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J y K) y en aproximadamente catorce formas que resultan de la recombinación entre subtipos; por ejemplo, los subtipos A y F se subdividen en sub-subtipos (A1, A2, A3, A4, F1 y F2) (Sharp & Hahn, 2011).

En el mundo, el subtipo C representa 48% de las infecciones, seguido de los subtipos A, B, G y D que corresponden a un 12%, 5% y 2% de las infecciones, respectivamente. Cabe destacar que el subtipo B es el responsable de la gran mayoría de las infecciones por HIV-1 en Europa, las Américas y Australia (Freed & Martin, 2013; Gilbert *et al.*, 2007).

Por otra parte, la coinfección de un individuo con HIV-1 de diferentes subtipos, los cuales circulan en una misma zona geográfica, puede resultar en la aparición de las formas recombinantes circulantes (CRF; *circulating recombinant forms*), incrementando así la heterogeneidad genética de HIV-1 (Brun-Vézinet & Charpentier, 2013). En la actualidad se han descrito 52 CRF que se identifican con los números y con las letras de los subtipos involucrados

(Freed & Martin, 2013). Las CRF representan, por lo menos, 20% de las infecciones por HIV en el mundo.

Según los datos de la última estadística (2019) del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el HIV/SIDA (ONUSIDA; <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>), hay alrededor de 38 millones de personas infectadas con HIV-1, se infectan y fallecen por año 1,7 millones y 690.000 individuos, respectivamente. Desde el comienzo de la pandemia, cerca de 70 millones de personas se infectaron con HIV y 33 millones murieron a causa del SIDA.

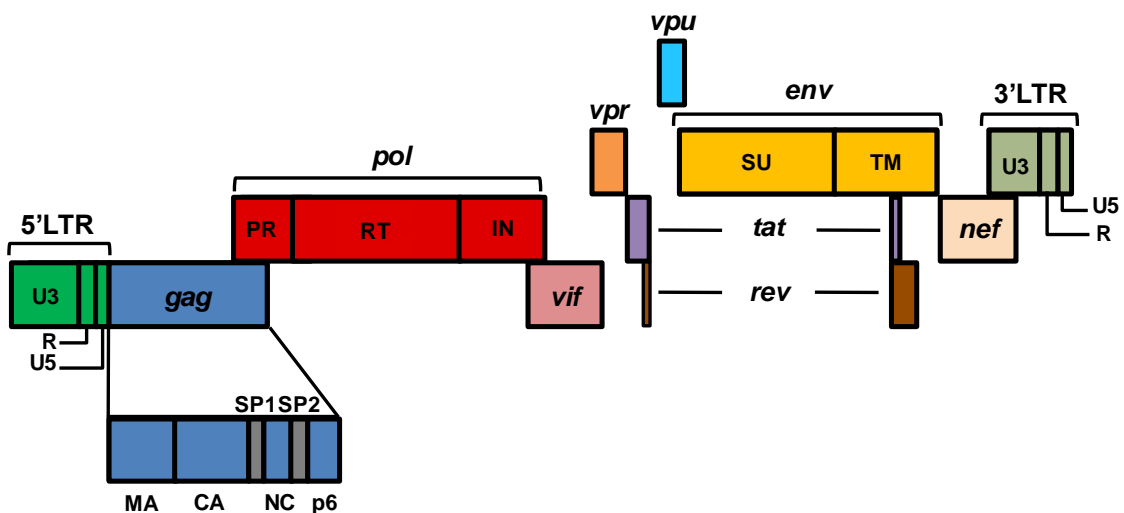
En la República Argentina, de acuerdo con los datos del Ministerio de Salud ([www.msal.gob.ar/sida/](http://www.msal.gob.ar/sida/)), se estima que existen 122.000 personas que son HIV-positivas, de las cuales el 30% desconoce su situación y otro 30% es diagnosticado en un estadio avanzado de la infección. Aproximadamente 6.500 personas se infectan con este virus por año.

## 2. Genoma viral

### 2.1 Introducción

HIV-1, como virus perteneciente al género lentivirus de la familia *Retroviridae*, posee un genoma compuesto por dos moléculas idénticas de ARN de polaridad positiva de aproximadamente 10.000 nucleótidos (Hahn *et al.*, 1984; Luciw *et al.*, 1984). Este virus posee un nivel de complejidad extraordinario, ya que además de los genes *gag*, *pol*, y *env* presentes en todos los retrovirus, cuenta con la presencia de seis marcos abiertos de lectura adicionales que codifican para proteínas que participan en la regulación del ciclo de replicación viral y en contrarrestar los mecanismos antivirales propios de las distintas células blanco ([Figura 1](#)) (para una revisión bibliográfica sobre el tema, ver Freed & Martin, 2013; Goff, 2013).

Al igual que en todos los retrovirus, el genoma viral es utilizado como molde por la transcriptasa reversa viral para sintetizar una molécula lineal de ADN doble cadena (Goff, 2013). Este ADN copia del genoma viral se inserta en los cromosomas de la célula infectada mediante la acción de la enzima viral integrasa (Goff, 2013). El ADN viral integrado, denominado provirus, presenta en los extremos 5' y 3' secuencias idénticas repetidas denominadas repeticiones terminales largas (LTRs; *long terminal repeats*) flanqueando los genes que codifican las principales proteínas estructurales, *gag*, *pol* y *env*. (Ratner *et al.*, 1985; Wain-Hobson *et al.*, 1985) ([Figura 1](#)). Las LTRs constan de unidades funcionales discretas asignadas, en el sentido 5' a 3', como U3, R y U5 ([Figura 1](#)). Estas unidades funcionan como regiones promotoras para la transcripción del genoma viral, ya que la LTR 5' posee las secuencias de unión para proteínas regulatorias de la transcripción necesarias para reclutar a la ARN polimerasa II, además de ser fundamentales para la integración del virus en el genoma de la célula hospedadora (Freed & Martin, 2013).



**Figura 1. Esquema del genoma de HIV-1.** En los extremos 5' y 3' se hallan las repeticiones terminales largas (LTR). Se muestran las proteínas maduras codificadas por los genes *gag*, *pol* y *env*, así como los genes regulatorios *tat* y *rev*, y los genes accesorios *vif*, *vpr*, *vpu* y *nef*.

## 2.2 Genes estructurales

Las proteínas estructurales son necesarias para la síntesis de nuevas partículas virales, y los genes que codifican para éstas son, en sentido 5' a 3' del genoma viral, *gag*, *pol* y *env* (Figura 1): *gag* significa antígeno de grupo (*group antigen*); *pol* denota polimerasa (*polymerase*); y *env* corresponde al gen que codifica para la glicoproteína viral de envoltura (*envelope*) (Goff, 2013).

El gen *gag* codifica para el precursor poliproteico **Gag**, cuya multimerización resulta en el ensamblado de partículas virales en la membrana plasmática de la célula infectada (para una revisión del tema, ver Affranchino & González, 2014; Freed & Martin, 2013). Durante o inmediatamente luego de la brotación de las partículas virales inmaduras al medio extracelular, el precursor Gag es procesado por la proteasa viral para generar las proteínas del virión maduro: matriz (MA), cápside (CA), nucleocápside (NC), el péptido carboxilo-terminal p6, y los péptidos espaciadores SP1 y SP2 (Figura 1) (Freed & Martin, 2013).

La proteína **MA**, que corresponde al dominio N-terminal del precursor Gag, provee durante el ensamblado de las partículas los determinantes primarios para el transporte y asociación de Gag con la membrana plasmática: (i) el ácido mirístico unido covalentemente a la glicina N-terminal (Göttlinger *et al.*, 1989; Manrique *et al.*, 2001); (ii) una región polibásica, localizada entre los residuos 26 y 32 de las proteínas MA de HIV-1 y de SIV, que establece interacciones electrostáticas con los fosfolípidos, especialmente con fosfatidil inositol-(4,5)-bifosfato, presentes en la cara interna de la membrana plasmática (González *et al.*, 1993; Zhou *et al.*, 1994); y (iii) los aminoácidos hidrofóbicos Val7 y Leu8 de las MA de HIV-1 y de SIV, que

contribuyen a estabilizar la asociación de Gag con la membrana plasmática (González & Affranchino, 1998; Ono & Freed, 1999). Estudios de nuestro laboratorio sobre el ensamblado de SIV y de otros grupos de investigación en HIV-1 han demostrado que otra de las funciones de la MA es la de mediar la incorporación de la glicoproteína Env a los viriones (Freed & Martin, 1996; González *et al.*, 1993, 1996; Manrique *et al.*, 2003, 2008; Murakami & Freed, 2000).

La proteína **CA** forma el *core* cónico de las partículas virales ([Figura 2](#)) (Thali *et al.*, 1994; para una revisión del tema, ver Sundquist & Kräusslich, 2012). Varios estudios, incluyendo los de nuestro laboratorio en SIV, han permitido dilucidar el rol que la proteína CA juega durante la morfogénesis lentiviral: como dominio central de la poliproteína Gag, la CA participa de las múltiples interacciones proteína-proteína que conducen a la multimerización de Gag en partículas (de Marco *et al.*, 2010; Rauddi *et al.*, 2011; von Schwedler *et al.*, 2003), mientras que ya como proteína independiente, la CA se autoensambla en la estructura cónica de *core* que protege a los componentes del virión necesarios para las siguientes etapas de infección y replicación (Forshey *et al.*, 2002; von Schwedler *et al.*, 2003). Las funciones de la CA de HIV-1 no se hallan limitadas al proceso de ensamblado viral: se ha demostrado que esta proteína viral está involucrada en el desnudamiento del virión y en la importación a núcleo del complejo de preintegración (Forshey *et al.*, 2002; Krishnan *et al.*, 2010; von Schwedler *et al.*, 2003).

La proteína **NC** es un pequeño dominio de la poliproteína Gag que contiene dos motivos Cys-X<sub>2</sub>-Cys-X<sub>4</sub>-His-X<sub>4</sub>-Cys (CCHC) denominados **dedos de zinc** (*zinc fingers*), los cuales median el empaquetamiento del ARN genómico viral en los viriones ([Figura 2](#)) (Jewell & Mansky, 2000; Manrique *et al.*, 2004). Estudios de nuestro laboratorio y de otros grupos han establecido que la interacción NC-ARN es importante para el ensamblado retroviral (Abdusetir Cerfoglio *et al.*, 2014; Cimarelli *et al.*, 2000; Manrique *et al.*, 2004; Muriaux *et al.*, 2001). Por otro lado, la proteína NC de los retrovirus exhibe actividad *in vitro* de chaperona de ácidos nucleicos (Jewell & Mansky, 2000), lo que ha llevado a proponer que la NC actuaría como cofactor de la transcriptasa reversa (RT) durante la retrotranscripción del genoma viral (Levin *et al.*, 2010).

El péptido **p6**, presente únicamente en las proteínas Gag de los lentivirus de primates, media la brotación de las partículas virales (Bieniasz, 2009). En HIV-1, esta actividad de p6 depende de los dominios “tardíos” PT/SAP y YPX<sub>n</sub>L (donde la secuencia y longitud de X son variables) que reclutan a componentes de la maquinaria celular ESCRT (*endosomal sorting complexes required for transport*), la cual participa normalmente en la brotación de vesículas hacia el lumen endosomal (ver referencias sobre este tema en Sundquist & Kräusslich, 2012).

El **gen pol** codifica para las tres enzimas esenciales del ciclo de vida viral: la proteasa (PR), la transcriptasa reversa (RT)/RNasa H, y la integrasa (IN). ([Figura 1](#) y [Figura 2](#)) (Goff, 2013; Lee *et al.*, 2012).

La **proteasa (PR)** de HIV-1, como todas las proteasas retrovirales, pertenece a la familia de las aspartil proteasas y funciona como un homodímero formado por dos subunidades idénticas de 99 aminoácidos, en el que cada subunidad contribuye con un residuo de ácido aspártico al sitio activo (Goff, 2013; Navia *et al.*, 1989; Wlodawer *et al.*, 1989). La formación de la PR dimérica



madura con actividad proteolítica requiere la interacción entre dos moléculas del precursor Gag-Pol, lo cual resulta en de la propia escisión de la PR (autoprocesamiento). Durante o inmediatamente después de la brotación de los viriones al medio extracelular, la PR viral procesa las poliproteínas precursoras Gag y Gag-Pol para generar viriones infecciosos maduros ([Figura 3](#)) (Goff, 2013; Lee *et al.*, 2012).

La **transcriptasa reversa (RT)** de HIV-1 es un heterodímero formado por dos subunidades relacionadas: la mayor, p66, de 560 aminoácidos, y la menor, p51, que corresponde a los primeros 440 residuos de p66 (Jacobo-Molina *et al.*, 1993). La subunidad p66 tiene dos sitios catalíticos: el dominio N-terminal exhibe actividad de ADN polimerasa dependiente de ADN y ARN; y el dominio C-terminal tiene actividad de RNasa H que degrada la cadena de ARN en un híbrido ARN-ADN. La subunidad p51 carece de actividad catalítica y tiene función estructural (para una revisión del tema, ver Hu & Hughes, 2012).

La **integrasa (IN)** de HIV-1 desempeña una función vital en el ciclo de vida del virus al catalizar la integración del ADN viral complementario en el genoma de la célula infectada ([Figura 3](#)). Al ADN viral integrado se lo denomina provirus.

Esta enzima viral es una polinucleotidil transferasa compuesta por tres dominios funcionalmente distintos: un dominio N-terminal (NTD) que exhibe el motivo “dedo de zinc” HHCC, un dominio catalítico central (CCD; *catalytic core domain*) que contiene al motivo de aminoácidos ácidos DDE, altamente conservado en el CCD de integrasas y transposasas, y un dominio C-terminal (CTD) menos conservado (Goff, 2013; ver referencias en Engelman, 2019). Los tres dominios de la IN estarían involucrados en la multimerización de la enzima y en la unión al ADN (Goff, 2013).

Recientemente, se ha descubierto que la IN tiene un segundo papel esencial durante la morfogénesis de HIV-1: la IN se une al ARN genómico viral en los viriones y la asociación IN-ARN genómico es indispensable para la formación de viriones infecciosos (Kessl *et al.*, 2016). Cabe destacar que los inhibidores alostéricos de la IN interfieren con la unión de la IN al ARN genómico viral en los viriones (Kessl *et al.*, 2016).

El **gen env** codifica para la glicoproteína viral de envoltura (Env), la cual se sintetiza en el retículo endoplasmático como un precursor altamente glicosilado, gp160, que es luego procesado en el aparato de Golgi por proteasas celulares en la subunidad de superficie (SU; gp120) y la de transmembrana (TM; gp41) (Checkley *et al.*, 2011). En la superficie del virión, las subunidades gp120 y gp41, que se mantienen unidas a través de uniones no covalentes, se organizan como trimeros ([Figura 2](#)) (Checkley *et al.*, 2011).

La principal función de la glicoproteína Env es mediar la entrada viral: **gp120** interacciona con el receptor primario CD4, lo cual provoca una serie de cambios conformacionales en gp120 que conducen a la interacción de la región variable V3 de esta subunidad con uno de los dos correceptores de HIV-1, CCR5 o CXCR4, presentes en diversos tipos celulares, principalmente linfocitos T CD4+, macrófagos y células dendríticas (Berger *et al.*, 1999; Checkley *et al.*, 2011).

La unión de gp120 a CD4 y al correceptor provoca entonces cambios en la estructura de **gp41** que resultan en la inserción en la membrana plasmática de la célula blanco de la región de gp41 que presenta el péptido de fusión (Berger *et al.*, 1999; Checkley *et al.*, 2011). Esto permite finalmente la fusión de la membrana viral con la celular y la concomitante entrada de HIV-1 a sus células blanco (Affranchino & González, 2014; Berger *et al.*, 1999; Checkley *et al.*, 2011).

### 2.3 Genes regulatorios

El genoma de HIV-1 contiene dos genes regulatorios, *tat* y *rev* ([Figura 1](#)), que codifican para las proteínas que reciben el mismo nombre, las cuales no son empaquetadas en el virión, pero son esenciales para la replicación viral.

La proteína viral **Tat** incrementa dramáticamente los niveles estacionarios del ARN viral al dirigir la formación de un complejo transcripcional de la ARN polimerasa II más activo en células infectadas (Bieniasz *et al.*, 1999). En efecto, Tat estimula la elongación de los transcritos virales iniciados por la ARN polimerasa II uniéndose a una secuencia de 59 nucleótidos (nt), denominada elemento TAR (*Transactivation Response Element*), localizada en el extremo 5' de los ARN virales nacientes, y reclutando además al factor de elongación de la transcripción P-TEFb para integrar el complejo transcripcional en la LTR 5' (Richter *et al.*, 2002). La ciclina T1 es un cofactor celular necesario, ya que se une directamente al dominio de activación de Tat y forma parte de P-TEFb (Wei *et al.*, 1998).

El gen *rev*, presente en todos los lentivirus, se expresa en la etapa temprana de la infección a partir de un ARNm viral multiprocesado. La proteína viral **Rev** se asocia, en el núcleo celular, a una secuencia de aproximadamente 350 nt conocida como “elemento que responde a Rev” (RRE; *Rev-responsive element*), la cual está presente únicamente en los ARNm virales monoprocados y no procesados (Hammar skjöld, 1997). La asociación de Rev al ARN-RRE permite acoplar los ARNm virales conteniendo intrones a la proteína exportadora CRM1 (*Chromosome Region Maintenance 1*). El complejo ribonucleoproteico ARN-RRE-Rev-CRM1 es entonces exportado al citoplasma de la célula infectada (Jeang, 2012).

### 2.4 Genes accesorios

Los genes accesorios están involucrados en la regulación de la expresión de genes virales, en contrarrestar los mecanismos antivirales mediados por factores celulares de restricción, y en la latencia celular. Estos genes son: *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu* ([Figura 1](#)).

El gen **nef**, presente en el extremo 3' de todos los lentivirus de primates, codifica para una proteína multifuncional que actúa a nivel de las vías de señalización de distintos tipos celulares (linfocitos T, macrófagos y células dendríticas), disminuyendo la expresión de diversos receptores de membrana, tales como CD4, el complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC-I), CXCR4, CCR5, CCR3, CD3 y CD28 (Collins *et al.*, 1998; García & Miller, 1991; Landi

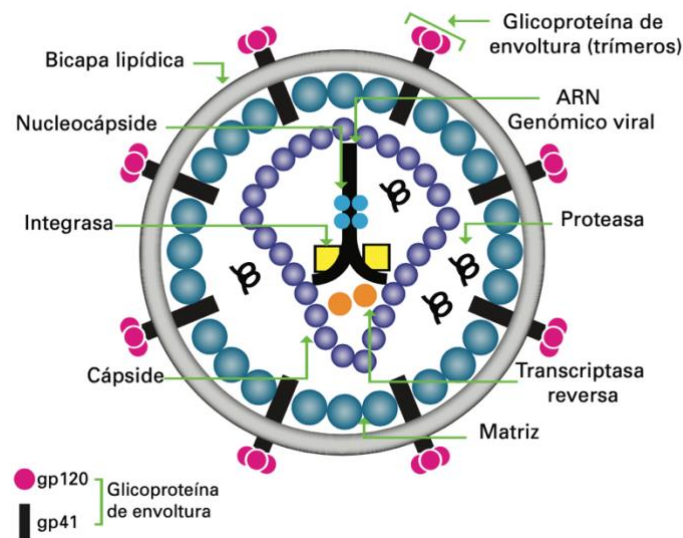
*et al.*, 2011). Estas propiedades de Nef, permiten que HIV-1 cuente con mecanismos para evadir el reconocimiento por el sistema inmune (linfocitos T CD8+ y células NK), para regular el ciclo celular e inhibir la apoptosis, creando así un ambiente adecuado para aumentar su tasa de replicación, infectividad y transmisión.

Resulta interesante destacar que la proteína Nef de ciertos linajes de SIV contrarrestan la actividad antiviral de la proteína celular BST-2 (Zhang *et al.*, 2009), lo cual, en el caso de HIV-1, es llevado a cabo por la proteína Vpu (ver más adelante, en este mismo punto).

El **gen *vif*** codifica para una proteína de 23 kDa denominada factor de infectividad (Vif), la cual media la exclusión de la citidina desaminasa APOBEC3G de los viriones mediante mecanismos dependientes e independientes de la degradación de este factor celular en proteasomas (Goila-Gaur & Strebel, 2008). Vif interfiere así con la actividad de APOBEC3G, anulando su efecto antiviral y favoreciendo la replicación de HIV (Sheehy *et al.*, 2002).

El **gen *vpr*** codifica para una proteína básica de 14 kDa que se incorpora a los viriones asociándose al dominio p6 de Gag (Kondo & Göttlinger, 1996). Diversos estudios en HIV-1 han mostrado que esta proteína accesoria está implicada en la inducción de apoptosis en una gran variedad de tipos celulares, incluyendo fibroblastos, linfocitos T, monocitos y neuronas (ver referencias en Fabryova & Strebel, 2019). Vpr también interviene en el transporte al núcleo del complejo de preintegración (PIC; *preintegration complex*) en células diferenciadas que no se dividen y produce el arresto del ciclo celular en la fase G2/M en líneas celulares humanas y de simios (ver referencias en Fabryova & Strebel, 2019).

El **gen *vpu*** de HIV-1 codifica para una proteína accesoria que cumple las siguientes funciones durante el ciclo de replicación viral: (i) interfiere con el transporte del receptor viral CD4 a la membrana plasmática al asociarse directamente con CD4 en el retículo endoplasmático (Bour & Strebel, 2003); esto provoca la degradación de CD4 vía proteasomas (Ruiz *et al.*, 2010); y (ii) contrarresta la acción antiviral del factor celular de restricción BST-2 (también conocido como *tetherin*) que retiene la progenie viral en la superficie de las células infectadas, incrementando así la liberación de las partículas virales al medio extracelular (Neil *et al.*, 2008).



**Figura 2. Estructura del virión de HIV-1.** En el esquema de la estructura de la partícula viral (100-120 nm) se indica la localización de las proteínas maduras que derivan del procesamiento de los precursores Gag y Gag-Pol, el core que contiene al complejo ARN genómico-NC, y los trímeros del complejo gp120-gp41 anclados en la envoltura lipídica. Adaptado de Affranchino (2007).

### 3. Ciclo de replicación de HIV-1

HIV-1 tiene como blanco células que constituyen una herramienta imprescindible del sistema inmune humano. En efecto, los principales blancos celulares de HIV-1 en los individuos infectados son los linfocitos T CD4+, macrófagos y algunas poblaciones de células dendríticas (Freed & Martin, 2013). Cabe destacar que HIV-1 puede además infectar las células de Langerhans, lo cual explica el mayor número de infecciones cutáneas, y células de la microglia, ocasionando trastornos en el funcionamiento del sistema nervioso y alteraciones en la capacidad cognitiva (Freed & Martin, 2013).

El ciclo de infección ([Figura 3](#)) se inicia con la interacción de la subunidad gp120 de la glicoproteína Env con la molécula CD4 presente en la superficie de las células blanco (Checkley *et al.*, 2011; Dalgleish *et al.*, 1984). Esta unión da lugar a un cambio conformacional en gp120 que resulta en la formación de la superficie de unión de gp120 con el correceptor celular, CCR5 o CXCR4 (Chan & Kim, 1998; Checkley *et al.*, 2011). La asociación de gp120 a CD4 y al correceptor origina un nuevo cambio conformacional, esta vez en la subunidad gp41 de Env, la cual media entonces la fusión de la membrana celular con la del virus (Berger *et al.*, 1999; Checkley *et al.*, 2011; Didigu & Doms, 2012). Como consecuencia del evento de fusión de membranas, el core viral tiene acceso al citoplasma de la célula para iniciar la infección y

replicación viral (Goff, 2013). Durante el desnudamiento del virión en el citoplasma, el *core* viral pasa a formar parte primero del complejo de retrotranscripción, y luego del complejo de preintegración que es transportado a núcleo (Figura 3) (Arhel, 2010; Goff, 2013). Como resultado del proceso de la transcripción reversa el ARN genómico viral es convertido en una copia de ADN doble cadena (vADN) que es capaz de integrarse al genoma de la célula hospedadora (Goff, 2013).

La enzima RT inicia la síntesis de la primera cadena de ADN de sentido negativo a partir de la región doble cadena generada por la asociación de una molécula de ARNt, empaquetada durante el ensamblado de la partícula viral, al sitio de unión del cebador (PBS; *primer binding site*) presente en el extremo 5' del ARN genómico viral (Goff, 2013). La síntesis de ADN genera un híbrido ADN/ARN que es hidrolizado por la actividad RNasa H de la enzima RT, dejando una molécula de ADN simple cadena de sentido negativo de alrededor de 100-150 nt. Esta hebra de ADN hibrida por complementariedad de secuencia en la región R del extremo 3' del genoma viral, donde actúa como cebador para la síntesis de la molécula de ADN de cadena negativa a partir del ARN viral. Esta reacción de hibridación es facilitada por la proteína NC (Levin *et al.*, 2010). El ARN genómico viral presenta secuencias que son resistentes a la degradación por la RNasa H denominadas trechos de polipurinas, las cuales se hallan tanto en la región central como hacia el extremo 3' del genoma viral, y funcionan como cebadores para la síntesis de la cadena positiva de ADN genómico viral. Como resultado, se genera un ADN genómico viral complementario (vADNc) con las LTRs duplicadas, el cual es el precursor del ADN proviral (Figura 3) (Goff, 2013).

Dos características distintivas de los retrovirus son la transcripción reversa y la subsiguiente integración del vADNc en el genoma de la célula hospedadora. Un beneficio evolutivo de la integración para el virus es la protección de su genoma, ya que genomas virales lineales no integrados son degradados por acción de enzimas que intervienen en la reparación del ADN y de factores celulares de restricción (Sloan & Wainberg, 2011). El vADNc recién sintetizado es transportado al núcleo como parte del complejo de preintegración (PIC; *pre-integration complex*), el cual está formado por proteínas virales y celulares (Freed & Martin, 2013)

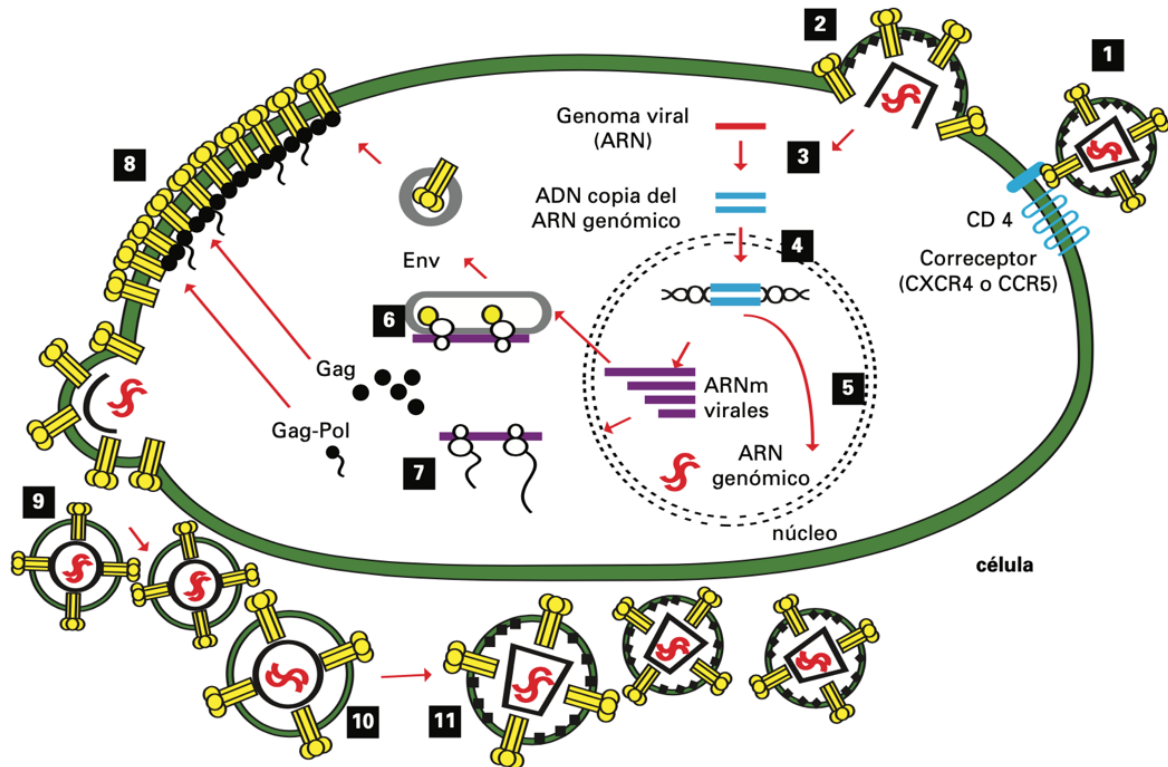
La enzima IN asociada al PIC corta dos nucleótidos de cada extremo como del vADNc y, junto con enzimas reparadoras del ADN, integra el genoma viral en los cromosomas de la célula infectada, generando así el genoma proviral (Bushman *et al.*, 1990; Farnet & Haseltine, 1990; Goff, 2013). Esta etapa del ciclo de replicación de HIV se halla explicada en detalle en el punto "Mecanismo de integración" de la Introducción. Una vez integrado en el genoma celular, el provirus actúa como molde para la síntesis de los ARNm que codifican las proteínas virales, así como para el ARN de tamaño genómico, no procesado, que actúa como ARNm para la síntesis de las poliproteínas Gag y Gag-Pol, y también como ARN genómico que será empaquetado por la progenie viral (Figura 3) (Goff, 2013). Este proceso es controlado por las proteínas virales Tat, la cual promueve la síntesis de los ARN virales (Jones & Peterlin, 1994), y Rev, que media la exportación al citoplasma de los ARNm virales monoprosesados y no procesados que codifican para las proteínas Gag, Pol y Env (Affranchino, 2007; Freed & Martin, 2013; Jones & Peterlin,

1994). Cabe mencionar que una de las características particulares de los retrovirus es la exportación al citoplasma de ARNm virales que contienen intrones. En el caso de HIV, estos ARNm virales incluyen: (i) el transcrito primario no procesado, que es utilizado como genoma viral a ser empaquetado en las partículas virales y como molde para la producción de las proteínas Gag y Pol; y (ii) los transcritos parcialmente procesados, los cuales codifican para Env, Vif, Vpr, y Vpu (Freed & Martin, 2013).

El ensamblado de HIV, como el de todos los lentivirus, tiene lugar en la membrana plasmática de la célula infectada, siendo la región amino terminal de Gag, el dominio MA, el principal elemento responsable del direccionamiento y asociación de Gag a la membrana plasmática (Affranchino & González, 2014; González & Affranchino, 1998; Freed & Martin, 2013). Durante la multimerización de la poliproteína Gag en estructuras esféricas, característica propia de las partículas virales inmaduras, se incorporan los otros componentes del virión: el precursor Gag-Pol, el ARN genómico viral y el complejo trimérico de la glicoproteína Env ([Figura 3](#)) (Affranchino, 2007; Affranchino & González, 2014; Freed & Martin, 2013).

Las partículas formadas a partir de la multimerización de la poliproteína Gag de HIV se desprenden de la superficie de la célula por un proceso llamado brotación (Affranchino, 2007; Freed & Martin, 2013; Sundquist & Kräusslich, 2012). Concomitantemente con la brotación al medio extracelular, la enzima PR procesa al precursor Gag en las proteínas MA, CA, NC, y p6, lo que convierte a las partículas inmaduras, que carecen de capacidad infectiva, en viriones maduros en los que la proteína CA se reorganiza en la estructura del core viral que preserva la integridad del complejo ribonucleoproteico NC-ARN genómico viral requerido para iniciar un nuevo ciclo de replicación viral ([Figura 3](#)) (Affranchino, 2007; Freed & Martin, 2013; Sundquist & Kräusslich, 2012).

HIV-1 ha evolucionado mecanismos para evitar que durante la brotación de las partículas ocurra una nueva interacción entre la glicoproteína Env, presente en la superficie de los viriones, y CD4 que se halla en la membrana plasmática. Si esto ocurriera, las partículas virales quedarían retenidas en la superficie de la célula en lugar de ser liberadas al medio extracelular. Las proteínas accesorias Nef y Vpu interactúan con CD4, ya sea en la membrana plasmática o en el retículo endoplasmático, lo cual contribuye a disminuir los niveles de las moléculas de CD4 en la superficie celular promoviendo su degradación (Affranchino, 2007; Freed & Martin, 2013). Por otra parte, como ya se explicó, Vpu contrarresta la acción antiviral del factor celular BST-2, lo que incrementa la liberación de las partículas virales de la superficie celular (Bour & Strebel, 2003). Resulta interesante destacar que en los lentivirus que carecen de Vpu, la actividad viral que antagoniza al factor de restricción BST-2 es ejercida por la glicoproteína Env, en el caso de HIV-2 (Tokarev *et al.*, 2009) y del virus de la inmunodeficiencia de felinos (Celestino *et al.*, 2012), o por Nef, para la mayoría de los SIV (Zhang *et al.*, 2009).



**Figura 3. Ciclo de replicación de HIV-1.** En el esquema se hallan representadas las diferentes etapas del ciclo de replicación viral: (1) Unión del virión a la superficie celular mediante la asociación de la subunidad gp120 de la glicoproteína Env al receptor y correceptor celulares. (2) Entrada de HIV a la célula: la interacción entre gp120 y el receptor y correceptor celulares produce un cambio conformacional en gp41, lo cual conduce a la fusión de la membrana celular con la envoltura lipídica del virión. (3) Retrotranscripción: la RT sintetiza un ADN doble cadena utilizando como molde al RNA viral. (4) Integración: el ADN viral es insertado en los cromosomas de la célula hospedadora mediante la participación de la IN. Al ADN viral integrado se lo denomina provirus. (5) Transcripción del ADN viral y síntesis de los ARNm que codifican para las proteínas virales. (6) Síntesis de la glicoproteína Env. Esta proteína es transportada a la superficie celular a través del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. (7) Síntesis de Gag y Gag-Pol y transporte a la membrana de la superficie celular. (8) Acumulación de Gag en la cara interna de la membrana celular. (9) Ensamblado de partículas virales. Las moléculas de Gag multimerizan para formar las partículas virales a las que se incorporan la glicoproteína Env y las dos moléculas de RNA genómico. (10) Brotación y liberación al medio extracelular de partículas virales inmaduras. (11) Maduración de los viriones: la activación de la proteasa viral resulta en el procesamiento de los precursores Gag y Gag-Pol. El procesamiento de Gag produce las proteínas MA, CA, NC y p6, mientras que el de Pol genera la PR, la RT y la IN. La capacidad de infección del virus depende de la maduración de éste. Adaptado de Affranchino (2007).

## 4. Terapia antirretroviral: fundamento y generalidades de las drogas utilizadas

El mayor avance en el tratamiento de las infecciones con HIV-1 ha sido el desarrollo de drogas antivirales que suprimen drásticamente la replicación viral a niveles no detectables y evitan las infecciones oportunistas, dando lugar a una reconstitución significativa del sistema inmune mediada por el mantenimiento de niveles adecuados de linfocitos T CD4+ (Arts & Hazuda, 2012).

Antes de 1996 existían pocas opciones para el tratamiento de la infección por HIV-1 y éste consistía en la profilaxis o control de las infecciones oportunistas y enfermedades relacionadas con la infección. Sin embargo, el desarrollo a mediados de los 90' de inhibidores para dos de las tres enzimas virales, la RT y la PR, produjo una revolución en el tratamiento de las infecciones por HIV-1 y del SIDA. En efecto, la implementación de la terapia combinada, conocida como HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) redujo significativamente la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por HIV-1 y al SIDA (Arts & Hazuda, 2012).

Simultáneamente al desarrollo de los primeros compuestos antirretrovirales, varios estudios sobre dinámica viral demostraron que HIV-1, siendo un virus con genoma de ARN, exhibe una alta tasa de mutación y diversidad genética, lo que sugería la inevitable emergencia de virus resistentes a drogas en el caso de que la terapia antirretroviral no pudiera inhibir completamente la replicación de HIV-1 (Coffin, 1995; Wei *et al.*, 1995). En este sentido, el éxito de HAART se debe en parte a la utilización de un régimen de combinación de drogas que disminuye la probabilidad de que surjan clones virales con múltiples mutaciones que les confieran resistencia a un régimen de tres compuestos antirretrovirales. En un período de aproximadamente diez años, el SIDA pasó de ser una enfermedad fatal a una enfermedad crónica generalmente manejable. Con la adherencia adecuada, HAART puede suprimir la replicación viral durante décadas, lo que ha aumentado la esperanza de vida de los pacientes. Sin embargo, esta terapia no elimina por completo al virus (Arts & Hazuda, 2012).

En 2010, tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea se sugirió la iniciación de HAART con tres agentes antirretrovirales cuando los pacientes infectados con HIV-1 tienen un recuento de células CD4+ de sangre periférica de 350 copias/mm<sup>3</sup>, etapa en la que los niveles virales pueden alcanzar entre 10.000 y 100.000 copias/mm<sup>3</sup>, medidos como ARN viral en sangre. (Arts & Hazuda, 2012). Sin embargo, se recomienda actualmente iniciar el tratamiento al momento de diagnosticar la infección con HIV-1, independientemente de los niveles de células CD4+ (<http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>).

Actualmente se encuentran disponibles alrededor de 30 drogas aprobadas por la Administración de Alimentos y Drogas de los EE.UU. (FDA; *Food and Drug Administration*) para el tratamiento HAART de las infecciones por HIV-1. Estos medicamentos se distribuyen en seis



clases distintas de acuerdo con su mecanismo de acción (Arts & Hazuda, 2012; Escoto Delgado *et al.*, 2013; <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>):

(1) análogos de nucleósidos inhibidores de la RT (NRTIs; *nucleos(t)ide RT inhibitors*), los cuales compiten con los desoxirribonucleótidos trifosfato naturales incorporándose a la cadena de ADN viral y bloqueando su síntesis. Como ejemplos de NRTIs, se puede mencionar abacavir, emtricitabina, lamivudina y tenofovir;

(2) inhibidores de la RT no nucleosídicos (NNRTIs; *non-nucleoside RT inhibitors*), que se unen a la RT provocando cambios conformacionales que resultan en su inactivación. Dentro de esta clase de antirretrovirales se encuentran efavirenz, etravidina y rilpivirina;

(3) inhibidores de la IN, cuyo blanco es el sitio catalítico de la enzima de manera de bloquear el proceso de integración. Raltegravir y dolutegravir son ejemplos de inhibidores de la IN;

(4) inhibidores de la PR (PIs; *protease inhibitors*), los cuales se unen al sitio activo de la enzima evitando el procesamiento de los precursores Gag y Gag-Pol y la consecuente formación de viriones maduros infecciosos. Dentro de este tipo de inhibidores se destacan atazanavir, indinavir, ritonavir y saquinavir;

(5) inhibidores de la fusión, que son moléculas que se unen de manera competitiva a la estructura helicoidal que adopta la subunidad gp41 de Env, evitando así su actividad de fusionar la membrana lipídica del virus con la membrana plasmática de la célula blanco. Enfuvirtide es el único inhibidor de fusión autorizado hasta el momento;

(6) antagonistas de los correceptores, los cuales son moléculas pequeñas que interfieren con la unión del complejo gp120-CD4 al correceptor, inhibiendo así la etapa de entrada viral. El único antirretroviral de esta familia aprobado hasta el momento es el maraviroc, antagonista de CCR5.

Cuando se trata de un paciente virgen al tratamiento antirretroviral se recomienda comenzar con dos NRTIs y una tercera droga, que puede ser un NNRTI, un PI, o un inhibidor de la IN (<http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>).

## 5. Desarrollo de inhibidores de la IN de HIV-1

### 5.1. Mecanismo de integración

La integración es una etapa fundamental en la replicación de HIV-1, ya que permite modular el reservorio de células que persiste en los pacientes con SIDA y asegura que las células hijas reciban una copia del ADN proviral luego de cada división celular (Engelman & Singh, 2018). En el caso de HIV-1, los sitios de integración mapean en regiones de la cromatina en la periferia nuclear con alta densidad de genes transcripcionalmente activos (Schröder *et al.*, 2002).

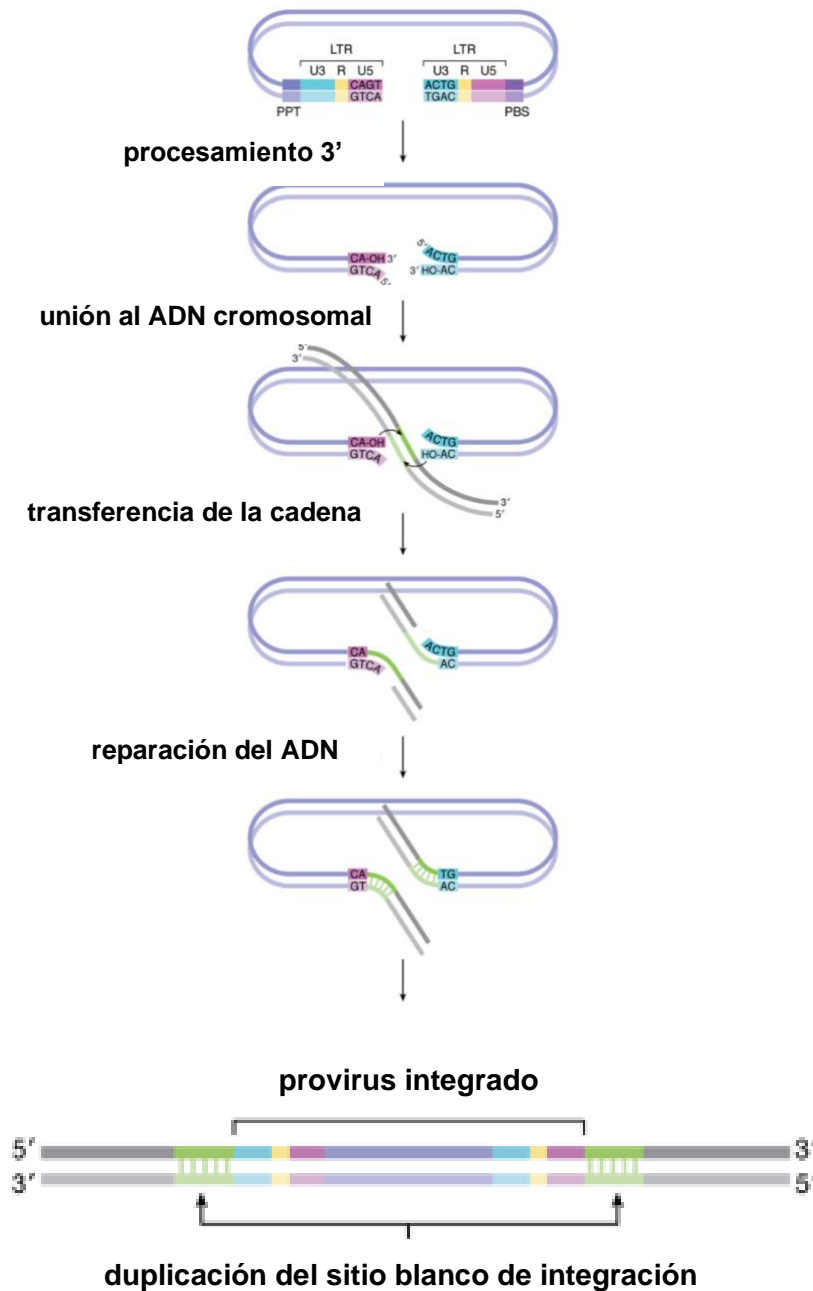
Como ya se explicó en el punto 3 de la Introducción ("Ciclo de replicación de HIV-1"), la enzima IN forma parte del PIC bajo la forma de un complejo denominado **intasoma** en el cual un multímero de la IN mantiene unidos a los extremos del vADNc lineal (Engelman & Singh, 2018;

Freed & Martin, 2013; Hare *et al.*, 2010). Los sitios activos de dos protómeros de la IN dentro del intasoma interactúan con los extremos del vADNc, y son estos dos sitios activos los que promueven las reacciones químicas involucradas en la recombinación del ADN (Engelman & Singh, 2018; Hare *et al.*, 2010).

Las IN retrovirales poseen dos actividades catalíticas distintas, las cuales son necesarias para la integración, el procesamiento de los extremos 3' del vADNc y la transferencia de cadena (Figura 4). La integración se desarrolla en dos pasos que implican la asociación de la IN a los extremos de las secuencias LTR virales. En el primer paso, la IN elimina los dos nucleótidos terminales de los extremos 3' del vADNc lineal exponiendo el dinucleótido CA altamente conservado en todos los retrovirus (Freed & Martin, 2013; Goff, 2013). La IN utiliza los grupos hidroxilo 3' resultantes como nucleófilos para cortar el ADN cromosomal de forma escalonada, promoviendo de esta manera la transferencia de cadena, mediante la cual los extremos 3' del vADNc se unen covalentemente a los extremos 5' del ADN genómico de la célula hospedadora (Engelman & Singh, 2018; Freed & Martin, 2013). El ADN intermediario resultante de la reacción de recombinación es reparado por las enzimas celulares generando una duplicación de 4-6 bp que flanquea al provirus integrado (Figura 4) (Engelman & Singh, 2018; Freed & Martin, 2013). Tanto la actividad de procesamiento de los extremos 3' del vADNc como la de transferencia de cadena requieren de un ion metálico divalente como cofactor, que puede ser  $Mg^{2+}$  o  $Mn^{2+}$  (Freed & Martin, 2013). Por otra parte, el ion  $Zn^{2+}$ , necesario para mantener la estructura "dedo de zinc" del NTD de la IN, promueve la multimerización y potencia la actividad catalítica de esta enzima viral (Chiu & Davies, 2004).

## **5.2. Proteínas celulares que contribuyen al proceso de integración**

La selectividad de los sitios de integración del vADNc de HIV-1 depende principalmente de la interacción de la IN con el factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino (LEDGF/p75; *lens epithelium-derived growth factor/p75 protein*) (Engelman & Singh, 2018; Freed & Martin, 2013). Esta proteína nuclear cuenta con un dominio N-terminal PWWP, que es un tipo de "lector de cromatina" y una región C-terminal denominada dominio de unión a la integrasa (IBD; *integrase-binding domain*), lo cual refleja su rol como cofactor de la IN de HIV-1 mediando la unión del PIC a los sitios blanco en el ADN cromosomal (ver referencias en Engelman & Singh, 2018). De hecho, uno de los resultados más relevantes de los estudios de depleción de LEDGF/p75 es la demostración de que en ausencia de esta proteína celular HIV pierde su perfil de integración preferencial en regiones transcripcionalmente activas (Ciuffi *et al.*, 2005; Engelman & Singh, 2018). Además, se ha reportado que LEDGF/p75 estimula la etapa de transferencia de la cadena de la reacción de integración *in vitro* (Busschots *et al.*, 2005) e incrementa la capacidad de asociación de la IN al ADN (Cherepanov *et al.*, 2003).



**Figura 4. Etapas de corte y unión del ADN que median la integración retroviral.**

El vADNc lineal contiene una LTR en cada extremo formada por las secuencias U3, R y U5. La LTR 5' se encuentra adyacente al sitio de unión del cebador (PBS; *primer binding site*), mientras que la LTR 3' se halla contigua al tramo de polipurinas (PPT; *polypurine track*). Durante el procesamiento 3', la IN hidroliza el ADN adyacente a los dinucleótidos CA altamente conservados, dejando el dinucleótido pGT-OH en cada extremo del vADNc de HIV-1. Luego de la importación al núcleo, el intasoma interactúa con los sitios blanco del ADN genómico de la célula infectada para promover la transferencia de la cadena de ADN. Las interrupciones en las cadenas de ADN son reparadas por la maquinaria celular, lo cual resulta en una duplicación del sitio blanco del genoma celular que flanquea al provirus integrado.

Adaptado de Engelman (2019).

### 5.3. Inhibidores de transferencia de la cadena mediada por la enzima IN

Cuando se comenzaron a administrar los inhibidores de la RT y de la PR en las primeras formulaciones de terapia antirretroviral, se disponía de pocos compuestos líderes en ensayos preclínicos que pudieran ser utilizados como inhibidores de la IN. El hecho de que el número de moléculas de IN, RT y PR empaquetadas por virión es el mismo, pero que, por ciclo de replicación, la RT y la PR catalizan aproximadamente 19.400 y 12.900 reacciones químicas, respectivamente, mientras que la IN realiza solo cuatro reacciones químicas generaba cierto escepticismo entre algunos investigadores (Engelman, 2019). ¿Cómo se podría entonces inhibir eficazmente a la IN frente a un aparente gran exceso de enzima disponible? Lo que se desconocía hasta ese entonces era el potencial farmacológico de las moléculas diseñadas para inhibir la actividad de transferencia de la cadena mediada por la IN (ver punto 5.1. de Introducción). En efecto, el complejo intasoma de HIV se convirtió en el “talón de Aquiles” farmacológico al cual están dirigidos los compuestos antirretrovirales que actúan como inhibidores de la IN. Cabe mencionar que la integración del vADNc en el ADN cromosómico no ocurre hasta luego de horas o días posinfección o, en algunos casos extremos, semanas más tarde (Engelman, 2019).

Un punto de inflexión clave en el desarrollo de los inhibidores de la IN fue rediseñar el ensayo de actividad enzimática *in vitro* incluyendo la IN ya asociada a los extremos preprocesados de un sustrato sintético de ADN viral. lo cual permitió entonces evaluar la acción inhibitoria de diferentes compuestos sobre la reacción de transferencia de la cadena mediada por la IN (Hazuda *et al.*, 1997). Esto condujo al desarrollo de los **INSTIs** (*integrase strand transfer inhibitors*) de primera clase. Estos primeros compuestos dicetoácidos diseñados nunca fueron aprobados para el tratamiento de personas infectadas con HIV, pero contribuyeron a la comprensión del mecanismo de acción de los INSTIs (Hazuda *et al.*, 2000).

En 2007, el raltegravir se convirtió en el primer INSTI en ser aprobado por la FDA (Summa *et al.*, 2008) y en uno de los antirretrovirales preferidos para el tratamiento de personas adultas infectadas por HIV-1 naïves recomendados por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. (DHHS; *Department of Health and Human Services*). Además del raltegravir, otros tres INSTIs han sido aprobados por la FDA: elvitegravir, dolutegravir y bictegravir ([Figura 5](#)). Al momento de comenzar este Trabajo de Tesina, un cuarto INSTI, el cabotegravir ([Figura 5](#)), se encuentra en las etapas avanzadas de ensayos clínicos.

En 2019, el DHHS recomendó la administración de un INSTI (raltegravir, dolutegravir o bictegravir) en combinación con dos NRTIs para pacientes adolescentes y adultos naïves al tratamiento antirretroviral basándose en los datos que mostraron que esta combinación de antirretrovirales resulta en supresión viral duradera, exhibe una excelente tolerabilidad y mínima toxicidad, además de su facilidad de uso (Max, 2019).

### 5.3.1. INSTIs de primera generación

#### *Raltegravir*

El raltegravir (RAL) fue el primer INSTI en ser usado en la práctica clínica ([Figura 5](#)). Basándose en los criterios actuales, la administración de RAL junto con los NRTIs tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) es considerada como uno de los regímenes de primera línea para pacientes naïves (Wong *et al.*, 2016). Entre los estudios realizados para comparar la eficacia y seguridad de un régimen que contiene RAL respecto del régimen estándar, cabe destacar el ensayo STARTMRK en el que se comparó la administración de RAL en dos tomas diarias de 400 mg con la del ampliamente utilizado NNRTI efavirenz de una única toma diaria de 600 mg (ambos en combinación con una dosis estándar de TDF/FTC) en pacientes HIV positivos naïves y con una carga viral de al menos 5.000 copias/ml. Los resultados mostraron que el grupo bajo el régimen RAL alcanzó la supresión viral en un tiempo más corto, con un mayor porcentaje de pacientes con menos de 50 copias/ml de ARN viral, y presentando un mayor aumento de linfocitos T CD4+ después de 48 semanas (DeJesus *et al.*, 2012).

Sin embargo, se han reportado reacciones adversas asociadas con el RAL: dolor de cabeza, insomnio, náuseas, y aumento de los niveles de la creatina fosfoquinasa (CPK) (Wong *et al.*, 2016). Si bien el aumento de los niveles de CPK suele ser benigno, se ha descrito rabdomiólisis inducida por RAL en algunos informes de casos (ver referencias en Wong *et al.*, 2016). Por lo tanto, es recomendable realizar una vigilancia estrecha y activa en pacientes bajo tratamiento antirretroviral con RAL que presentan factores de riesgo, tales como antecedentes de miopatía, rabdomiólisis o el uso concomitante de medicamentos como las estatinas y la daptomicina que también pueden causar reacciones adversas relacionadas con los músculos.

#### *Elvitegravir*

Este INSTI de primera generación fue aprobado en 2012 y está disponible como un producto de combinación que contiene elvitegravir (EVG), cobicistat, emtricitabina y tenofovir (EVG/COBI/FTC/TDF) (Wong *et al.*, 2016). Los criterios actuales recomiendan como régimen preferido la administración de EVG/COBI/FTC/TDF para pacientes naïves con valores de depuración de creatinina de 70 ml/min o superiores (Wong *et al.*, 2016). El cobicistat es un agente novedoso que no proporciona ningún efecto antirretroviral, pero, en esta combinación, aumenta los niveles plasmáticos de EVG al inhibir la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP), la cual es responsable del metabolismo del EVG (Wong *et al.*, 2016).

Un ensayo comparativo evaluó el régimen de EVG/COBI/FTC/TDF versus EFZ/FTC/TDF, ambos administrados una vez al día, en pacientes HIV positivos con carga viral mayor a 5.000 copias/ml, un recuento de células CD4+ superior a 50 células/mm<sup>3</sup> y una depuración de creatinina de al menos 80 ml/min (Wong *et al.*, 2016). En el grupo tratado con

EVG/COBI/FTC/TDF hubo un mayor porcentaje de pacientes con una carga viral menor a 50 copias/ml, y con un mayor aumento en el recuento de células CD4+ a las 48 semanas postratamiento, además de presentar menos reacciones psiquiátricas adversas, tales como insomnio, sueños anormales y alucinaciones.

### **5.3.2. INSTIs de segunda generación**

#### *Dolutegravir*

El dolutegravir (DTG), aprobado por la FDA en el año 2013, se administra combinado con dos NRTIs y su uso está indicado en pacientes HIV positivos, sean naïves o no, a partir de los 12 años de edad, y que pesen al menos 40 kg (Wong *et al.*, 2016).

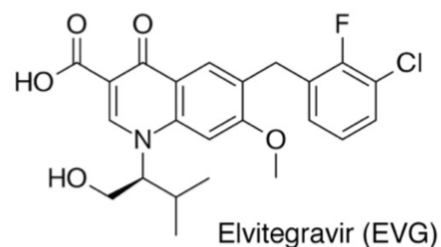
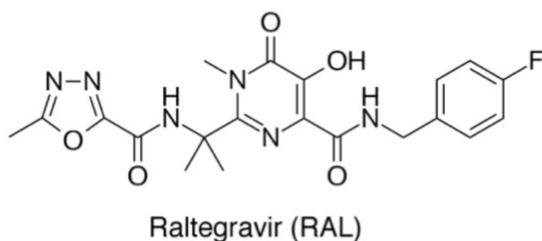
Cabe mencionar los resultados del ensayo clínico SPRING-2 que evaluó la seguridad y eficacia de la administración de DTG, 50 mg al día, en comparación con RAL, en dosis de 400 mg dos veces al día; ambos combinados con una coformulación de TDF/FTC o de abacavir y lamivudina en adultos HIV positivos naïves con cargas virales de al menos 1.000 copias/ml. A las 48 semanas de tratamiento, la carga viral se redujo a menos de 50 copias/ml en el 88% de los pacientes participantes tratados con DTG frente al 85% de los tratados con RAL. Asimismo, el aumento del recuento de células CD4+ luego de 48 semanas fue idéntico en ambos grupos con una media de 230 células/mm<sup>3</sup> (Raffi *et al.*, 2013).

La dosis de DTG depende de factores específicos del paciente: se recomienda (i) una dosis de 50 mg una vez al día en pacientes ya sean naïves o no al tratamiento antirretroviral y que son naïves para INSTIs; (ii) 50 mg dos veces al día si el paciente toma un potente inductor de las enzimas uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT1A)/CYP3A, de las cuales depende el metabolismo del DTG; (iii) 50 mg dos veces al día en pacientes que presentan virus con mutaciones asociadas a resistencia a INSTIs, o en quienes se sospecha resistencia a los INSTIs. (Wong *et al.*, 2016)

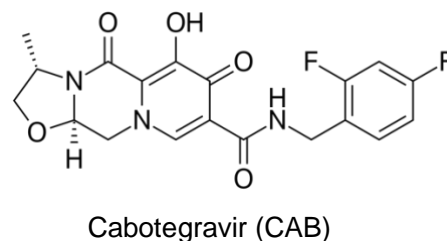
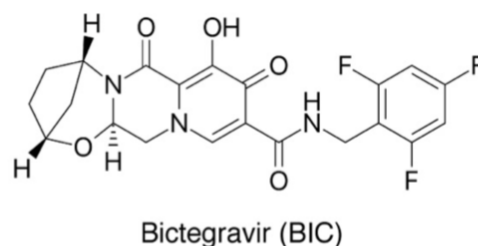
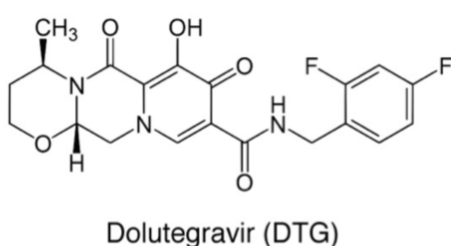
Los efectos adversos más comunes relacionados con la toma de DTG incluyen insomnio, náuseas, diarrea, hipersensibilidad, aumento del riesgo de deterioro de las transaminasas en pacientes con hepatitis B o hepatitis C, síndrome de reconstitución inmunológica y redistribución de la grasa. (Wong *et al.*, 2016)

## Inhibidores de transferencia de la cadena mediada por la integrasa de HIV-1 (INSTIs)

### Primera generación



### Segunda generación



**Figura 5. Estructura de los INSTIs.** Diagrama de los cuatro INSTIs autorizados por la FDA, del compuesto de segunda generación en investigación, 6p y del INSTI de segunda generación cabotegravir, fármaco en el que se basa este Trabajo de Tesina. Adaptado de Engelman (2019).

### 5.4. Inhibidores alostéricos de la IN de HIV-1

El desarrollo de los inhibidores alostéricos de la IN de HIV-1 (ALLINIs; *allosteric HIV-1 integrase inhibitors*) apunta a contar con una clase adicional de drogas antirretrovirales que inhiban la actividad de la IN mediante mecanismos de acción diferentes a los de los INSTIs.

Los compuestos precursores de los ALLINIs fueron descubiertos a través de dos enfoques diferentes: (a) cribado farmacológico de alto rendimiento (HTS; *high-throughput screening*) para inhibidores de la actividad de procesamiento 3' de la IN, y (b) diseño de drogas basado en el modelado molecular de la superficie de interacción que establece la IN de HIV-1

con la región IBD del cofactor LEDGF/p75 (Engelman, 2019). Los principales ALLINIs, a veces denominados LEDGINs (*LEDGF/p75-IN inhibitors*), son compuestos de base quinolina (Figura 6) que compiten con LEDGF/p75 por su unión a la IN interfiriendo con el ensamblado del complejo nucleoproteico IN-extremos del vADNc (intasoma) e inhibiendo la función enzimática de manera alostérica (Christ *et al.*, 2012; Engelman *et al.*, 2013, Engelman, 2019).

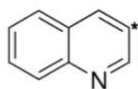
#### Quimiotipos de inhibidores alostéricos de la integrasa (ALLINIs)



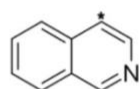
Piridina



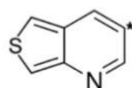
Tiofeno



Quinolona



Isoquinolona



Tienopiridina

**Figura 6. Quimiotipos de ALLINIs.** Los asteriscos marcan las posiciones comunes de los restos de t-butoxiácidos.

Adaptado de Engelman (2019).



## **OBJETIVOS**

La etapa de integración del genoma de HIV-1 en el de la célula infectada es fundamental para la replicación viral, ya que no sólo proporciona el contexto necesario para la transcripción y expresión de los genes virales, sino que también asegura que cada célula hija reciba una copia del ADN proviral luego de la división celular. El reservorio de HIV-1 se establece inmediatamente después de la infección, lo cual representa actualmente el mayor obstáculo para lograr la cura de HIV/SIDA.

La continua evolución de la terapia antirretroviral combinada desde su introducción en 1996 ha llevado a poder aplicar regímenes de tratamiento combinando al menos 30 agentes antivirales de seis clases mecanísticas diferentes. Sin embargo, aunque la terapia antirretroviral previene la progresión de la enfermedad hacia el SIDA, no cura la infección por HIV-1.

Los inhibidores de transferencia de la cadena mediada por la integrasa (INSTIs) son las drogas antirretrovirales más recientemente aprobadas para el tratamiento de individuos infectados por HIV-1. El desarrollo de los INSTIs ha tenido un impacto crucial en casi todos los aspectos del tratamiento de HIV, incluido el tratamiento de personas naïves o no al tratamiento antirretroviral, de adolescentes, de pacientes pediátricos, y también como droga antirretroviral durante el embarazo. Esto ha llevado a considerar la posibilidad de modificar el tratamiento contra HIV de una terapia basada en la combinación de tres fármacos a un régimen de dos antirretrovirales.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, los objetivos de esta Tesis de Grado fueron:

- Evaluar la eficacia del INSTI de segunda generación, cabotegravir, en base a los datos clínicos obtenidos de ensayos clínicos de fase IIa o superiores.
- Comparar la terapia antirretroviral inyectable de acción prolongada basada en cabotegravir y el NNRTI rilpivirina versus la terapia antirretroviral actual

## MÉTODOS

## 1. Diseño

Se realizó una revisión sistemática de distintas publicaciones y ensayos clínicos dedicados a la investigación de un régimen de tratamiento antirretroviral basado en cabotegravir. También se pidió información a las organizaciones argentinas que participan de los ensayos clínicos sobre el tema a tratar.

Todas las búsquedas se hicieron en inglés para obtener un mayor número de resultados.

## 2. Búsquedas bibliográficas y fuentes de consulta para la investigación

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda de estudios originales en la base de datos MEDLINE PubMed y AIDSinfo utilizando los términos HIV; *antiretroviral therapy*; *integrase inhibitors*; INSTIs; cabotegravir. No se limitó por año de publicación.

Se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de obtener otros estudios que pudieran ser incluidos para este Trabajo de Tesina. Dichos artículos fueron localizados a través de PubMed y de la revista médica *The New England Journal of Medicine*.

Posteriormente, se realizó una búsqueda en la base de datos de los sitios Clinical Trials (<https://www.clinicaltrials.gov>) y ClinicalKey (<https://www.clinicalkey.com>) que correspondieran a ensayos clínicos sobre cabotegravir como droga antirretroviral.

También se utilizó información registrada en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; *European Medicines Agency*), la FDA y el sitio web DrugBank (<https://go.drugbank.com>).

Por otro lado, se contactó vía correo a la Fundación Huésped, una organización argentina de alcance regional que, junto con la Red de Ensayos de Prevención de HIV (HPTN; *HIV Prevention Trials Network*), participa de los ensayos HPTN-083 y HPTN-084. El objetivo de estos ensayos es comparar la eficacia del cabotegravir inyectable de acción prolongada bimensual frente a la administración diaria por vía oral de tenofovir/emtricitabina como profilaxis previa a la exposición (PrEP; *Pre-exposure prophylaxis*) para prevenir la infección por HIV-1.

## 3. Selección de los trabajos científicos y de los ensayos clínicos

Para seleccionar los artículos y ensayos clínicos pertinentes, se revisaron los *abstracts* y, en caso necesario, los artículos/ensayos completos con el fin de evaluar si la información que contenían estaba o no relacionada con el objetivo de este Trabajo de Tesina.

## **4. Criterios aplicados para la recolección de datos**

### **4.1. Diseño de los ensayos**

Se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos respecto del diseño de los ensayos clínicos: Ensayos multicéntricos; en condiciones abiertas (*open label*), ciego o doble ciego; de fase IIa o superiores; pudiendo ser randomizados; controlados o no con placebo; con la posibilidad de tener terapias de inducción y mantenimiento, algunos de ellos de no inferioridad.

### **4.2. Características de los participantes de los ensayos clínicos**

Se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos respecto de las características de los participantes de los ensayos clínicos:

- Sexo y orientación sexual, pudiendo ser hombres y mujeres heterosexuales u homosexuales y personas trans;
- etnia, personas blancas o negras;
- edad, en el rango de 18 a 65 años;
- estado de salud, pacientes participantes sanos o infectados por HIV-1;
- terapia antirretroviral previa; en el caso de pacientes participantes infectados, se tomaron en cuenta aquellos que no habían sido tratados (*treatment-naïve patients*).

### **4.3. Características de las intervenciones y tratamientos**

En los ensayos clínicos seleccionados, se analizó también la vía de administración de los antirretrovirales (oral, inyectable), y si los regímenes de tratamiento consistieron en monoterapias o terapias combinadas.

### **4.4. Valoración de sesgos en los estudios**

No se tuvo en cuenta durante la búsqueda de ensayos clínicos y artículos científicos que los resultados publicados fueran positivos o negativos de manera de evitar “sesgos de publicación”.

## **5. Parámetros y variables analizados en los ensayos clínicos seleccionados**

En primer lugar, se tuvieron en cuenta todas las variables indicadas en el punto 4 de Métodos (“Criterios aplicados para la recolección de datos”).

Asimismo, se analizaron los siguientes parámetros y variables en los ensayos clínicos que se incluyen en este Trabajo de Tesina:

- diferencias, ventajas y desventajas entre las terapias orales convencionales y las terapias de acción prolongada (LA; *Long-Acting Therapies*). Cabe mencionar que, hasta la fecha, las terapias LA no están aprobadas para el tratamiento de la infección por HIV-1 ni para la PrEP;
- las propiedades fisicoquímicas del cabotegravir y sus parámetros farmacológicos (farmacocinética y farmacodinámica);
- las posibles interacciones de cabotegravir con otros medicamentos;
- las dosis de cabotegravir como monodroga o en terapia combinada (generalmente con rilpivirina);
- en el caso de la terapia inyectable, se consideró el tiempo que pasó entre cada inyección.

Por otra parte, se registró también el efecto sinérgico del cabotegravir en las terapias combinadas; los resultados obtenidos para eficacia, tolerabilidad, aceptabilidad, carga viral, y falla virológica; los eventos adversos comunes, incluido el *dolor en el sitio de la inyección*; los eventos adversos severos y la satisfacción-preferencia por el tratamiento de los pacientes participantes.

## **RESULTADOS**

# 1. Cabotegravir como tratamiento para la infección por HIV

## 1.1. Ensayos de fase II

### 1.1.1. LATTE ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01641809), NCT01641809)

Se resumen a continuación los datos y resultados obtenidos por Margolis *et al.* (2015) y publicados en ClinicalTrials ([ClinicalTrials.gov\[a\]](https://clinicaltrials.gov/a)).

El ensayo de “Habilitación para el tratamiento antirretroviral de acción prolongada” (LATTE; *Long-Acting antiretroviral Treatment Enabling trial*) fue diseñado para seleccionar una dosis de CAB en base a su actividad antiviral y tolerabilidad en sujetos infectados por HIV-1 sin tratamiento antirretroviral previo. Se trata de un estudio de fase IIb, randomizado, de grupos paralelos, de dos partes (inducción y mantenimiento), realizado en 49 sitios de Canadá y EE.UU. y que enroló pacientes ( $\geq 18$  años) que exhibían niveles plasmáticos de al menos 1.000 copias/ml de ARN viral, con un recuento de células CD4+  $\geq 200/\mu\text{l}$ , y que no tenían variantes virales con las principales mutaciones asociadas a resistencia a los antirretrovirales (Wensing *et al.*, 2016).

Para este ensayo, se seleccionaron 324 participantes, de los cuales 80 no superaron el cribado y 244 fueron asignados al azar (1:1:1:1) para recibir comprimidos orales diarios de CAB 10 mg, CAB 30 mg, CAB 60 mg o del NNRTI efavirenz (EFZ) 600 mg junto con una dosis dual de NRTIs seleccionada por el investigador (abacavir-lamivudina [ABC/3TC] o tenofovir-emtricitabina [TDF/FTC]).

El estudio consistió en dos partes, una fase de inducción y otra de mantenimiento. En la fase de inducción, se evaluaron las dosis de CAB + NRTI para determinar la actividad antiviral, la seguridad y la farmacocinética durante 24 semanas en relación con el EFZ + NRTI. Los sujetos asignados al azar recibiendo CAB que completaron con éxito las 24 semanas de estudio, y demostraron supresión virológica (definida como ARN viral en plasma  $< 50$  copias/ml antes de la semana 24) sin signos de rebote virológico fueron elegibles para la fase de mantenimiento del estudio. Durante la fase de mantenimiento, se suspendieron los NRTIs en los grupos de CAB y los participantes continuaron con sus dosis aleatorias (10 mg, 30 mg ó 60 mg) en combinación con 25 mg del NNRTI rilpivirina (RPV) una vez al día durante 72 semanas adicionales. Los participantes del grupo EFZ continuaron con los NRTIs hasta la semana 96.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ARN viral menores a 50 copias/ml en la semana 48. La selección de la dosis de CAB para su evaluación ulterior en estudios posteriores (LATTE-2; ver Punto 1.1.2. de Resultados) fue el objetivo principal del ensayo LATTE, lo cual se realizó en la semana 48 (con confirmación adicional en la semana 72), y se basó en los resultados de un análisis de actividad antiviral y tolerabilidad con mediciones de parámetros inmunológicos, de seguridad, de resistencia viral y farmacocinéticos.



De los 244 participantes naïves a la terapia antirretroviral que fueron asignados al azar a uno de los cuatro regímenes de tratamiento, 243 recibieron por lo menos una dosis del medicamento en estudio y fueron incluidos en el análisis. Al final de la semana 24 (fase de inducción), 15 (24%) de los 62 participantes del grupo EFZ y 21 (12%) de los 181 pacientes del grupo CAB interrumpieron el tratamiento. Durante las 96 semanas que abarcaron las fases de inducción y de mantenimiento, se retiraron del estudio 21 (34%) de los 62 participantes del grupo EFZ y 35 (19%) de los 181 voluntarios del grupo CAB. La mayor tasa de abandono en el grupo EFZ se debió a un mayor número de eventos adversos.

Al finalizar la semana 24 de la fase de inducción, la respuesta antiviral resultó ser vigorosa (ARN viral <50 copias/ml) en todos los grupos recibiendo CAB + NRTIs (población que se intenta tratar: 156 [86%] de 181 pacientes en los grupos CAB versus 46 [74%] de 62 pacientes del grupo EFZ control) observándose en los grupos CAB un tiempo más corto para alcanzar la supresión viral que en el grupo EFZ. Cabe destacar que la ventaja con respecto a la respuesta antiviral de los pacientes tratados con CAB se mantuvo durante las 72 semanas posteriores a la suspensión de los NRTIs y cambio al régimen de mantenimiento de CAB + RPV. Al final de la semana 96, las diferencias en las respuestas se debieron principalmente a interrupciones relacionadas con eventos adversos en el grupo EFZ.

Todos los grupos de pacientes tratados mostraron supresión viral hasta el final de la semana 96 (finalización de la fase de mantenimiento), pero los índices fueron más elevados en los grupos CAB. En efecto, en el caso de los participantes que presentaron al inicio del estudio concentraciones virales inferiores a 100.000 copias de ARN/ml y que recibieron CAB, se observó supresión viral sostenida en la semana 96 en 43 (88%) de 49 del grupo de 60 mg, 40 (75%) de 53 del grupo de 30 mg y 37 (71%) de 52 del grupo de 10 mg frente a 32 (59%) de los 54 voluntarios que recibieron EFZ. Para los participantes que tenían una carga viral de base elevada (ARN viral  $\geq$ 100.000 copias/ml) y que recibieron CAB, 8 (67%) de 12, 5 (71%) de 7 y 4 (50%) de 8 en los grupos de 60 mg, 30 mg y 10 mg, respectivamente, tuvieron una supresión viral sostenida al final de la semana 96, en comparación con 7 (88%) de 8 participantes en el grupo EFZ control.

Durante la fase de inducción, sufrieron algún evento adverso al menos 46 (77%) de 60, 47 (78%) de 60, 50 (82%) de 61 y 54 (87%) de 62 participantes del grupo CAB 10 mg, 30 mg, 60 mg y EFZ, respectivamente. Náuseas, dolor de cabeza, diarrea, dolor abdominal, infecciones del tracto respiratorio superior y dolor de espalda fueron los eventos adversos más frecuentes tanto en el grupo CAB como en el grupo EFZ ([Tabla 1](#)). Sin embargo, este último manifestó un aumento de eventos relacionados con desórdenes psiquiátricos tales como la aparición de sueños anormales y un incremento significativo de insomnio. Al transcurrir la fase de mantenimiento y luego la fase abierta, la frecuencia y los tipos de eventos adversos fueron similares a los registrados durante la fase de inducción. En la actualidad, 46 (77%), 47 (78%) y 51 (84%) participantes de los grupos CAB 10 mg, 30 mg y 60 mg, respectivamente, continúan el estudio en fase abierta (semana 96 a 324) ([Tabla 2](#)).

Eventos adversos	CAB 10 mg (n=60)	CAB 30 mg (n=60)	CAB 60 mg (n=61)	CAB total (n=181)	EFZ 600 mg (n=62)
Algún evento	56 (93%)	55 (92%)	60 (98%)	171 (94%)	60 (97%)
Mareos	7 (12%)	7 (12%)	3 (5%)	17 (9%)	18 (29%)
Infección del tracto respiratorio superior	11 (18%)	17 (28%)	16 (26%)	44 (24%)	12 (19%)
Diarrea	14 (23%)	14 (23%)	15 (25%)	43 (24%)	12 (19%)
Sueños anormales	1 (2%)	5 (8%)	6 (10%)	12 (7%)	15 (24%)
Insomnio	5 (8%)	7 (12%)	11 (18%)	23 (13%)	15 (24%)
Náusea	14 (23%)	12 (20%)	16 (26%)	42 (23%)	13 (21%)
Dolor de cabeza	13 (22%)	13 (22%)	14 (23%)	40 (22%)	7 (11%)
Fatiga	8 (13%)	8 (13%)	8 (13%)	24 (13%)	11 (18%)
Nasofaringitis	11 (18%)	6 (10%)	8 (13%)	25 (14%)	6 (10%)
Tos	8 (13%)	6 (10%)	5 (8%)	19 (10%)	8 (13%)
Rash	4 (7%)	7 (12%)	5 (8%)	16 (9%)	8 (13%)
Dolor de espalda	7 (12%)	5 (8%)	6 (10%)	18 (10%)	6 (10%)
Bronquitis	5 (8%)	7 (12%)	6 (10%)	18 (10%)	4 (6%)
Depresión	5 (8%)	6 (10%)	4 (7%)	15 (8%)	4 (6%)
Sífilis	8 (13%)	3 (5%)	4 (7%)	15 (8%)	4 (6%)
Vómitos	3 (5%)	7 (12%)	4 (7%)	14 (8%)	3 (5%)
Dolor abdominal	6 (10%)	4 (7%)	4 (7%)	14 (8%)	1 (2%)
Sinusitis	4 (7%)	2 (3%)	6 (10%)	12 (7%)	4 (6%)
Dolor orofaríngeo	3 (5%)	6 (10%)	3 (5%)	12 (7%)	2 (3%)
Gastroenteritis	7 (12%)	0	2 (3%)	9 (5%)	1 (2%)

**Tabla 1. Eventos adversos padecidos en las tres etapas del ensayo LATTE hasta la semana 96.** Adaptado de Margolis *et al.* (2015).

	CAB 10 mg	CAB 30 mg	CAB 60 mg	EFZ 600 mg
<b>FASE DE INDUCCIÓN (DÍA 1 A SEMANA 24)</b>				
Participantes que comenzaron el ensayo	60	60	61	62
Participantes que completaron el ensayo	52	53	55	47
Participantes que no completaron el ensayo	8	7	6	15

*La tabla 2 continúa en la siguiente página*

<b>Razones por las que no completaron el ensayo</b>				
Abandono por decisión del participante	1	1	0	1
Decisión del médico	0	1	0	1
Pérdida de seguimiento	1	2	0	3
Violación del protocolo	2	1	1	0
Falta de eficacia	4	1	2	3
Evento adverso	0	1	3	7
<b>FASE DE MANTENIMIENTO (SEMANA 48 A SEMANA 96)</b>				
Participantes que comenzaron el ensayo	52	53	55	47
Participantes que completaron el ensayo	46	48	52	41
Participantes que no completaron el ensayo	6	5	3	6
<b>Razones por las que no completaron el ensayo</b>				
Abandono por decisión del participante	2	3	1	0
Decisión del médico	0	1	0	0
Pérdida de seguimiento	2	0	1	2
Falta de eficacia	1	1	0	2
Evento adverso	1	0	1	2
<b>FASE ABIERTA (SEMANA 96 A SEMANA 324)</b>				
Participantes que comenzaron el ensayo	46	47 [1]	51 [1]	0 [2]
Participantes que completaron el ensayo	30	35	43	0
Participantes que no completaron el ensayo	16	12	8	0
<b>Razones por las que no completaron el ensayo</b>				
Abandono por decisión del participante	2	3	1	0
Decisión del médico	0	1	1	0
Pérdida de seguimiento	5	4	5	0
Sitio cerrado	1	0	0	0
Violación del protocolo	1	1	0	0
Falta de eficacia	4	1	0	0
Evento adverso	3	2	1	0

La tabla 2 continúa en la siguiente página

[1] 1 participante completó el estudio hasta la semana 96 y optó por no entrar a la fase abierta.  
[2] Los participantes completaron el estudio hasta la semana 96 y no entraron a la fase abierta.

**Tabla 2. Cantidad de participantes que comenzaron el ensayo LATTE (fase de inducción), que completaron cada etapa y causas de retirada.** Adaptado de *Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine (LATTE)* (<https://clinicaltrials.gov>[a]).

### 1.1.2. LATTE-2 (ClinicalTrials.gov, NCT02120352)

Se resumen a continuación los datos y resultados obtenidos por Margolis *et al.* (2017) y publicados en ClinicalTrials (ClinicalTrials.gov[b]).

LATTE-2 es un ensayo clínico actualmente en curso, de fase IIb, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, cuyo objetivo principal es evaluar durante 96 semanas la actividad antiviral, tolerabilidad y la seguridad de dos regímenes de dosificación intramuscular de cabotegravir de acción prolongada (LA-CAB; *long-acting cabotegravir*) más rilpivirina de acción prolongada (LA-RPV; *long-acting rilpivirine*) respecto de la administración de CAB junto con los NRTIs ABC/3TC por vía oral una vez al día (QD) en sujetos infectados por HIV-1 que son naïves al tratamiento antirretroviral.

Este estudio consta de tres partes: un período de inducción, un período de mantenimiento y un período de prórroga. Durante las primeras 20 semanas (inducción) los participantes recibieron un tratamiento oral de CAB 30 mg más ABC/3TC 600/300 mg una vez al día. Completada la primera etapa, los voluntarios con supresión viral (ARN viral <50 copias/ml) fueron asignados al azar (2:2:1) para recibir LA-CAB 400 mg más LA-RPV 600 mg cada 4 semanas (Q4W) durante 96 semanas (en 2 inyecciones de 2 ml cada una), LA-CAB 600 mg más LA-RPV 900 mg cada 8 semanas (Q8W) durante 96 semanas (en 2 inyecciones de 3 ml cada una) o continuar con CAB 30 mg más ABC/3TC como terapia oral durante 96 semanas.

Los criterios de valoración primarios establecidos para el ensayo LATTE-2 fueron la proporción de pacientes expuestos a la fase de mantenimiento con supresión viral (ARN viral <50 copias/ml) en la semana 32, la proporción de participantes con fallo virológico (definido como dos mediciones consecutivas de ARN viral en plasma  $\geq 200$  copias/ml), y la incidencia y severidad de eventos adversos y de parámetros de laboratorio anormales.

De los 386 participantes sometidos a cribado, 309 fueron inscritos en el estudio. Durante las primeras 20 semanas (fase de inducción), el tratamiento oral causó supresión viral (nivel de ARN de HIV-1 menor a 50 copias/ml) en 282 (91%) pacientes a la semana 20. Inclusive, dentro de las primeras 8 semanas de inducción, 279 (90%) pacientes alcanzaron niveles plasmáticos de ARN viral inferiores a 50 copias/ml. Los 286 participantes que calificaron para el período de

mantenimiento fueron asignados al azar: 115 al grupo Q4W y al grupo Q8W, y 56 al grupo de tratamiento oral. Durante este período, las razones más comunes de abandono fueron los eventos adversos y el retiro del consentimiento. Posteriormente a la randomización, en la semana 32, 108 (94%) de los 115 participantes del grupo Q4W, 109 (95%) de los 115 voluntarios del grupo Q8W, y 51 (91%) de los 56 participantes del grupo oral alcanzaron supresión viral; esto es, el criterio primario de valoración de eficacia. En la semana 48 se confirmó la comparabilidad entre los regímenes, detectándose supresión viral en 105 (91%) de los 115 sujetos del grupo Q4W, 106 (92%) de los 115 participantes del grupo Q8W, y 50 (89%) de los 56 participantes del grupo de tratamiento oral. Durante las 96 semanas de mantenimiento, la supresión virológica persistió en 100 (87%) de las 115 personas del grupo Q4W, 108 (94%) de los 115 voluntarios del grupo Q8W, y en 47 (84%) de los 56 del grupo de terapia oral.

Con respecto a los eventos adversos, éstos ocurrieron en 115 (100%) participantes del grupo Q4W, 115 (100%) del grupo Q8W y 54 (96%) del grupo de terapia oral durante las fases de inducción y mantenimiento, siendo el dolor en el sitio de la inyección la reacción más frecuente ([Tabla 3](#)). En efecto, dicho evento adverso fue reportado por 112 (96%) de 115 participantes tanto del grupo Q4W como del grupo Q8W. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron leves (grado 1; 3648 [84%] de 4360 inyecciones) o moderadas (grado 2; 673 [15%] de 4360 inyecciones) en intensidad, con una duración media de los síntomas de 3 días. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia, además del dolor en el sitio de la inyección, fueron nasofaringitis, dolor de cabeza, diarrea y náuseas en los grupos Q8W, Q4W y oral ([Tabla 3](#)). Durante la etapa de mantenimiento ocurrieron eventos adversos graves en 9 voluntarios (7,8%) de cada grupo de terapia inyectable y en 5 (8,9%) del grupo de terapia oral. Sin embargo, se consideró que ninguno de ellos estaba relacionado con los tratamientos administrados en el estudio.

La fase de inducción de este ensayo fue iniciada por 309 sujetos de los cuales, 288 continuaron hacia la fase de mantenimiento. Actualmente 112 (97,4%), 105 (91,3%) y 50 (89,3%) participantes de los grupos Q4W, Q8W y oral, respectivamente, continúan el estudio ([Tabla 4](#)).

	LA-CAB + LA-RPV cada 4 semanas (n= 115)	LA-CAB + LA-RPV cada 8 semanas (n= 115)	CAB + ABC/3TC oral diario (n= 56)
Grado del evento adverso	Grado 1-4	Grado 1-4	Grado 1-4
<b>Total de eventos adversos</b>			
Algún evento	115 (100%)	115 (100%)	54 (96%)
Dolor en el sitio de la inyección	112 (97%)	110 (96%)	0
Nasofaringitis	39 (34%)	35 (30%)	22 (39%)
Nódulo en el sitio de la inyección	36 (31%)	29 (25%)	0

*La tabla 3 continúa en la siguiente página*

Hinchazón en el sitio de la inyección	34 (30%)	29 (25%)	0
Diarrea	32 (28%)	27 (23%)	11 (20%)
Prurito en el sitio de la inyección	33 (29%)	25 (22%)	0
Dolor de cabeza	27 (23%)	29 (25%)	14 (25%)
Induración en el sitio de la inyección	25 (22%)	29 (25%)	0
Calor en el sitio de la inyección	21 (18%)	23 (20%)	0
Infección del tracto respiratorio superior	13 (11%)	23 (20%)	7 (13%)
Hematoma en el sitio de la inyección	14 (12%)	20 (17%)	0
Náuseas	18 (16%)	16 (14%)	9 (16%)
Eritema en el sitio de la inyección	19 (17%)	13 (11%)	0
Pirexia	16 (14%)	16 (14%)	3 (5%)
Gastroenteritis	15 (13%)	14 (12%)	6 (11%)
Fatiga	14 (12%)	14 (12%)	4 (7%)
Sífilis	11 (10%)	17 (15%)	6 (11%)
Dolor de espalda	13 (11%)	15 (13%)	10 (18%)
Insomnio	13 (11%)	12 (10%)	4 (7%)
Bronquitis	12 (10%)	12 (10%)	6 (11%)
Tos	13 (11%)	11 (10%)	7 (13%)
Influenza	16 (14%)	6 (5%)	2 (4%)
Artralgia	10 (9%)	12 (10%)	4 (7%)
Verruga anogenital	11 (10%)	9 (8%)	2 (4%)
Faringitis	8 (7%)	12 (10%)	5 (9%)
Infección del tracto respiratorio	11 (10%)	6 (5%)	6 (11%)
Astemia	10 (9%)	7 (6%)	9 (16%)
<b>Eventos adversos relacionados con el tratamiento</b>			
Algún evento	113 (98%)	110 (96%)	21 (38%)
Dolor en el sitio de la inyección	112 (97%)	109 (95%)	0
Nódulo en el sitio de la inyección	35 (30%)	29 (25%)	0
Hinchazón en el sitio de la inyección	34 (30%)	29 (25%)	0
Prurito en el sitio de la inyección	33 (29%)	24 (21%)	0
Induración en el sitio de la inyección	25 (22%)	28 (24%)	0

*La tabla 3 continúa en la siguiente página*

Calor en el sitio de la inyección	21 (18%)	22 (19%)	0
Hematoma en el sitio de la inyección	14 (12%)	19 (17%)	0
Eritema en el sitio de la inyección	19 (17%)	12 (10%)	0
Náuseas	12 (10%)	8 (7%)	5 (9%)
Dolor de cabeza	7 (6%)	6 (5%)	4 (7%)
Pirexia	7 (6%)	5 (4%)	0
Decoloración en el sitio de la inyección	6 (5%)	3 (3%)	0
Dispepsia	6 (5%)	1 (<1%)	1 (2%)
Astemia	3 (3%)	2 (2%)	3 (5%)

**Tabla 3. Eventos adversos totales y relacionados con el tratamiento hasta la semana 96 en la población correspondiente a la etapa de mantenimiento.** Adaptado de Margolis *et al.* (2017).

	CAB 30 mg + ABC/3TC diario (Fase de inducción)	LA-CAB + LA-RPV I.M. 600/900 mg cada 8 semanas (Fase de mantenimiento)	LA-CAB + LA-RPV I.M. 400/600 mg cada 4 semanas (Fase de mantenimiento)	CAB 30 mg + ABC/3TC diario (Fase de mantenimiento)
<b>FASE DE INDUCCIÓN (20 semanas)</b>				
Participantes que comenzaron el ensayo	309	0	0	0
Participantes que completaron el ensayo	288	0	0	0
Participantes que abandonaron el ensayo	21	0	0	0
<b><u>Razones por las que no completaron el ensayo</u></b>				
Eventos adversos	3	0	0	0
Falta de eficacia	5	0	0	0
Violación del protocolo	2	0	0	0
Cumplió con los criterios de interrupción definidos por el protocolo	3	0	0	0
Pérdida de seguimiento	2	0	0	0

La tabla 4 continúa en la siguiente página

Retirada por decisión del participante	5	0	0	0
Decisión del médico	1	0	0	0
<b>FASE DE MANTENIMIENTO (32 semanas)</b>				
Participantes que comenzaron el ensayo [1]	0	115	115	56
Participantes que completaron el ensayo	0	0	0	0
Participantes que no completaron el ensayo	0	115	115	56
<b>Razones por las que no completaron el ensayo</b>				
Eventos adversos	0	0	6	1
Falta de eficacia	0	1	0	1
Violación del protocolo	0	0	2	0
Cumplió con los criterios de interrupción definidos por el protocolo	0	0	1	1
Pérdida de seguimiento	0	0	0	1
Retirada por decisión del participante	0	2	1	2
En curso	0	112	105	50
<b>[1] 2 participantes no entraron a la Fase de Mantenimiento porque reportaron al día 1 una carga viral mayor a 50 copias de ARN/ml.</b>				

**Tabla 4. Causas que condujeron a la retirada en los participantes de los cuatro grupos del ensayo LATTE-2.** Adaptado de *A Phase IIb Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction with an Oral Regimen of GSK1265744 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects (LATTE-2)* (<https://clinicaltrials.gov>[b]).

En resumen, los regímenes cada 4 u 8 semanas basados en LA-CAB + LA-RPV mantuvieron la supresión virológica en pacientes infectados por HIV-1 en niveles comparables a los de la terapia oral diaria de tres medicamentos. Ambos regímenes de LA-CAB en combinación con LA-RPV fueron en general bien tolerados; no hubo eventos adversos graves relacionados con los medicamentos; y los retiros del estudio a causa de éstos fueron pocos. Cabe destacar que no se observaron reacciones de hipersensibilidad al medicamento en el estudio LATTE-2



## **1.2. Ensayos de fase III**

### **1.2.1. FLAIR (ClinicalTrials.gov, NCT02938520)**

Se resumen a continuación los datos y resultados obtenidos por Orkin *et al.* (2020) y publicados en ClinicalTrials (ClinicalTrials.gov[c]).

El estudio “Primer régimen inyectable de larga duración” (FLAIR; *first long-acting injectable regimen*) evaluó la actividad antiviral del régimen basado en la administración de LA-CAB y LA-RPV intramuscular cada 4 semanas en comparación con la terapia oral de los dos NRTIs, abacavir y lamivudina, junto con el INSTI dolutegravir (ABC/DTG/3TC) durante 48 semanas en participantes con infección por HIV-1 virológicamente suprimidos en respuesta a la terapia de inducción oral.

FLAIR es un estudio de fase III, randomizado, multicéntrico, abierto y de no-inferioridad que tuvo fases de cribado, inducción, mantenimiento, extensión y seguimiento a largo plazo. Este ensayo registró voluntarios de 18 años de edad o más, naïves a la terapia antirretroviral y con niveles plasmáticos de ARN viral mayores a 1.000 copias/ml.

Durante las primeras 20 semanas, los participantes cursaron la terapia de inducción, la cual consistió en la administración oral diaria de un cóctel basado en ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg). Aquellos pacientes que registraron efectos adversos para esta terapia o quienes resultaron positivos para el alelo HLA-B\*5701 recibieron DTG junto con dos NRTIs exceptuando ABC. Resulta importante mencionar que el efecto adverso más importante asociado al ABC es una reacción de hipersensibilidad en individuos portadores del alelo HLA-B\*5701, afectando al 5-8 % de los pacientes que inician tratamiento con dicha droga (Hughes *et al.*, 2008).

Los participantes que a la semana 16 de inducción oral exhibían un nivel de ARN viral en sangre menor a 50 copias/ml fueron randomizados (1:1) para continuar con la terapia oral durante la fase de mantenimiento o para cambiar a la terapia de larga duración (LA; *long-acting*) basada en el esquema inyectable de LA-CAB + LA-RPV durante al menos las siguientes 100 semanas. Los participantes del grupo de terapia LA recibieron una terapia oral preliminar de CAB 30 mg y RPV 25 mg una vez al día durante 4 semanas con el fin de evaluar el perfil de seguridad y los efectos adversos de ambas drogas antes de comenzar con la terapia inyectable. En la semana 4, los participantes recibieron una dosis carga de LA-CAB 600 mg y LA-RPV 900 mg (en inyectables de 3 ml) administrada en el glúteo. En un plazo de 21 a 28 días posteriores a la dosis de carga, se les administró la segunda y tercera dosis de LA-CAB 400 mg y LA-RPV 600 mg (en inyectables de 2 ml). Luego de esta tanda de inyecciones, los participantes recibieron dosis de LA-CAB 400 mg y LA-RPV 600 mg en un período ventana de 21 a 35 días. Los participantes que no pudieron acudir a la visita para recibir estas inyecciones dispusieron de un tratamiento oral puente con CAB y RPV.

El criterio de valoración primario fue el porcentaje de pacientes con carga viral en plasma mayor a 50 copias/ml a la semana 48 de la fase de mantenimiento. A su vez, algunos criterios de valoración secundarios fueron el porcentaje de participantes con niveles de ARN viral en sangre menores a 50 copias/ml a la semana 48 de mantenimiento, la falla virológica confirmada, la resistencia fenotípica y genotípica, el conteo de linfocitos CD4+ y el grado de los eventos adversos.

Un total de 809 participantes provenientes de 11 países fueron seleccionados, de los cuales 631 se inscribieron en la fase de inducción, 65 de éstos abandonaron el ensayo previo a la randomización. Los 566 participantes restantes fueron aleatoriamente asignados para la terapia de mantenimiento (283 para cada grupo). Veinticinco participantes (9%) en el grupo de terapia larga duración y 22 (8%) de los pertenecientes al grupo de terapia oral abandonaron el ensayo durante la etapa de mantenimiento. En el grupo de terapia de larga duración, un 98% de las 3577 inyecciones previstas (12 por participante a la semana 48, con visitas adicionales más allá de la semana 48) ocurrieron dentro de un período ventana de 21 a 35 días luego de la inyección previa, mientras que el resto (inyecciones perdidas) fueron cubiertas con terapia oral puente. En el caso del grupo de terapia oral, la adherencia fue del 90%.

En cuanto a los eventos adversos, 236 (83%) de los participantes correspondientes al grupo de terapia de larga duración sufrieron algún tipo de reacción relacionada con el tratamiento, mientras que en el grupo de terapia oral solo fueron afectados 28 (10%) de los participantes. Los eventos adversos más comunes fueron similares a los de los ensayos ATLAS (ver punto 1.2.2 de Resultados): dolor en el sitio de la inyección (83%) para el grupo de terapia LA; nasofaringitis (20% para el grupo LA versus 17% para el grupo de terapia oral); dolor de cabeza (14% versus 7%) infecciones del tracto respiratorio superior (13% versus 10%), diarrea (11% versus 9%); y náuseas (6% versus 4%) ([Tabla 5](#)).

Hasta el momento, 258 participantes (91,2%) y 261 (92,2%) del grupo de terapia de larga duración y de terapia oral, respectivamente, siguen en el ensayo ([Tabla 6](#)).

<b>Categoría de eventos</b>	<b>Terapia de acción prolongada (n=283)</b>	<b>Terapia oral (n=283)</b>
Algún evento adverso	267 (94%)	225 (80%)
Algún evento adverso excluyendo reacciones en el sitio de la inyección	246 (87%)	225 (80%)
Eventos adversos de grado $\geq 3$	31 (11%)	11 (4%)
Eventos adversos de grado $\geq 3$ excluyendo reacciones en el sitio de la inyección	22 (8%)	11 (4%)
Eventos adversos que provocaron la retirada del ensayo †	9 (3%)	4 (1%)
Eventos adversos graves ‡	18 (6%)	12 (4%)

*La tabla 5 continúa en la siguiente página*

Eventos adversos que provocaron la muerte del participante	0	0
<b><u>Eventos adversos relacionados con los medicamentos</u></b>		
Algún evento adverso	236 (83%)	28 (10%)
Algún evento adverso excluyendo reacciones en el sitio de la inyección §	79 (28%)	28 (10%)
Grado ≥ 3	14 (5%)	0
Grado ≥ 3 excluyendo reacciones en el sitio de la inyección ¶	4 (1%)	0
<b><u>Dolor en el sitio de inyección</u></b>		
Algún evento adverso	227 (80%)	0
Grado ≥ 3	11 (4%)	0
<b><u>Eventos adversos reportados en ≥ 5% de los participantes en cualquiera de los grupos de tratamiento, excluyendo reacciones en el sitio de inyección</u></b>		
Nasofaringitis	56 (20%)	48 (17%)
Dolor de cabeza	39 (14%)	21 (7%)
Infección del tracto respiratorio superior	38 (13%)	28 (10%)
Diarrea	32 (11%)	25 (9%)
Gripe	25 (9%)	20 (7%)
Deficiencia de vitamina D	23 (8%)	13 (5%)
Dolor de espalda	22 (8%)	13 (5%)
Pirexia	22 (8%)	4 (1%)
Hemorroides	16 (6%)	3 (1%)
Náuseas	16 (6%)	11 (4%)
Mareos	15 (5%)	3 (1%)
Gastroenteritis	15 (5%)	11 (4%)
Faringitis	15 (5%)	9 (3%)

† Los eventos más comunes que condujeron a la retirada de los participantes pertenecientes al grupo de terapia LA fueron hepatitis B aguda (en 2 participantes), hepatitis A (2) y dolor en el sitio de la inyección (2).

‡ Los eventos adversos graves más comunes en el grupo LA fue hepatitis A (3).

§ Además de las reacciones en el sitio de inyección, los eventos adversos más comunes que se consideraron probablemente relacionados con la terapia LA fueron cefalea (14), pirexia (13), fiebre (8), astenia (7) y malestar general (5). Los eventos más comunes en el grupo oral fueron náuseas (6) y fatiga (5)

¶ En el grupo de terapia LA, 3 participantes tuvieron eventos de grado 3 como sudoración nocturna, monoartritis en la rodilla derecha y mala calidad de sueño; 1 participante tuvo un evento de grado 4 que fue un nivel elevado de lipasa.

**Tabla 5. Eventos adversos sufridos por los participantes del ensayo FLAIR.** Adaptado de Orkin *et al.* (2020)

	Terapia de acción prolongada (n=283)	Terapia oral (n=283)
Participantes que comenzaron el ensayo	283	283
Participantes que completaron el ensayo	0	0
Participantes que no completaron el ensayo	283	283
<u>Razones por las que no completaron el ensayo</u>		
En marcha	258	261
Decisión del médico	2	5
Pérdida de seguimiento	2	2
Retirada por decisión del participante	7	7
Violación del protocolo	0	1
Falta de eficacia	5	3
Evento adverso	9	4

**Tabla 6. Cribado, randomización y tratamiento de los participantes del ensayo FLAIR, así como las causas que condujeron a algunos pacientes a la retirada del estudio.** Adaptado de *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 (FLAIR)* (<https://clinicaltrials.gov>).

### 1.2.2. ATLAS (*ClinicalTrials.gov*, NCT02951052)

Se resumen a continuación los datos y resultados obtenidos por Swindells *et al.* (2020) y publicados en *ClinicalTrials* (*ClinicalTrials.gov*).

El estudio “Terapia antirretroviral como supresión de larga duración” (ATLAS; *antiretroviral therapy as long acting suppression*) evaluó la actividad antiviral, tolerabilidad, eficacia y la seguridad en el cambio de tratamiento de un régimen de administración oral que reciben las personas seropositivas (PI o NNRTI + 2 NRTIs) a un régimen de administración intramuscular de dos drogas de larga duración (LA; *long-acting*), el INSTI LA-CAB y el NNRTI de segunda generación LA-rilpivirina (LA-RPV). El objetivo principal de este estudio fue simplificar la terapia antirretroviral para mejorar la adherencia y la calidad de vida de las personas que viven con HIV, y reducir los efectos secundarios del tratamiento.

ATLAS consiste en un ensayo de fase III activo al día de la fecha (sin reclutar pacientes participantes nuevos), de no-inferioridad, abierto, randomizado, multicéntrico, de grupos paralelos que registró pacientes mayores de 18 años con niveles plasmáticos de ARN viral menores a 50 copias/ml mientras recibían terapia antirretroviral estándar de manera

ininterrumpida sin falla virológica o cambio de medicación en los últimos 6 meses. La asignación de los participantes fue (1:1) para continuar con la terapia oral que recibían o cambiar por la de acción prolongada. El perfil general de la población del estudio clínico fue 33% femenino, 32% de individuos de raza no blanca, una edad media de 42 años, y el 74% tenía niveles de linfocitos CD4+ iguales o superiores a 500 por mm<sup>3</sup>.

Los voluntarios en el grupo de larga duración realizaron una fase de inducción en la cual recibieron 30 mg de CAB oral en combinación con 25 mg de RPV oral una vez al día junto con las comidas durante las primeras 4 semanas para evaluar la seguridad y los efectos adversos. Posteriormente, en la misma semana, los participantes recibieron dentro de las 2 horas siguientes a la última toma oral, una dosis inyectable inicial de 600 mg de LA-CAB y 900 mg de LA-RPV (una inyección de 3 ml para cada droga). Se les administraron luego inyecciones intramusculares de LA-CAB 400 mg y LA-RPV 600 mg (un inyectable de 2 ml para cada droga) cada 4 semanas (Q4W) hasta la semana 52 en la fase de mantenimiento. Al completar esta última etapa, los participantes que eligieron entrar en la fase de extensión siguieron recibiendo LA-CAB 400 mg + LA-RPV 600 mg. Los participantes retirados del estudio que recibieron al menos una inyección de LA-CAB + LA-RPV debieron ingresar a un período de seguimiento durante un plazo de 52 semanas. El criterio de valoración primario (*primary endpoint*) fue el porcentaje de participantes con niveles de ARN viral iguales o superiores a 50 copias/ml a la semana 48.

El tratamiento fue iniciado por 616 pacientes participantes (308 por grupo). Se encontraron niveles de ARN viral correspondientes a 50 copias/ml o más en la semana 48 en 5 pacientes participantes (1,6%) que recibieron la terapia de larga duración y en 3 pacientes participantes (1,0%) que recibieron la terapia oral estándar. Este resultado cumplió con el criterio de no inferioridad para el criterio de valoración primario establecido (margen de no inferioridad, 6 puntos porcentuales). Por otra parte, el resultado mostrando que el 92,5% de los pacientes participantes que recibieron terapia de acción prolongada y el 95,5% de los pacientes participantes que recibieron terapia oral exhibieron niveles de ARN viral iguales o inferiores a 50 copias/ml también cumplió con el criterio de no inferioridad para el criterio de valoración primario (margen de no inferioridad, -10 puntos porcentuales). La falla virológica fue confirmada en 3 pacientes participantes que recibieron terapia de larga duración; dos de ellos con el subtipo A/A1 de HIV-1 (la falla ocurrió a la semana 8 en un participante y a la semana 20 en el otro) y el tercero con el subtipo AG (la falla ocurrió a la semana 12) y en 4 pacientes participantes que recibieron terapia oral estándar; tres de éstos tenían variantes de HIV-1 con mutaciones adicionales en el gen de la RT.

Los efectos adversos no fueron frecuentes durante la fase de inducción. Tres participantes abandonaron el estudio durante este período. Durante la fase de mantenimiento, 95% de los pacientes participantes del grupo de terapia de larga duración y 71% del grupo de terapia oral estándar reportaron algún evento adverso. Los más comunes fueron, en el grupo LA-CAB + LA-RPV, nasofaringitis (16,9%), dolor de cabeza (11,0%), infección del tracto respiratorio

superior (10,4%), y diarrea (7,1%). En lo que respecta al grupo que siguió con la ART habitual, los eventos adversos más frecuentes fueron similares a los del grupo de larga duración: nasofaringitis (13,6%), infección del tracto respiratorio superior (8,1%), dolor de cabeza (5,5%) y tos (4,5%). El 75% de los pacientes participantes del grupo de terapia de larga duración experimentó dolor en el sitio de la inyección; este evento adverso condujo a que inclusive un 1% abandonara el estudio ([Tabla 7](#)). No más del 5% de los pacientes participantes en cada grupo reportó eventos adversos graves.

Cabe mencionar que, de los 308 participantes de cada grupo, 281 participantes (91,2%) del grupo tratado con LA-CAB + LA-RPVy 290 participantes (94,1%) del grupo que recibió la terapia antirretroviral estándar completaron el estudio ([Tabla 8](#)).

A lo largo de las 48 semanas, la supresión de HIV-1 se mantuvo en porcentajes elevados similares tanto en los participantes del grupo de larga duración como en los del régimen oral convencional de tres fármacos.

Categoría de eventos	Eventos adversos totales		Eventos adversos relacionados con el régimen del ensayo	
	Terapia de acción prolongada (n= 308)	Terapia oral (n= 308)	Terapia de acción prolongada (n= 308)	Terapia oral (n= 308)
Algún evento adverso	294 (95%)	220 (71%)	255 (83%)	8 (3%)
Algún evento adverso excluyendo reacciones en el sitio de la inyección	264 (86%)	220 (71%)	88 (29%)	8 (3%)
Eventos de grado 3 o 4	35 (11%)	23 (7%)	14 (5%)	1 (<1%)
Eventos de grado 3 o 4 excluyendo reacciones en el sitio de la inyección	25 (8%)	23 (7%)	4 (1%)	1 (<1%)
Eventos que provocaron la retirada del participante	14 (5%)	5 (2%)	10 (3%)	1 (<1%)
Algún evento adverso grave	13 (4%)	14 (5%)	0	1 (<1%)
Algún evento adverso fatal	0	1 (<1%)	0	0
Alguna reacción en el sitio de la inyección	250 (81%)	—	198 (64%)	—
Algún dolor en el sitio de la inyección	231 (75%)	—	186 (60%)	—
Dolor en el sitio de la inyección de grado 3	10 (3%)	—	8 (3%)	—
Dolores en el sitio de la inyección que provocaron la retirada del participante	4 (1%)	—	4 (1%)	—
Nódulo en el sitio de la inyección	37 (12%)	—	22 (7%)	—

*La tabla 7 continúa en la siguiente página*

Induración en el sitio de la inyección	30 (10%)	—	20 (6%)	—
Hinchazón en el sitio de la inyección	23 (7%)	—	19 (6%)	—
<b>Eventos adversos reportados en <math>\geq</math> 5% de los participantes en cualquiera de los grupos de tratamiento, excluyendo reacciones en el sitio de inyección</b>				
Nasofaringitis	52 (17%)	42 (14%)	0	1 (<1%)
Infección en el tracto respiratorio superior	32 (10%)	25 (8%)	0	0
Dolor de cabeza	34 (11%)	17 (6%)	11 (4%)	0
Diarrea	22 (7%)	15 (5%)	2 (1%)	0
Dolor de espalda	21 (7%)	10 (3%)	2 (1%)	0
Gripe	17 (6%)	14 (5%)	5 (2%)	0
Tos	16 (5%)	14 (5%)	0	0
Pirexia	21 (7%)	9 (3%)	11 (4%)	0
Fatiga	22 (7%)	6 (2%)	11 (4%)	0
Infección viral del tracto respiratorio	11 (4%)	17 (6%)	0	0

**Tabla 7. Eventos adversos totales y relacionados con el tratamiento posteriores al inicio del ensayo ATLAS en los grupos de terapia inyectable de acción prolongada y oral.** Adaptado de Swindells *et al.* (2020).

	Terapia de acción prolongada	Terapia oral
Participantes que comenzaron el ensayo	308	308
Participantes que completaron el ensayo	281	290
Participantes que no completaron el ensayo	27	18
<b><u>Razones por las que no completaron el ensayo</u></b>		
Evento adverso	13	5
Retirada por decisión del participante	1	5
Decisión del médico	2	0
Pérdida de seguimiento	1	1
Abandono por criterio especificado en el protocolo	1	0
Violación del protocolo	5	3
Falta de eficacia	3	4
En marcha	1	0

**Tabla 8. Estudio ATLAS: participantes que completaron el estudio y causas que llevaron**

**a que algunos de éstos se retiraran del ensayo clínico.** Adaptado de *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 (ATLAS)* ([https://clinicaltrials.gov\[d\]](https://clinicaltrials.gov[d])).

### **1.2.3. ATLAS-2M (ClinicalTrials.gov, NCT03299049)**

Se resumen a continuación los datos y resultados obtenidos por Overton *et al.* (2020) y publicados en ClinicalTrials (ClinicalTrials.gov[e]).

La finalidad del estudio “Terapia antirretroviral como supresión de larga duración cada 2 meses” (ATLAS-2M; *antiretroviral therapy as long acting suppression every 2 months*) fue evaluar la actividad antiviral, eficacia, seguridad y tolerabilidad de LA-CAB 600 mg + LA-RPV 900 mg administrados cada 8 semanas (Q8W) en comparación con la dosis LA-CAB 400 mg + LA-RPV 600 mg administrada cada 4 semanas (Q4W) durante un período de 48 semanas.

ATLAS-2M es un estudio en marcha de fase IIIb, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos y de no inferioridad para pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo que viven con HIV-1 y que fue diseñado para incluir al menos un 25% de mujeres (sexo al nacer). Se reclutaron colaboradores en dos grupos. El primero para los participantes nuevos, mayores de 18 años, quienes debían haber recibido un tratamiento oral estándar durante los últimos 6 meses sin falla virológica previa (tomando como parámetro niveles plasmáticos de ARN viral  $\geq$  400 copias/ml), no contar con mutaciones asociadas a resistencia a los INSTIs o NNRTIs a excepción de la mutación K103N (asociada a resistencia a los NNRTIs efavirenz y nevirapina), y, además, debían contar con al menos dos mediciones de ARN viral  $<$  50 copias/ml en el último año. El segundo conjunto correspondió a los pacientes participantes del estudio ATLAS, tanto el grupo de tratamiento oral como el de larga duración, quienes debían haber completado las 52 semanas de la fase de comparación y tener niveles plasmáticos de ARN viral inferiores a 50 copias/ml.

La asignación de los participantes fue (1:1) para recibir LA-CAB 600 mg + LA-RPV 900 mg en inyectables intramusculares de 3 ml cada 8 semanas o LA-CAB 400 mg + LA-RPV 600 mg en inyectables de 2 ml cada 4 semanas. Aquellos participantes elegibles sin exposición previa a CAB + RPV realizaron una fase de inducción durante 4 semanas que consistió en la administración oral de una dosis diaria de CAB 30 mg + RPV 25 mg. Posteriormente, el grupo Q4W de estos nuevos participantes de ATLAS-2M naïves al tratamiento prolongado recibió una inyección intramuscular de LA-CAB 600 mg + LA-RPV 900 mg en la semana 4 y luego LA-CAB 400 mg + LA-RPV 600 mg por vía intramuscular cada 4 semanas, mientras que el grupo Q8W de estos participantes recibió inyecciones intramusculares de LA-CAB 600 mg + LA-RPV 900 mg en las semanas 4 y 8, seguidas de inyecciones de igual dosis cada 8 semanas. En el caso de los participantes pertenecientes al estudio ATLAS asignados al grupo Q4W, éstos continuaron recibiendo las inyecciones intramusculares de LA-CAB 400 mg + LA-RPV 600 mg administradas



cada 4 semanas desde el día 1, mientras que los participantes asignados al grupo Q8W recibieron inyecciones intramusculares de LA-CAB 600 mg + LA-RPV 900 mg el día 1, y cada 8 semanas a partir de entonces. Los participantes que se retiraron del estudio y recibieron al menos una inyección debieron entrar en un período de seguimiento de 52 semanas.

El criterio de valoración primario a la semana 48 fue el porcentaje de participantes con niveles de ARN viral de 50 copias/ml y un margen de no inferioridad del 4%.

El tratamiento comenzó con 1045 participantes (522 y 523 para los grupos Q8W y Q4W, respectivamente). En la semana 48, el 94% (Q8W, n=492; Q4W, n=489) de los participantes había mantenido una carga de ARN viral menor a 50 copias/ml en ambos regímenes de dosificación. La tasa de falla virológica confirmada (dos mediciones consecutivas de  $\geq 200$  copias de ARN viral por ml) fue baja: hasta la semana 48; se observó en sólo 10 (1%) de los 1045 participantes. Nueve de los diez participantes con falla virológica confirmada lograron la resupresión viral al administrar una ART oral con regímenes basados en PIs e INSTIs. El paciente restante que no logró la resupresión viral informó mala adherencia al régimen de PIs.

Al igual que en el estudio ATLAS, durante la fase de inducción los eventos adversos fueron poco frecuentes. Por el contrario, durante la fase de mantenimiento se observaron varios eventos adversos, siendo el dolor en el sitio de la inyección el más frecuente: se manifestó en 392 (76%) participantes del grupo Q8W y 390 (75%) participantes del grupo Q4W. Los eventos adversos más comunes, pero mucho menos frecuentes, que se reportaron fueron nasofaringitis (14%), infecciones del tracto superior respiratorio (12%), cefalea (7%), diarrea (6,5%) y dolor de espalda (5,5%) ([ver tabla 9](#)).

Finalmente, cabe mencionar que el 93,1% (486 participantes de un total de 522) y el 92,0% (481 participantes de un total de 523) de los participantes del grupo Q8W y del grupo Q4W, respectivamente, continúan el estudio ([Tabla 10](#)).

En resumen, la dosificación de cabotegravir más rilpivirina de acción prolongada cada 8 semanas fue muy eficaz y no fue inferior a la dosificación cada 4 semanas sobre la base de los criterios de evaluación de la eficacia, tanto primarios (ARN de HIV-1 en plasma  $\geq 50$  copias por ml) como secundarios clave (ARN de HIV-1 en plasma  $< 50$  copias por ml en la semana 48).

	<b>Grupo Q8W (cada 8 semanas) (n=522)</b>	<b>Grupo Q4W (cada 4 semanas) (n=523)</b>
Algún evento	473 (91%)	482 (92%)
Excluyendo reacciones en el sitio de la inyección	403 (77%)	441 (84%)
Eventos adversos según el grado		
1-2	432 (83%)	433 (83%)
3	38 (7%)	43 (8%)
4	2 (<1%)	6 (1%)

*La tabla 9 continúa en la siguiente página*

5 (muerte)	1 (<1%)	0
<b>Eventos adversos no relacionados con el sitio de la inyección (≥ 5%)</b>		
Nasofaringitis	71 (14%)	74 (14%)
Infección en el tracto respiratorio superior	50 (10%)	71 (14%)
Pirexia	28 (5%)	44 (8%)
Dolor de cabeza	35 (7%)	36 (7%)
Diarrea	33 (6%)	37 (7%)
Dolor de espalda	28 (5%)	29 (6%)
Tos	17 (3%)	29 (6%)
Fatiga	13 (2%)	33 (6%)
Gastroenteritis	16 (3%)	28 (5%)
Faringitis	16 (3%)	28 (5%)

**Tabla 9. Resumen de eventos adversos durante el ensayo ATLAS-2M.** Adaptado de Overton *et al.* (2020).

	<b>Grupo Q8W (cada 8 semanas)</b>	<b>Grupo Q4W (cada 4 semanas)</b>
Participantes que comenzaron el ensayo	522	308
Participantes que completaron el ensayo	0	290
Participantes que no completaron el ensayo	522	18
<u>Razones por las que no completaron el ensayo</u>		
En marcha	486	481
Retirada por decisión del participante	6	21
Decisión del médico	5	1
Pérdida de seguimiento	2	0
Embarazo	1	3
Violación del protocolo	1	1
Falta de eficacia	9	3
Evento adverso	12	13

**Tabla 10. Estudio ATLAS-2M: razones que condujeron a algunos participantes a retirarse del ensayo clínico.** Adaptado de *Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults (ATLAS-2M)* ([https://clinicaltrials.gov\[e\]](https://clinicaltrials.gov[e])).

## 2. Ensayos clínicos para evaluar al cabotegravir como agente profiláctico

### 2.1. ECLAIR (*ClinicalTrials.gov*, NCT02076178)

Se resumen a continuación los datos y resultados obtenidos por Markowitz *et al.* (2017) y publicados en *ClinicalTrials* (*ClinicalTrials.gov*[f]).

ECLAIR es un ensayo de fase IIa, doble ciego, randomizado, controlado con placebo y multicéntrico realizado en diez sitios de EE.UU. y cuyo objetivo fue evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del LA-CAB en varones adultos sanos que no tengan un riesgo elevado de infección por HIV-1.

Hombres al nacer, adultos (entre 18 y 65 años), no infectados con HIV-1 y que habían reportado tener al menos una pareja sexual casual en los últimos dos años fueron los participantes elegibles. Fueron excluidos del estudio los hombres con alto riesgo de contraer HIV-1, quienes comunicaron un uso intermitente de preservativo, haber tenido más de 3 parejas sexuales en los últimos tres meses previos al cribado, relaciones sexuales anales receptivas sin preservativo, sexo a cambio de bienes o dinero y/o uso de drogas.

La randomización de los voluntarios fue (5:1) para recibir CAB o placebo. Las inyecciones de CAB y placebo fueron preparadas previamente a su administración por un farmacéutico, quien conocía la asignación de los grupos, mientras que los investigadores y participantes fueron enmascarados para la asignación del tratamiento hasta el momento de la última inyección en la semana 41.

El estudio contó con una fase oral de inducción que duró 4 semanas durante la cual los participantes recibieron comprimidos de CAB 30 mg o placebo una vez al día. Luego de un período de lavado de 1 semana, se evaluó la seguridad y tolerabilidad previamente a recibir las inyecciones de LA-CAB o placebo salino. Posteriormente, los participantes comenzaron la fase de inyección en la que recibieron, por vía intramuscular en el glúteo medio, LA-CAB 800 mg (2 inyectables de 2 ml conteniendo 400 mg cada uno) o placebo en intervalos de 12 semanas en las semanas 5, 17 y 29.

La seguridad y tolerabilidad fueron los criterios de valoración primarios. Estos parámetros se midieron a través del porcentaje de participantes con algún evento adverso de al menos grado 2 ocurrido desde la primera inyección en la semana 5 hasta la semana 41 (12 semanas después de la última inyección).

Los criterios de valoración secundarios incluyeron el perfil farmacocinético del LA-CAB. Mediante el uso de cuestionarios, conocidos como “Cuestionario sobre la medicación del estudio” (SMQ; *study medication questionnaire*) y “Cuestionario sobre la satisfacción de la medicación del estudio” (SMSQ; *study medication satisfaction questionnaire*), se evaluaron los resultados

asociados con la satisfacción y el cumplimiento del tratamiento. Éstos fueron entregados una semana después de cada inyección (semanas 6, 18 y 30).

Eventos de grado 2 o superior fueron informados por 25 participantes (24%) del grupo CAB durante la fase de inducción oral, en comparación con 4 (19%) del grupo placebo. En la fase de inyección, 75 de los integrantes (80%) del grupo CAB informaron eventos adversos de grado 2 o superior, en comparación con 10 (48%) del grupo placebo. El evento adverso reportado más frecuentemente fue el dolor en el sitio de la inyección. Entre la finalización de la fase de inducción oral y el inicio de la fase de inyección, 11 participantes (10%) abandonaron el tratamiento con CAB debido a distintos eventos adversos, tales como: aumento de los niveles de CPK, neutropenia y fatiga. Sin embargo, ninguno de estos eventos fue considerado grave.

En el grupo CAB, 87 (93%) de los 94 participantes que recibieron la suma de 272 inyecciones informaron un total de 382 eventos, y 12 (57%) de los 21 participantes que recibieron 67 inyecciones en el grupo placebo informaron 23 eventos. Dieciocho (19%) de los participantes del grupo CAB informaron reacciones de grado 3 en el lugar de la inyección, mientras que este tipo de eventos no fue informado por ningún integrante del grupo placebo.

En total, 100 participantes (95%) del grupo CAB padecieron algún evento adverso, mientras que lo mismo ocurrió en 18 (85,7%) de los 21 integrantes del grupo placebo. Los efectos adversos más comunes en el grupo CAB fueron dolor en el lugar de la inyección (81,9%), dolor de cabeza (24,8%), hinchazón en el sitio de la inyección (19%), infecciones del tracto respiratorio superior (19%), prurito en el sitio de la inyección (17,1%), estado febril (16,2%) y diarrea (15,2%). Por el lado del grupo placebo, los eventos que más se reportaron fueron dolor en el sitio de la inyección (57,1%), infección del tracto respiratorio superior (28,6%), dolor de cabeza (19%), prurito en el lugar de la inyección (14,3%), diarrea (14,3%), insomnio (9,5%) e incremento de la CPK (9,5%) ([Tabla 11](#)). El 83% (87 de 105) participantes del grupo cabotegravir y el 95% (20 de 21) de los participantes del grupo placebo finalizaron el ensayo. ([Tabla 12](#)).

En resumen, los resultados de este ensayo clínico mostraron que las inyecciones de LA-CAB son bien toleradas. Si bien la tasa de eventos adversos fue mayor en el grupo CAB, éstos se debieron principalmente a dolor suave-moderado en el sitio de la inyección. Cabe destacar que ningún participante que recibió CAB se infectó con HIV-1 hasta la semana 41. En la semana 53 se registró una infección, pero el paciente admitió haber tenido relaciones sexuales sin preservativo con una pareja ocasional. Debido a la incapacidad para tolerar las inyecciones, 4 pacientes se retiraron de manera voluntaria. Por otra parte, los participantes que concluyeron el estudio informaron estar muy dispuestos a seguir con el tratamiento por su cuenta y a recomendarlo.

	<b>CAB (n=105)</b>	<b>Placebo (n=21)</b>
Algún evento adverso	100 (95%)	18 (86%)
Eventos relacionados con los medicamentos	100 (96%)	15 (71%)
Grado 1	32 (30%)	9 (43%)
Grado 2	47 (45%)	6 (29%)
Grado 3	20 (19%)	0
Grado 4	2 (2%)	0
Eventos graves	1 (<1%)	1 (5%)
Eventos que provocaron la retirada del paciente	7 (7%)	1 (5%)
<b>Fase de inyección</b>		
Dolor en el sitio de la inyección**	86 (82%)	12 (57%)
Pirexia	17 (16%)	1 (5%)
Prurito en el sitio de la inyección	18 (17%)	3 (14%)
Hinchazón en el sitio de la inyección	20 (19%)	0
Infección del tracto respiratorio superior	20 (19%)	6 (28%)
Dolor de espalda	4 (4%)	0
Incremento de CPK en sangre	8 (8%)	2 (10%)
Diarrea	16 (15%)	3 (14%)
Gastroenteritis	6 (6%)	0
Dolor de cabeza	6 (6%)	4 (19%)
Escalofríos	6 (6%)	0
Induración en el sitio de la inyección	10 (10%)	0
Mialgia	10 (10%)	1 (5%)
Nasofaringitis	13 (12%)	1 (5%)

\*\* p= 0.0049

**Tabla 11. Eventos adversos totales y durante la fase de inyección en los grupos cabotegravir y placebo del ensayo ECLAIR.** Adaptado de *Study to Evaluate the Safety Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV Uninfected Men (ECLAIR)* ([https://clinicaltrials.gov\[f\]](https://clinicaltrials.gov[f])) (2021).

	Placebo	Cabotegravir
<b>FASE ORAL</b>		
Participantes que comenzaron el ensayo	21	105
Participantes que completaron el ensayo	21	94
Participantes que no completaron el ensayo	0	12
<u>Razones por las que no completaron el ensayo</u>		
Evento adverso	0	7
Retirada por decisión del participante	0	4
Decisión del médico	0	1
<b>FASE DE INYECCIÓN</b>		
Participantes que comenzaron el ensayo	21	94
Participantes que completaron el ensayo	20	87
Participantes que no completaron el ensayo	1	7
<u>Razones por las que no completaron el ensayo</u>		
Abandono por criterio especificado en el protocolo	1	0
Abandono por el sujeto	0	3
Decisión del médico	0	3
Pérdida de seguimiento	0	1

**Tabla 12. Estudio ECLAIR: causas por las que algunos participantes no completaron el ensayo clínico.** Adaptado de *Study to Evaluate the Safety Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV Uninfected Men (ECLAIR)* (<https://clinicaltrials.gov>[f]).

## 2.2. Estudio HPTN 077 (ClinicalTrials.gov[g], NCT02178800)

A continuación, se resumen los datos y resultados más relevantes obtenidos por Landovitz *et al.* (2018).

El “Estudio 077 de la Red de Ensayos sobre la Prevención de HIV” (HPTN 077; *HIV Prevention Trials Network Study*) se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y aceptabilidad del INSTI cabotegravir como formulación inyectable de larga duración en adultos sanos no infectados con HIV-1 provenientes de regiones significativamente afectadas por la epidemia de HIV.

Este estudio, junto con otros ensayos clínicos que apuntan a evaluar el LA-CAB como agente antirretroviral para la prevención de la infección por HIV-1 (ver Puntos 2.1. y 2.3. de Resultados), se basan en los resultados que demostraron que CAB-LA protege a primates no humanos desafiados con SIV o con virus quiméricos SIV-HIV (denominados SHIVs), ya sea por vía rectal, vaginal, parenteral, o peniana (Andrews *et al.*, 2014, 2017; Dobard *et al.*, 2018; Radzio *et al.*, 2015).

HPTN 077 fue un ensayo de fase IIa, doble ciego, de dos brazos, placebo-controlado, y randomizado que enroló, en 8 sitios de Brasil, Malawi, Sudáfrica, y EE.UU., a voluntarios adultos (18 a 65 años) con un riesgo bajo a mínimo de infección por HIV. Los participantes tenían, en general, un buen estado de salud, con hemoglobina >11g/dl, conteo absoluto de neutrófilos >750 células/mm<sup>3</sup>, plaquetas >100.000/mm<sup>3</sup>, *clearance* de creatinina ≥70 ml/min, valores normales de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa y con resultados negativos para las infecciones por los virus de la hepatitis B y de la hepatitis C. En el caso de las participantes femeninas con potencial reproductivo, se les solicitó utilizar un método anticonceptivo efectivo.

Los participantes seleccionados fueron randomizados (3:1) por sexo de nacimiento y región (EE.UU. o no-EE.UU.) para recibir CAB o placebo (PBO). A su vez, fueron enrolados en dos cohortes con diferentes regímenes de dosificación. En la fase oral inicial, los participantes aleatorizados en ambas cohortes recibieron CAB 30 mg oral o PBO oral una vez al día durante 4 semanas, evaluándose luego la seguridad y tolerabilidad de los comprimidos previo a recibir las inyecciones.

En la fase de inyección, los participantes de la cohorte 1 recibieron LA-CAB 800 mg (administrados en dos inyecciones de 2 ml con 400 mg cada una) o 0,9% solución salina como PBO. Las inyecciones de LA-CAB o PBO fueron administradas cada 12 semanas en la semana 5, 17 y 29 aplicando el mismo régimen que en el ensayo ECLAIR (ver Punto 2.1. de Resultados). En la cohorte 2, los participantes recibieron LA-CAB 600 mg o el PBO salino administrados en una única inyección de 3 ml cada 8 semanas luego de un intervalo de 4 semanas entre la primera y la segunda aplicación (semanas 5, 9, 17, 25 y 33). En ambas cohortes, el criterio de valoración primario se alcanzó en la semana 41.

Entre el 9 de febrero de 2015 y el 27 de mayo de 2016, 199 participantes elegibles fueron reclutados para el ensayo HPTN-077 (100 voluntarios en la cohorte 1 y 89 en la cohorte 2) y asignados al azar (3:1) para recibir CAB o PBO, de los cuales 177 participantes (134 sujetos en el grupo CAB [74 en la cohorte 1; 60 en la cohorte 2] y 43 voluntarios en el grupo PBO [25 en la cohorte 1; 18 en la cohorte 2]) recibieron al menos una inyección y se incluyeron en este análisis. Un total de 22 participantes no recibieron inyecciones por distintas razones como retiradas por cuenta propia, sufrimiento de algún evento adverso, fase oral incompleta o incumplimiento del protocolo.

El 66% (132) de los participantes del estudio HPTN 077 fueron mujeres (sexo al nacer) e incluyó 6 hombres transgénero y una mujer transgénero. En la cohorte 1, el 90% de los sujetos aleatorizados al grupo CAB completó la fase oral y recibió al menos una inyección; el 72%

completó el régimen de las tres inyecciones. En la cohorte 2, el 87% de los voluntarios en el brazo CAB completó la fase oral y el 80% recibió las 5 inyecciones.

Durante el transcurso del ensayo, un total de 147 (97,4%) participantes del grupo CAB y los 48 (100%) participantes del grupo PBO reportaron algún evento adverso y, durante la fase de inyección, de los participantes que recibieron al menos una, el 91% (122 voluntarios) del grupo CAB y el 88% (38 sujetos) del grupo PBO sufrieron algún evento adverso. ([Tabla 13](#)).

De los 151 participantes del grupo tratado con LA-CAB, 131 participantes (86,8%) completaron el estudio; en el caso del brazo PBO, fueron 42 (87,5%) de un total de 48 voluntarios quienes completaron el ensayo.

El análisis de los datos obtenidos del estudio HPTN 077 mostró que el INSTI cabotegravir es seguro y bien tolerado, que no está asociado con el aumento de peso en individuos no infectados por HIV-1, que no parece tener interacciones clínicamente significativas con la anticoncepción hormonal y que la vida media es más prolongada en mujeres que en hombres, siendo más larga para aquéllas con un índice de masa corporal más elevado. En este sentido, es posible que el contenido y la distribución de grasa en el lugar de la inyección contribuyan a alterar la farmacocinética, lo que podrá tener importantes implicaciones para otras opciones de inyección en los músculos grandes.

En resumen, el estudio HPTN 077 demostró la seguridad y la farmacocinética favorable de una única dosis de LA-CAB 600 mg administrada cada 8 semanas tras un intervalo de dosificación inicial oral de 4 semanas en una población global de hombres y mujeres. Estos resultados respaldan la dosis de LA-CAB seleccionada para el diseño de los estudios posteriores de fase III HPTN 083 y HPTN 084 (NCT02720094 y NCT03164564, respectivamente; ver Punto 2.3. de Resultados).

<b>Eventos Adversos</b>	<b>LA-CAB (n=134)</b>	<b>PBO (n=43)</b>
Eventos adversos $\geq$ grado 2	122 (91%)	38 (88%)
Evento adverso grave	4 (3%)	2 (5%)
Disminución del <i>clearance</i> renal de creatinina	63 (47%)	20 (47%)
Reacción en el sitio de la inyección	51 (38%)	1 (2%)
Malestar musculoesquelético	34 (25%)	6 (14%)
Infección en el tracto respiratorio superior	31 (23%)	10 (23%)
Dolor de cabeza	22 (16%)	4 (9%)
Hipoglucemia	15 (11%)	3 (7%)
Gripe	14 (10%)	3 (7%)
Incremento de la creatinina en sangre	13 (10%)	3 (7%)
Nasofaringitis	14 (10%)	2 (5%)
Incremento de lipasa	10 (8%)	4 (9%)

*La tabla 13 continúa en la siguiente página*



Conjuntivitis	11 (8%)	1 (2%)
Gastroenteritis	10 (8%)	2 (5%)
Infección del tracto urinario	11 (8%)	1 (2%)
Incremento de CPK en sangre	6 (5%)	5 (12%)
Rash	9 (7%)	1 (2%)
Dermatitis	8 (6%)	2 (5%)
Disminución de peso corporal	6 (5%)	3 (7%)
Candidiasis genital	7 (5%)	1 (2%)
Sinusitis	7 (5%)	1 (2%)
Depresión	0	3 (7%)

**Tabla 13. Eventos adversos de grado 2 y superiores experimentados por al menos el 5% de los participantes del ensayo HPTN-077 durante la fase de inyección.** Adaptado de Landovitz *et al.* (2018).

### 2.3. Estudios HPTN 083 ([ClinicalTrials.gov\[h\]](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02720094), NCT02720094) y HPTN 084 ([ClinicalTrials.gov\[i\]](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03164564), NCT03164564)

HPTN 083 (*HIV Prevention Trials Network Study 083*) es un estudio de fase IIb/III cuyo objetivo se basa en comparar la seguridad y la eficacia del LA-CAB con la dosis oral diaria de tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (TDF/FTC) para la profilaxis de preexposición (PrEP; *pre-exposure prophylaxis*) en hombres cisgénero y mujeres transgénero no infectados con HIV-1 que tienen sexo con hombres; esto es, en los individuos MSM (*men who have sex with men*) y TGW (*transgender women*), respectivamente.

HPTN 083 es un ensayo multicéntrico, doble ciego, de dos brazos, randomizado (1:1) que inscribió a 4.570 participantes en 43 sitios de Argentina, Brasil, Estados Unidos, Perú, Sudáfrica, Tailandia y Vietnam. Este estudio tendrá una duración de 4 años y se llevará a cabo en tres pasos. Los participantes serán asignados de manera aleatoria a uno de los dos brazos constituidos por 3 fases. En el brazo A, durante la fase 1, los voluntarios recibirán un comprimido activo oral diario de CAB y un comprimido oral diario de placebo de TDF/FTC durante 5 semanas. Luego, en la fase 2, los sujetos participantes recibirán durante 148 semanas LA-CAB 600 mg I.M. cada 8 semanas más un comprimido oral de placebo de TDF/FTC diario o un comprimido activo oral de TDF/FTC diario más un inyectable placebo de LA-CAB cada 8 semanas. En el brazo B, la fase 1 consiste en la toma oral de un comprimido activo diario de TDF/FTC y un comprimido diario de placebo CAB durante 5 semanas. Durante la fase 2 del brazo B, los participantes recibirán comprimidos orales diarios activos de TDF/FTC y una inyección de placebo de CAB cada 8 semanas durante 154 semanas. La última fase, que es idéntica para ambos brazos, comienza al completarse la fase 2 y consiste en la toma de un comprimido activo oral diario de TDF/FTC durante 48 semanas.

Este ensayo cuenta, a su vez, con dos subestudios: HPTN 083-01 y HPTN 083-02 (Clinicaltrials.gov[J]). El propósito del HPTN 083-01 es evaluar la seguridad, tolerabilidad y aceptabilidad del LA-CAB como PrEP en hombres adolescentes (hombre asignado al nacer; incluye MSM, TGW, y personas de género no conforme). Este subestudio consta de tres fases: (i) en la de inducción, los participantes tomarán un comprimido de CAB diario durante 5 semanas; (ii) en la de inyección, los voluntarios recibirán un total de 5 inyecciones de LA-CAB durante 6 meses; y (iii) durante la fase de seguimiento, los participantes acudirán a la clínica que les corresponda para realizarse estudios de manera trimestral. Por su parte, HPTN 083-02 es un subestudio cualitativo de los participantes inscritos en HPTN 083 que propone explorar posibles barreras, facilitadores y cuestiones potencialmente modificables que se hallan relacionados con la adherencia a las visitas a la clínica en el contexto de una PrEP inyectable; aprender sobre las preferencias y la toma de decisiones con respecto al uso de una PrEP oral versus inyectable, u otros productos de prevención biomédica; y recopilar datos cualitativos explicativos sobre las experiencias de los participantes en HPTN 083. Esto permitirá interpretar mejor los resultados del estudio y guiar las próximas estrategias de prevención.

Por otra parte, el ensayo HPTN 084, conocido como “El estudio LIFE” (*The LIFE Study; Long-acting Injectable For the Epidemic*) tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de LA-CAB inyectable en comparación con los comprimidos orales diarios de TDF/FTC para la PrEP en mujeres cisgénero sexualmente activas no infectadas con HIV-1. Este estudio de dos brazos (brazos A y B) inscribió a 3.223 mujeres de 18 a 45 años en el África subsahariana en riesgo de infectarse por HIV y se desarrollará en 3 pasos a lo largo de 4 años y medio. En el paso 1 (fase de preinclusión oral; duración de 5 semanas) las participantes del brazo A recibirán un comprimido oral diario de CAB 30 mg y un comprimido oral diario de placebo de TDF/FTC. Durante esta etapa, las participantes del brazo B recibirán un comprimido activo oral diario de TDF/FTC 300/200 mg y un comprimido oral diario de placebo de CAB. Cualquier participante que se infecte con HIV-1 durante el paso 1 será desafectada del estudio. Al finalizar la semana 5, comenzará el paso 2 (fase de inyección; duración aproximada de 81 semanas) en el cual las participantes del brazo A recibirán inyectables de LA-CAB 600 mg cada 8 semanas junto con placebo oral diario de TDF/FTC. En cuanto a las participantes pertenecientes al brazo B, el paso 2 constará de TDF/FTC 300/200 mg oral diario y un inyectable de placebo de LA-CAB cada 8 semanas. Por último, las participantes de ambos brazos recibirán TDF/FTC 300/200 mg activo oral diario durante un máximo de 48 semanas. Todas las participantes en todos los pasos del ensayo recibirán un paquete para la prevención de la infección por HIV, el cual incluye asesoramiento sobre reducción de comportamientos de riesgo y sobre adherencia, así como suministro de preservativos. Cualquier participante que se infecte durante el paso 3 será seguida durante el paso 3 y será enviada a un centro médico para pacientes con HIV-1.

Los resultados preliminares de este estudio indican que una PrEP basada en un régimen de inyecciones de LA-CAB cada 8 semanas es seguro y superior al de TDF/FTC oral diario para prevenir la infección por HIV-1 en mujeres cisgénero de África subsahariana. Este ensayo fue

diseñado originalmente para continuar hasta 2022. Sin embargo, dado que los datos demuestran que este régimen de PrEP es exitoso, un comité de monitoreo de datos y seguridad recomendó al patrocinador del estudio, el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los EE.UU. (NIAID; *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), que publique los resultados de HPTN 084 para beneficio de la salud pública.

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

La implementación de la terapia combinada de agentes antirretrovirales, HAART, representa ciertamente un hito clave en el manejo médico de la infección por HIV-1. Estas drogas antirretrovirales bloquean la replicación de HIV-1 reduciendo los niveles plasmáticos de ARN genómico viral por debajo del límite de detección de los métodos moleculares más sensibles (< 50 copias ARN viral/ml), lo cual resulta en una notable recuperación del sistema inmune. Por otra parte, la administración de tres fármacos dirigidos a al menos dos blancos moleculares diferentes es la base subyacente para impedir la emergencia de variantes virales resistentes a HAART. Sin embargo, dado que hasta el momento no es posible erradicar los reservorios virales, es imprescindible mantener el tratamiento antirretroviral de por vida. En ese sentido, el régimen de tres drogas del tratamiento antirretroviral, así como el de dos drogas de la terapia PrEP requieren de una estricta adherencia para garantizar una eficacia duradera.

De las tres enzimas de HIV-1, la IN fue la última en ser blanco del desarrollo de compuestos con actividad inhibitoria (Arts & Hazuda, 2012). Todos los inhibidores de la IN aprobados hasta el momento bloquean de manera selectiva la reacción de transferencia de la cadena catalizada por la IN (Smith *et al.*, 2021). Cabe destacar que el hecho de que los últimos INSTIs aprobados por la FDA hayan demostrado ser tan efectivos sirvió de fundamento para investigar la posibilidad de reducir el tratamiento antirretroviral basado en la combinación de tres drogas a un régimen de dos fármacos (Smith *et al.*, 2021).

El cabotegravir es un INSTI con una estructura de carbamoil piridona similar a la del dolutegravir. Sin embargo, a diferencia del dolutegravir, CAB exhibe las propiedades únicas de tener una vida media de eliminación larga (aproximadamente 40 días después de la administración oral versus 13-14 horas para DTG) y de poder ser formulado como una suspensión de nanopartículas inyectable de larga duración (Smith *et al.*, 2021).

Por otra parte, el desarrollo de formulaciones de acción prolongada, tanto de los fármacos antirretrovirales ya aprobados como de compuestos en investigación con diferentes mecanismos de acción, tiene como objetivo promover la adherencia en las personas con HIV/SIDA (PLWH; *People living with HIV/AIDS*).

En este Trabajo de Tesina, se analizaron los datos obtenidos en los diferentes ensayos clínicos cuyos objetivos fueron evaluar parámetros farmacológicos del LA-CAB, tales como la actividad antiviral, tolerabilidad, seguridad y dosificación, no solo en personas infectadas, tanto naïves como con tratamiento antirretroviral previo, sino también en individuos sanos con riesgo moderado de infección por HIV-1.

El ensayo clínico LATTE-2 fue el primer estudio en el que se analizó la eficacia y seguridad de la ART de acción prolongada con medicamentos totalmente inyectables en pacientes infectados con HIV-1 y contribuyó a avanzar con los estudios focalizados en evaluar la simplificación de la terapia con solo dos medicamentos (Canetti & Spagnuolo, 2021; Margolis *et al.*, 2017). Los datos de los ensayos clínicos FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M indican que la administración intramuscular de LA-CAB/LA-RPV, un INSTI de última generación junto con un NNRTI, tiene alta eficacia y buena tolerabilidad en comparación con regímenes orales clásicos,

y que mantiene la supresión viral en niveles similares a los de la formulación oral basada en un régimen diario de tres antirretrovirales. Además, la combinación de CAB y RPV evita los problemas asociados con la administración prolongada de un NRTI (Smith *et al.*, 2021).

Cabe mencionar que los participantes del estudio LATTE-2 manifestaron estar altamente satisfechos con el régimen de dosificación de LA-CAB/LA-RPV, lo cual apoya la noción de que los regímenes de acción prolongada podrían constituir una opción preferible a la terapia oral diaria para los pacientes infectados por HIV-1. Esto mejoraría, a su vez, la adherencia al tratamiento (Dolgin *et al.*, 2014; Margolis *et al.*, 2017; Mobula *et al.*, 2015; Overton *et al.*, 2020). En tal sentido, el estudio *Positive Perspectives*, en el que participaron más de 1.000 PLWH, puso de manifiesto que la mayoría consideraba la ART diaria como un “recordatorio de su estado serológico”, mientras que el 25% consideraba que “estar atado a la medicación limitaba su vida cotidiana” (De Los Rios *et al.*, 2019). Los tratamientos antirretrovirales inyectables de acción prolongada representan para el paciente una alternativa terapéutica para controlar la infección por HIV más convincente, evitando la dosis oral diaria y la necesidad de guardar, almacenar y transportar los medicamentos mientras realizan sus actividades cotidianas. Esto podría ayudar a algunas personas seropositivas a evitar el estigma asociado a su estado serológico. (De Los Rios *et al.*, 2019; Margolis *et al.*, 2017). Por otra parte, la combinación LA-CAB/LA-RPV permitiría que los pacientes interaccionen de manera más frecuente con profesionales de la salud debido a las visitas clínicas mensuales necesarias. Esto podría favorecer la adherencia a la atención médica. Por lo tanto, LA-CAB/LA-RPV puede ser una opción de tratamiento bien recibida por las PLWH que están virológicamente suprimidas y que ven las inyecciones mensuales como una terapia beneficiosa para “liberarse” de la ART diaria. Sin embargo, habrá que evaluar el impacto de las visitas mensuales de los pacientes a centros clínicos especializados en HIV/SIDA.

Otro aspecto relevante de la formulación de LA-CAB/LA-RPV es su utilización como régimen profiláctico, ya que se ha demostrado que la adherencia es fundamental para garantizar protección contra la infección por HIV (Canetti & Spagnuolo, 2021; Landovitz *et al.*, 2020). Los datos obtenidos hasta el momento del LA-CAB como agente profiláctico son alentadores. El ensayo HPTN-083 demostró una clara superioridad del LA-CAB en comparación con el tratamiento estándar (TDF/FTC) en MSM y TGW (ver Punto 2.3. de Resultados). Por otra parte, el análisis de los resultados completos del ensayo HPTN-084 permitirá determinar el rol potencial de LA-CAB inyectable para la terapia PrEP en mujeres cisgénero sexualmente activas no infectadas con HIV-1.

En conclusión, la aprobación de LA-CAB/LA-RPV como el primer régimen de acción prolongada para el tratamiento de HIV en pacientes virológicamente suprimidos representa un avance muy importante para la terapia antirretroviral. La inclusión en la ART de la nueva clase de INSTIs permite alcanzar una alta eficacia de supresión viral, como lo demuestran los resultados de los ensayos clínicos presentados en este Trabajo de Tesina. Por otra parte, la combinación de CAB con otro antirretroviral como una formulación inyectable efectiva y de larga duración ofrece una alternativa a la dosificación diaria crónica de píldoras.

## REFERENCIAS

- Abdusetir Cerfoglio JC, González SA, Affranchino JL. 2014. Structural elements in the Gag polyprotein of feline immunodeficiency virus involved in Gag self-association and assembly. *J Gen Virol* 95:2050-2059.
- Affranchino JL. 2007. El virus de la inmunodeficiencia humana. *Ciencia Hoy* 17:20-25.
- Affranchino JL, González SA. 2014. Understanding the process of envelope glycoprotein incorporation into virions in simian and feline immunodeficiency viruses. *Viruses* 6:264-283.
- Andrews CD, Bernard LS, Poon AY, Mohri H, Gettie N, Spreen WR., Gettie A, Russell-Lodrigue K, Blanchard J, Hong Z, Ho DD, Markowitz M. 2017. Cabotegravir long acting injection protects macaques against intravenous challenge with SIVmac251. *AIDS* 31:461-467.
- Andrews CD, Spreen WR., Mohri H, Moss L, Ford S, Gettie A, Russell-Lodrigue K, Bohm RP, Cheng-Mayer C, Hong Z, Markowitz M, Ho DD. 2014. Long-acting integrase inhibitor protects macaques from intrarectal simian/human immunodeficiency virus. *Science* 343:1151-1154.
- Arhel N. 2010. Revisiting HIV-1 uncoating. *Retrovirology* 7:96.
- Arts EJ, Hazuda DJ. 2012. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a007161.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:868-871.
- Berger EA, Murphy PM, Farber JM. 1999. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol* 17:657-700.
- Bieniasz PD. 2009. The cell biology of HIV-1 virion genesis. *Cell Host Microbe* 5:550-558.
- Bieniasz PD, Grdina TA, Bogerd HP, Cullen BR. 1999. Highly divergent lentiviral Tat proteins activate viral gene expression by a common mechanism. *Mol Cell Biol* 19:4592-4599.
- Bour S, Strebel K. 2003. The HIV-1 Vpu protein: a multifunctional enhancer of viral particle release. *Microbes Infect* 5:1029-1039.
- Brun-Vézinet F, Charpentier C. 2013. Update on the human immunodeficiency virus. *Med Mal Infect* 43:177-184.
- Bushman FD, Fujiwara T, Craigie R. 1990. Retroviral DNA integration directed by HIV integration protein in vitro. *Science* 249:1555-1558.



- Busschots K, Vercammen J, Emiliani S, Benarous R, Engelborghs Y, Christ F, Debyser Z. .2005. The interaction of LEDGF/p75 with integrase is lentivirus-specific and promotes DNA binding. *J Biol Chem* 280:17841-17847.
- Canetti D, Spagnuolo V. 2021. An evaluation of cabotegravir for HIV treatment and prevention. *Expert Opin Pharmacother.* 22(:403-414.
- Celestino M, Calistri A, Del Vecchio C, Salata C, Chiuppesi F, Pistello M, Borsetti A, Palú G, Parolin C. 2012. Feline tetherin is characterized by a short N-terminal region and is counteracted by the feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein. *J Virol* 86:6688-6700.
- Centers for Disease Control (CDC). 1981a. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR (Morbidity and mortality weekly report)* 30:250-252.
- Centers for Disease Control (CDC). 1981b. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR (Morbidity and mortality weekly report)* 30:305-308.
- Chakrabarti L, Guyader M, Alizon M, Daniel MD, Desrosiers RC., Tiollais P, Sonigo P. 1987. Sequence of simian immunodeficiency virus from macaque and its relationship to other human and simian retroviruses. *Nature*328:543-547.
- Chan DC, Kim PS. 1998. HIV entry and its inhibition. *Cell*93:681-684.
- Checkley MA, Luttge BG, Freed EO. 2011. HIV-1 envelope glycoprotein biosynthesis, trafficking, and incorporation. *J Mol Biol* 410:582-608.
- Cherepanov P, Maertens G, Proost P, Devreese B, Van Beeumen J, Engelborghs Y, De Clercq E, Debyser Z. 2003. HIV-1 integrase forms stable tetramers and associates with LEDGF/p75 protein in human cells. *J Biol Chem* 278:372-381.
- Chiu TK, Davies DR. 2004. Structure and function of HIV-1 integrase. *Curr Top Med Chem.* 4:965-977.
- Christ F, Shaw S, Demeulemeester J, Desimmie BA, Marchand A, Butler S, Smets W, Chaltin P, Westby M, Debyser Z, Pickford C. 2012. Small-molecule inhibitors of the LEDGF/p75 binding site of integrase block HIV replication and modulate integrase multimerization. *Antimicrob Agents Chemother* 56:4365-4374.
- Cimarelli A, Sandin S, Höglund S, Luban J. 2000. Basic residues in human immunodeficiency virus type 1 nucleocapsid promote virion assembly via interaction with RNA. *J Virol* 74:3046-3057.
- Ciuffi A, Llano M, Poeschla E, Hoffmann C, Leipzig J, Shinn P, Ecker JR, Bushman F. 2005. A role for LEDGF/p75 in targeting HIV DNA integration. *Nat Med* 11:1287-1289.

- Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C. 1986. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 233:343-346.
- Collins KL, Chen BK, Kalams SA, Walker BD, Baltimore D. 1998. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 391:397-401.
- Coffin JM. 1995. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 267:483-489.
- Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, Temin H, Toyoshima K, Varmus H, Vogt P, Weiss R. 1986. Human immunodeficiency viruses. *Science* 232:697.
- Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford D H, Greaves MF, Weiss RA. 1984. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 312:763-767.
- Daniel MD, Letvin NL, King NW, Kannagi M, Sehgal PK, Hunt RD, Kanki PJ, Essex M, Desrosiers RC. 1985. Isolation of a T-cell tropic HTLV-III-like retrovirus from macaques. *Science* 228:1201-1204.
- DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, Saag MS, Lazzarin A, Zhao J, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P, STARTMRK Investigators. 2012. 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 clinical trials*13:228-232.
- De Los Rios P, Young B, Marcotullio S, Punekar Y, Koteff J, Ustianowski A, Murungi A. 2019. 1329. Experiences and emotional challenges of antiretroviral treatment (ART)—Findings from the positive perspectives study. *Open Forum Infect Dis* 6(Suppl 2):S481.
- de Marco A, Davey NE, Ulbrich P, Phillips JM, Lux V, Riches JD, Fuzik T, Ruml T, Kräusslich HG, Vogt VM, Briggs JA. 2010. Conserved and variable features of Gag structure and arrangement in immature retrovirus particles. *J Virol* 84:11729-11736.
- Didigu CA, Doms RW. 2012. Novel approaches to inhibit HIV entry. *Viruses* 4:309-324.
- Dobard C, Makarova N, Nishiura K, Sterling M, Dinh C, Mitchell J, *et al.* 2018. Long-acting cabotegravir protects macaques against repeated penile SHIV exposures. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, Massachusetts; EE.UU.
- Dolgin E. 2014. Long-acting HIV drugs advanced to overcome adherence challenge. *Nat Med* 20:323—324.

- Engelman AN. 2019. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. *J Biol Chem* 294:15137-15157.
- Engelman A, Kessl JJ, Kvaratskhelia M. 2013. Allosteric inhibition of HIV-1 integrase activity. *Curr Opin Chem Biol* 17:339-345.
- Engelman AN, Singh PK. 2018. Cellular and molecular mechanisms of HIV-1 integration targeting. *Cell Mol Life Sci* 75:2491-2507.
- Escoto Delgadillo M, Mata Munguía C, Vázquez Valls E. 2013. Bases moleculares del virus de la inmunodeficiencia humana. En: Salazar Montes AM, Sandoval Rodríguez AS, Armendáriz Borunda JS (eds.), *Biología Molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*, 1ra ed., McGraw-Hill Education. México D.F., pp 248-250.
- Fabryova H, Strebel K. 2019. Vpr and its cellular interaction partners: R we there yet? *Cells* 8:1310.
- Farnet C M, Haseltine W A. 1990. Integration of human immunodeficiency virus type 1 DNA in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:4164-4168.
- Forshey BM, von Schwedler U, Sundquist WI, Aiken C. 2002. Formation of a human immunodeficiency virus type 1 core of optimal stability is crucial for viral replication. *J Virol* 76:5667-5677.
- Freed EO, Martin MA. 1996. Domains of the human immunodeficiency virus type 1 matrix and gp41 cytoplasmic tail required for envelope incorporation into virions. *J Virol* 70:341-351.
- Freed EO, Martin MA. 2013. Human immunodeficiency viruses: replication. En: Knipe DM, Howley PM (eds), *Fields Virology*, 6ta ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, EE.UU., pp. 1502-1560.
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, Mann D, Sidhu GD, Stahl RE, Zolla-Pazner S, Leibowitch J, Popovic M. 1983. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:865-867.
- Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH. 1999. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397:436-441.
- García JV, Miller AD. 1991. Serine phosphorylation-independent down-regulation of cell-surface CD4 by nef. *Nature* 350:508-511.
- Gilbert MT, Rambaut A, Wlasiuk G, Spira TJ, Pitchenik AE, Worobey M. 2007. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:18566-18570.

Goff SP. 2013. Retroviridae. En: Knipe DM, Howley PM (eds), *Fields Virology*, 6ta ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, EE.UU., pp 1424-1473.

Goila-Gaur R, Strebel K. 2008. HIV-1 Vif, APOBEC, and intrinsic immunity. *Retrovirology* 5:51.

González SA, Affranchino JL. 1998. Substitution of leucine 8 in the simian immunodeficiency virus matrix protein impairs particle formation without affecting N-myristoylation of the Gag precursor. *Virology* 240:27-35.

González SA, Affranchino JL, Gelderblom HR, Burny A. 1993. Assembly of the matrix protein of simian immunodeficiency virus into virus-like particles. *Virology* 194:548-556.

González SA, Burny A, Affranchino JL. 1996. Identification of domains in the simian immunodeficiency virus matrix protein essential for assembly and envelope glycoprotein incorporation. *J Virol* 70:6384-6389.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker H M, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. 1981. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 305:1425-1431.

Göttlinger HG, Sodroski JG, Haseltine WA. 1989. Role of capsid precursor processing and myristoylation in morphogenesis and infectivity of human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:5781-5785.

Hahn BH, Shaw GM, Arya SK, Popovic M, Gallo RC, Wong-Staal F. 1984. *Nature* 312:166-169.

Hammarskjöld ML. 1997. Regulation of retroviral RNA export. *Semin Cell Dev Biol* 8:83-90.

Hare S, Gupta SS, Valkov E, Engelman A, Cherepanov P. 2010. Retroviral intasome assembly and inhibition of DNA strand transfer. *Nature* 464:232-236.

Hazuda DJ, Felock PJ, Hastings JC, Pramanik B, Wolfe AL. 1997. Differential divalent cation requirements uncouple the assembly and catalytic reactions of human immunodeficiency virus type 1 integrase. *J Virol* 71:7005-7011.

Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, Espeseth A, Gabryelski L, Schleif W, Blau C, Miller MD. 2000. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 287:646-650.

Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, Shirakawa S, Miyoshi I. 1981. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:6476-6480.

Hu WS, Hughes SH. 2012. HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006882.

Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL, Lai EH, Brothers CH, Cox C, Nelsen AJ, Hughes S, Thorborn DE, Stancil B, Hetherington SV, Burns DK, Roses AD. 2008. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J* 8:365-374.

Jacobo-Molina A, Ding J, Nann, RG, Clark AD Jr, Lu X, Tantillo C, Williams RL, Kamer G, Ferris AL, Clark P. 1993. Crystal structure of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase complexed with double-stranded DNA at 3.0 Å resolution shows bent DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:6320-6324.

Jeang KT. 2012. Multi-faceted post-transcriptional functions of HIV-1 Rev. *Biology* 1:165-174.

Jewell NA, Mansky LM. 2000. In the beginning: genome recognition, RNA encapsidation and the initiation of complex retrovirus assembly. *J Gen Virol* 81:1889-1899.

Jones KA, Peterlin BM. 1994. Control of RNA initiation and elongation at the HIV-1 promoter. *Annu Rev Biochem* 63:717-743.

Kessl JJ, Kutluay SB, Townsend D, Rebensburg S, Slaughter A, Larue RC, Shkriabai N, Bakouche N, Fuchs JR, Bieniasz PD, Kvaratskhelia M. 2016. HIV-1 integrase binds the viral RNA genome and is essential during virion morphogenesis. *Cell* 166:1257-1268.e12.

Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. 1984. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 311:354-358.

Kondo E, Göttlinger HG. 1996. A conserved LXXLF sequence is the major determinant in p6gag required for the incorporation of human immunodeficiency virus type 1 Vpr. *J Virol* 70:159-164.

Krishnan L, Matreyek KA, Oztop I, Lee K, Tipper CH, Li X, Dar MJ, Kewalramani VN, Engelman A. 2010. The requirement for cellular transportin 3 (TNPO3 or TRN-SR2) during infection maps to human immunodeficiency virus type 1 capsid and not integrase. *J Virol* 84:397-406.

Landi A, Iannucci V, Nuffel AV, Meuwissen P, Verhasselt B. 2011. One protein to rule them all: modulation of cell surface receptors and molecules by HIV Nef. *Curr HIV Res* 9:496-504.

Landovitz RJ, Li S, Eron JJ Jr, Grinsztejn B, Dawood H, Liu AY, Magnus M, Hosseinipour MC, Panchia R, Cottle L, *et al.* 2020. Tail-phase safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in HIV-uninfected adults: a secondary analysis of the HPTN 077 trial. *Lancet HIV* 7:e472-e481.

Landovitz RJ, Li S, Grinsztejn B, Dawood H, Liu AY, Magnus M, Hosseinipour MC, Panchia R, Cottle L, Chau G, *et al.* 2018. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in low-risk HIV-uninfected individuals: HPTN 077, a phase 2a randomized controlled trial. *PLoS Med* 15:e1002690.

- Lee SK, Potempa M, Swanstrom R. 2012. The choreography of HIV-1 proteolytic processing and virion assembly. *J Biol Chem* 287:40867-40874.
- Levin JG, Mitra M, Mascarenhas A, Musier-Forsyth K. 2010. Role of HIV-1 nucleocapsid protein in HIV-1 reverse transcription. *RNA Biol* 7:754-774.
- Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. 1984. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 225:840-842.
- Luciw PA, Potter SS, Steimer K, Dina D, Levy JA. 1984. *Nature* 312:760-763.
- Manrique JM, Affranchino JL, González SA. 2008. In vitro binding of simian immunodeficiency virus matrix protein to the cytoplasmic domain of the envelope glycoprotein. *Virology* 374:273-279.
- Manrique ML, Celma CCP, González SA, Affranchino JL. 2001. Mutational analysis of the feline immunodeficiency virus matrix protein. *Virus Res* 76:103-113.
- Manrique JM, Celma CCP, Hunter E, Affranchino JL, González SA. 2003. Positive and negative modulation of virus infectivity and envelope glycoprotein incorporation into virions by amino acid substitutions at the N-terminus of the simian immunodeficiency virus matrix protein. *J Virol* 77:10881-10888.
- Manrique ML, Raudí ML, González SA, Affranchino JL. 2004. Functional domains in the feline immunodeficiency virus nucleocapsid protein. *Virology* 327:83-92.
- Margolis DA, Brinson CC, Smith G, de Vente J, Hagins D P, Eron JJ, Griffith SK, Clair M, Stevens MC, Williams PE, *et al.* 2015. 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* 15:1145-1155.
- Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, Lutz T, Angel JB, Richmond GJ, Clotet B, *et al.* 2017. 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* 390:1499-1510.
- Markowitz M, Frank I, Grant RM, Mayer KH, Elion R, Goldstein D, Fisher C, Sobieszczyk ME, Gallant JE, Van Tieu H, *et al.* 2017. Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet HIV* 4:e331-e340.
- Max B. 2019. Update on HIV integrase inhibitors for the treatment of HIV-1 infection. *Future Virol* 14:693-709.

- Mobula L, Barnhart M, Malati C, Rakhmanina N, Minior T, Amzel A, Ferris R, Phelps BR. 2015. Long-acting, injectable antiretroviral therapy for the management of HIV infection: an update on a potential game-changer. *J AIDS Clin Res* 6:466.
- Murakami T, Freed EO. 2000. Genetic evidence for an interaction between human immunodeficiency virus type 1 matrix and alpha-helix 2 of the gp41 cytoplasmic tail. *J Virol* 74:3548-3554.
- Muriaux D, Mirro J, Harvin D, Rein A. 2001. RNA is a structural element in retrovirus particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:5246-5251.
- Navia MA, Fitzgerald PM, McKeever BM, Leu CT, Heimbach JC, Herber WK, Sigal IS, Darke PL, Springer JP. 1989. Three-dimensional structure of aspartyl protease from human immunodeficiency virus HIV-1. *Nature* 337:615-620.
- Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. 2008. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 451:425-430.
- Ono A, Freed EO. 1999. Binding of human immunodeficiency virus type 1 Gag to membrane: role of the matrix amino terminus. *J Virol* 73:4136-4144.
- Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, Oka S, Walmsley S, Bettacchi C, Brinson C, *et al.* 2020. Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *New Engl J Med* 382:1124-1135.
- Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, Bredeek F, García Deltoro M, Swindells S, Andrade-Villanueva JF, *et al.* 2020. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* 396:1994-2005.
- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. 1980. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:7415-7419.
- Radzio J, Spreen W, Yueh Y L, Mitchell J, Jenkins L, García-Lerma JG, Heneine W. 2015. The long-acting integrase inhibitor GSK744 protects macaques from repeated intravaginal SHIV challenge. *Sci Trans Med* 7: 270ra5.
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S, SPRING-2 Study Group, 2013. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 381:735-743.

Ratner L, Haseltine W, Patarca R, Livak KJ, Starcich B, Josephs SF, Doran ER, Rafalski JA, Whitehorn EA, Baumeister K. 1985. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature* 313:277-284.

Raуди ML, Mac Donald CL, Affranchino JL, González SA. 2011. Mapping of the self-interaction domains in the simian immunodeficiency virus Gag polyprotein. *AIDS Res Hum Retroviruses* 27:303-316.

Richter S, Ping Y-H, Rana TM. 2002. TAR RNA loop: a scaffold for the assembly of a regulatory switch in HIV replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:7928-7933.

Ruiz A, Guatelli JC, Stephens EB. 2010. The Vpu protein: new concepts in virus release and CD4 down-modulation. *Curr HIV Res* 8:240-252.

Schröder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F. 2002. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 110:521-529.

Sharp PM, Hahn BH. 2011. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1:a006841.

Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. 2002. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 418:646-650.

Sloan RD, Wainberg MA. 2011. The role of unintegrated DNA in HIV infection. *Retrovirology* 8:52.

Smith SJ, Zhao XZ, Passos DO, Lyumkis D, Burke TR Jr, Hughes SH. 2021. Integrase strand transfer inhibitors are effective anti-HIV drugs. *Viruses* 13:205.

Summa V, Petrocchi A, Bonelli F, Crescenzi B, Donghi M, Ferrara M, Fiore F, Gardelli C, *et al.* 2008. Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable HIV-integrase inhibitor for the treatment of HIV-AIDS infection. *J Med Chem* 51:5843-5855.

Sundquist WI, Kräusslich HG. 2012. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006924.

Swindells S, Andrade-Villanueva J F, Richmond G J, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, Latiff G, Pokrovsky V, Bredeek F, Smith G, *et al.* 2020. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *New Engl J Med* 382:1112-1123.

Thali M, Bukovsky A, Kondo E, Rosenwirth B, Walsh CT, Sodroski J, Göttlinger HG. 1994. Functional association of cyclophilin A with HIV-1 virions. *Nature* 372:363-365.

Tokarev A, Shasko M, Fitzpatrick K, Guatelli J. 2009. Antiviral activity of the interferon-induced cellular protein BST-2/tetherin. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25:1197-1210.



Vallari A, Holzmayer V, Harris B, Yamaguchi J, Ngansop C, Makamche F, Mbanya D, Kaptué L, Ndembi N, Gürtler L, Devare S, Brennan CA. 2011. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *J Virol* 85:1403-1407.

von Schwedler UK, Stray KM, Garrus JE, Sundquist WI. 2003. Functional surfaces of the human immunodeficiency virus type 1 capsid protein. *J Virol* 77:5439-5450.

Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. 1985. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell* 40:9-17.

Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. 1998. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* 92:451-462.

Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emami EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, Saag MS, Shaw GM. 1995. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 373:117-122.

Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Richman DD. 2016. 2017 Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 24:132-141.

Wlodawer A, Miller M, Jaskólski M, Sathyanarayana BK, Baldwin E, Weber IT, Selk LM, Clawson L, Schneider J, Kent SB. 1989. Conserved folding in retroviral proteases: crystal structure of a synthetic HIV-1 protease. *Science* 245:616-621.

Wong E, Trustman N, Yalong A. 2016. HIV pharmacotherapy: A review of integrase inhibitors. *JAAPA* 29:36-40.

Zhang F, Wilson SJ, Landford WC, Virgen B, Gregory D, Johnson MC, Munch J, Kirchhoff F, Bieniasz PD, Hatzioannou T. 2009. Nef proteins from simian immunodeficiency viruses are tetherin antagonists. *Cell Host Microbe* 6:54-67.

Zhou W, Parent L, Wills J, Resh MD. 1994. Identification of a membrane-binding domain within the amino-terminal region of human immunodeficiency virus type 1 Gag protein which interacts with acidic phospholipids. *J Virol* 68:2556-2569.

## Sitios web consultados y de referencia

- **[ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)**
  - *Clinicaltrials.gov[a]. Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine.*

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641809?term=NCT01641809&draw=2&rank=1>. Accedido en febrero 2021.
- Clinicaltrials.gov[b]. *A Phase IIb Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction With an Oral Regimen of GSK126544 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naïve Adult Subjects.*  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02120352?term=NCT02120352&draw=2&rank=1>. Accedido en febrero 2021.
  - Clinicaltrials.gov[c]. *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 Naïve Participants.*  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938520?term=NCT02938520&draw=2&rank=1>. Accedido en febrero 2021.
  - Clinicaltrials.gov[d]. *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.*  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951052?term=NCT02951052&draw=2&rank=1>. Accedido en enero 2021.
  - Clinicaltrials.gov[e]. *Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults.*  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03299049?term=NCT03299049&draw=2&rank=1>. Accedido en febrero 2021.
  - Clinicaltrials.gov[f]. *Study to Evaluate the Safety Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV Uninfected Men (ÉCLAIR).*  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02076178?term=eclair+cabotegravir&draw=2&rank=1>. Accedido en febrero 2021.
  - Clinicaltrials.gov[g]. *Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of an Investigational, Injectable HIV Medicine (GSK1265744) in HIV-Uninfected Adults.*  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178800?term=hPTN+077+cabotegravir&draw=2&rank=1>. Accedido en febrero 2021.
  - Clinicaltrials.gov[h]. *Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC), For Pre-Exposure*

- Prophylaxis in HIV-Uninfected Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex With Men.*  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02720094?term=NCT02720094&draw=2&rank=1>. Accedido en marzo 2021.
- Clinicaltrials.gov[i]. *Evaluating the Safety and Efficacy of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women.*  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164564?term=NCT03164564&draw=2&rank=1>. Accedido en marzo 2021.
  - Clinicaltrials.gov[J]. *Safety, Tolerability and Acceptability of Long-Acting Cabotegravir (CAB LA) for the Prevention of HIV Among Adolescent Males - A Sub-study of HPTN 083.*  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04692077?cond=HPTN+083&draw=2&rank=1>. Accedido en marzo 2021.
  - **HIV Prevention Trials Network**
    - Hptn.org. *The HIV Prevention Trials Network. A Phase IIa Safety, Tolerability and Acceptability Study of an Investigational Injectable HIV Integrase Inhibitor GSK1265744, for PrEP in HIV Uninfected Men and Women.* <https://www.hptn.org/research/studies/153>. Accedido en marzo 2021.
    - Hptn.org. *The HIV Prevention Trials Network. A Phase 2b/3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC) for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Cisgender Men and Transgender Women who have Sex with Men.* <https://www.hptn.org/research/studies/hptn083>. Accedido en marzo 2021.
    - Hptn.org. *The HIV Prevention Trials Network. A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women.* <https://www.hptn.org/research/studies/hptn084>. Accedido en marzo 2021.
    - Hptn.org. *The HIV Prevention Trials Network. Factors Influencing Adherence to Injectable PrEP and Retention in an Injectable PrEP Research Study.* <https://www.hptn.org/research/studies/hptn083-02>. Accedido en marzo 2021.
    - Hptn.org. *The HIV Prevention Trials Network. Safety, Tolerability and Acceptability of Long-Acting Cabotegravir (CAB LA) for the Prevention of HIV among Adolescent Males – A sub-study of HPTN 083.* <https://www.hptn.org/research/studies/083-01>. Accedido en marzo 2021.