

OCT-2 el tercero en discordia entre dolutegravir y metformina

Erasmó Maldonado Sánchez¹, Josué Isaac Mendoza Leal²,
Domingo Francisco Javier Aguilar Medina¹, Guadalupe Esther Ángeles López¹ *.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i4.3> Ciudad de México

Resumen

El dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la enzima integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y forma parte del esquema de tratamiento antirretroviral actualmente aceptado para pacientes infectados con VIH. Por otro lado, la metformina (MET) es un fármaco de primera línea utilizado en personas diagnosticadas con diabetes. Estudios clínicos previos han demostrado que la combinación de metformina y dolutegravir favorece el incremento de la concentración plasmática de la metformina, debido al mecanismo de inhibición que ejerce DTG sobre el transportador de cationes orgánicos (OCT2), que provoca una disminución de la filtración glomerular y secreción tubular de MET. Considerando que MET puede causar efectos adversos en hasta el 25% de los pacientes, es necesario contar con más evidencia científica acerca de esta combinación, debido a que los pacientes requieren un ajuste de dosis de estos dos fármacos. Es por esta razón que esta revisión se basa en la investigación de varios artículos que han evaluado los efectos adversos de MET cuando se combina con DTG. **Palabras clave:** Dolutegravir, metformina, OCT2, VIH, diabetes.

Abstract

Objective: Dolutegravir (DTG) is an inhibitor of the integrase enzyme of the human immunodeficiency virus (HIV) and is part of the currently accepted antiretroviral treatment regimen for patients infected with HIV. On the other hand, metformin (MET) is a first-line drug used in people diagnosed with diabetes. Previous clinical studies have shown that the combination of metformin and dolutegravir increases the plasma concentration of metformin, due to the inhibition mechanism that DTG exerts on the organic cation transporter (OCT2), which causes a decrease in the glomerular filtration and tubular secretion of MET. Considering that MET can cause adverse effects in up to 25% of patients, more scientific evidence is needed about this combination, as patients require dose adjustment of these two drugs. For this reason, this review is based on the investigation of several articles that have evaluated the adverse effects of MET when combined with DTG. **Keywords:** Dolutegravir, metformin, OCT2, HIV, diabetes.

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

²Departamento de integración de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, UNAM.

* Autor de correspondencia: Dra. Guadalupe E. Ángeles-López, correo electrónico: gpeangeles82@gmail.com ORCID 0000-0003-0518-7620, Erasmó Maldonado-Sánchez ORCID 0009-0007-2244-6379 Mendoza Leal, Josué Isaac ORCID, Aguilar- Medina, Domingo Francisco Javier ORCID 0009-0009-1181-2956

Introducción

La infección por el VIH ataca a los linfocitos T CD4+, lo que provoca la deficiencia de este sistema y hace que las personas sean más propensas a contraer enfermedades como la tuberculosis, otras infecciones y algunos tipos de cáncer. Este virus sigue siendo uno de los mayores problemas de salud pública mundial y ha cobrado aproximadamente 40.4 millones de vidas ⁽¹⁾.

La integrasa del VIH es una enzima que juega un papel muy importante en su ciclo de replicación. La integrasa, como su nombre lo indica, se encarga de integrar el ADN viral en el genoma de la célula del huésped y de esta manera poder propagarse ⁽²⁾.

Una vez que el VIH infecta una célula, el ARN puede convertirse en ADN a través de la enzima transcriptasa reversa. Este ADN se transporta al núcleo, donde se llevará a cabo la integración del ADN viral en el genoma de la célula huésped. Este proceso de integración se realiza en dos pasos. El primero se llama procesamiento del extremo 3', donde la integrasa corta los nucleótidos del extremo 3' del ADN viral, preparándolo para su integración. Luego, se realiza la transferencia de hebras, en la que la integrasa, utilizando el cofactor magnesio (Mg2+), cataliza el ataque nucleofílico necesario para insertar el ADN viral en el ADN de la célula huésped. ⁽²⁾.

Los inhibidores de la integrasa de transferencia de cadena de VIH (INSTI) han sido útiles desde 2007 para el tratamiento de la infección por este virus. Existen fármacos de primera y segunda generación que actúan en el proceso de integración del ADN viral al ADN del huésped ⁽³⁾.

Se ha descrito previamente que, dentro de las interacciones que existen entre los fármacos, el dolutegravir (DTG), fármaco de segunda generación de los INSTI, aumenta significativamente la exposición plasmática a la metformina (MET), un fármaco comúnmente utilizado para tratar la diabetes ⁽⁴⁾. Esta interacción se atribuye a la inhibición del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) por dolutegravir, lo que puede provocar un aumento de los niveles

de metformina y potencialmente aumentar sus efectos adversos ⁽⁵⁾. Por lo que, se recomienda precaución y posibles ajustes de dosis cuando se coadministran DTG y MET ⁽⁴⁾. Debido al amplio uso de DTG y de MET, esta revisión se basa en la investigación de varios artículos que han evaluado el efecto del uso de DTG y MET en combinación y los efectos adversos que provoca el incremento de la concentración plasmática de MET.

Dolutegravir

El DTG es un inhibidor de la integrasa de transferencia de cadena de VIH. Su estructura química base incluye un núcleo tricíclico de carbamoilpiridona y su mecanismo de acción se lleva a cabo impidiendo la integración del ADN retroviral en el genoma de la célula huésped ⁽⁶⁾. Dentro del núcleo de la célula huésped, el dolutegravir se une al Mg2+ presente en la enzima integrasa, interrumpiendo así el paso final de la transferencia de hebras de ADN; este inhibidor de proteasa está indicado para pacientes diagnosticados con VIH-1 ^(2,6).

Dolutegravir se puede administrar una vez al día (50 mg) con o sin alimentos. Se distribuye bien en líquido cefalorraquídeo y en tracto genital masculino y femenino. Se metaboliza por la uridil glucoronil transferasa 1A1 (UGT1A1) y en menor grado por citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Es inhibidor del transportador OCT2, el cual está implicado en la secreción tubular de creatinina y algunos fármacos, a lo cual esta inhibición de la secreción tubular (ya que la secreción conlleva la excreción urinaria de la creatinina) favorece el aumento de la concentración plasmática de creatinina (0.08- 0.16 mg/dL), sin que esto suponga una disminución del filtrado glomerular real ⁽⁷⁾. Sus efectos adversos son: insomnio, dolor de cabeza, elevación de las enzimas hepáticas ⁽⁸⁾.

Metformina

La MET es el medicamento de primera elección para personas recientemente diagnosticadas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Su mecanismo de acción se centra en las mitocondrias hepáticas, donde inhibe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Esto reduce moderadamente

la síntesis de ATP por fosforilación oxidativa mitocondrial y aumenta la proporción de AMP a ATP en los hepatocitos. Como resultado, se desencadena una respuesta que disminuye la gluconeogénesis, aumenta la sensibilidad de los receptores de insulina y reduce la lipotoxicidad al disminuir la síntesis de ácidos grasos, los cuales contribuyen a la resistencia de los receptores de insulina ^(9,10).

La MET puede causar efectos adversos en hasta el 25% de los pacientes, especialmente diarrea y náuseas ⁽¹¹⁾. Existe alguna evidencia que sugiere que comenzar con una dosis de 500 mg al día, aumentar la dosis gradualmente y usar formulaciones de liberación prolongada puede reducir los efectos gastrointestinales adversos ⁽¹¹⁾. La MET también puede provocar aumentos subclínicos de ácido láctico y, en casos de sobredosis extrema, puede causar Acidosis Láctica. Por esta razón, se recomienda evitar su uso en pacientes con factores de riesgo para Acidosis Láctica, como insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. En particular, no debe utilizarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min ⁽¹¹⁾.

Interacción entre dolutegravir y metformina

La MET no se metaboliza en el hígado ni se excreta por la bilis; el 90% del fármaco se elimina sin cambios en la orina en un plazo de 24 horas ⁽¹²⁾. La eliminación renal ocurre tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa, mediada por OCT2 en las células tubulares y su posterior secreción en la orina a través de las proteínas de extrusión de toxinas y fármacos múltiples (MATE), MATE1 y MATE2-K ⁽¹²⁾. Mientras que el DTG es un inhibidor clínicamente relevante de OCT2, que provoca un aumento en los niveles de creatinina sérica al inhibir la secreción tubular activa, y este mismo puede impedir la eliminación renal de MET, manteniéndola en concentraciones séricas más altas (Figura 1), lo cual estaría relacionado con el aumento de los efectos adversos de la MET (4,12–15). Aunque Dujic, T. y cols 2016., en su metaanálisis que incluye casi 8,000 individuos de 10 cohortes internacionales del MetGen Consortium, demostraron que las variantes en los genes transportadores de metformina no tienen una contribución significativa a la variabilidad en la respuesta a la metformina en pacientes con diabetes tipo 2, no obstante, no se puede descartar la influencia genética, ya que interacciones entre genes más complejas podrían ser necesarias para explicar la redundancia del transportador⁽¹⁶⁾.

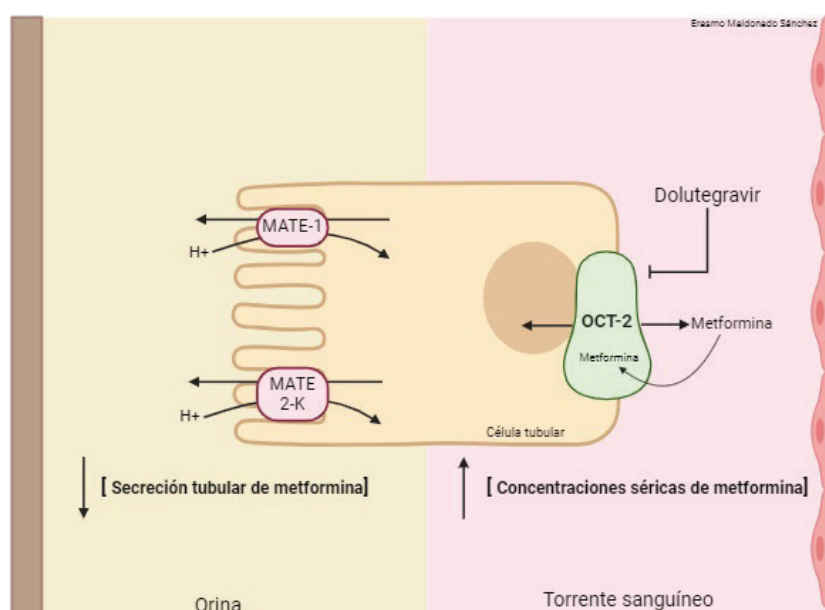


Figura 1. Interacción del DTG con MET en OCT-2. Aumento de las concentraciones séricas de metformina y disminución de la secreción tubular de MET por la inhibición de OCT-2 por el fármaco DTG.

Evidencia clínica sobre la interacción de dolutegravir- metformina

La importancia del estudio de esta interacción farmacológica radica en que, hoy en día, el tratamiento con antiretrovirales como el DTG para personas con VIH les permite tener una esperanza de vida más alta.

En ese sentido, se han realizado varias investigaciones de la interacción de DTG con MET. De acuerdo con Masich y cols 2017., se recopilaban datos a partir de registros médicos electrónicos históricos realizados en una clínica ambulatoria de VIH. Se estudiaron diecinueve pacientes que tomaban MET y DTG de manera simultánea, de estos, 18 llevaban tomando MET por más de seis meses antes de comenzar el tratamiento con DTG. Se inició el tratamiento con DTG, en donde un paciente se le disminuyó de manera preventiva su dosis de MET. Siete pacientes comenzaron el tratamiento con DTG tomando más de 1000 mg de MET al día. Trece de los diecinueve pacientes presentaron un aumento en los niveles de creatinina sérica (CrS), con una mediana de aumento de 0,3 mg/dl (rango de 0,03 a 0,43). Seis pacientes reportaron molestias gastrointestinales (3 pacientes) y síntomas de hipoglucemia (3 pacientes)⁽¹⁷⁾.

En otro estudio, Zong y cols., 2014, realizaron un diseño cruzado de tres periodos, de grupos paralelos y de etiqueta abierta, en adultos sanos. La cohorte 1 recibió 500 mg de MET cada 12 horas durante 5 días en el período 1; MET 500 mg cada 12 horas más DTG 50 mg cada 24 horas durante 7 días en el período 2; y MET 500 mg cada 12 horas durante 10 días en el período 3. La cohorte dos, recibió un régimen similar al de la cohorte 1, pero con DTG 50 mg cada 12 horas en el período 2. Todas las dosis se tomaron con una comida moderada en grasas y se tomaron muestras de plasma para evaluaciones farmacocinéticas. Los resultados mostraron que el DTG aumentó significativamente los niveles plasmáticos de MET al inhibir el OCT2 en sujetos adultos sanos, lo que puede incrementar los efectos adversos de MET. La sugerencia de los autores es que podrían ser necesarios ajustes de dosis de MET en uso concomitante con DTG⁽¹⁸⁾.

Naccarato y cols 2017., presentaron un reporte de caso de una paciente de 77 años infectada con VIH, en manejo nosocomial, presentaba lipoatrofia generalizada grave y pérdida de peso en los últimos 2 años. Su historial médico incluía diabetes, hipertensión, sarcoidosis, osteoporosis, dolor de espalda crónico y asma. Dentro de los medicamentos que tomaba la paciente se incluía la MET y al DTG. Durante la estancia hospitalaria de la paciente en la clínica se evidencio la relación de que DTG provocó el aumento de MET mediante la inhibición de OCT2, resultando en una hiperlactatemia; la paciente mejoró al suspender DTG por un periodo de 3 meses. Además, se menciona que si bien es posible la interacción de DTG y MET se debe considerar también que se debió contar con un diagnóstico previo de enfermedad renal crónica, en el cual se pudieron haber favorecido los efectos adversos de MET, y además considerar los estadios de las comorbilidades que tiene la paciente que pudieran afectar la excreción renal de MET⁽⁵⁾. Cattanea y cols 2018, menciona que la asociación de la disminución de la hiperlactatemia cuando se suspendió la administración de metformina no puede estar asociado directamente, ya que es necesario conocer la vida media de eliminación de la metformina que tiene de 25 horas y se necesita alrededor de 5 vidas medias de eliminación para la eliminación del 95% del medicamento, estaríamos abordando que es alrededor de 125 horas para llegar a este porcentaje, por lo cual no podemos asociarlo directamente a este e incluso el metabolismo del lactato es lento ya que es dependiente de las funciones del DNA mitocondrial (un metabolismo relativamente lento)⁽¹⁹⁾.

Song y cols. 2016., demostraron en su estudio de fase I, abierto, de grupos paralelos, de 3 periodos y de secuencia fija en el que los sujetos fueron asignados a diferentes cohorte; donde los participantes (adultos sanos) se dividieron en dos grupos de tratamiento (15 participantes por cohorte): recibieron metformina 500 mg cada 12 horas durante 5 días en el primer período. En el segundo período, el primer grupo recibió metformina 500 mg cada 12 horas junto con dolutegravir 50 mg cada 24 horas, mientras que el segundo grupo recibió dolutegravir 50 mg cada 12

horas, también durante 7 días. Finalmente, en el tercer período, todos los participantes recibieron metformina 500 mg cada 12 horas durante 10 días metformina con dolutegravir y metformina sola nuevamente. Se recogieron y analizaron muestras de plasma para detectar metformina utilizando un método validado y se realizó un análisis estadístico para comparar los parámetros farmacocinéticos de metformina en plasma entre diferentes tratamientos, donde dolutegravir aumentó significativamente la exposición plasmática a metformina ⁽⁴⁾. Aunque Gervasoni y cols 2016., contrasta que se necesita establecer un régimen de la dosificación a priori para su estandarización debido a sus interacciones conocidas entre este régimen de tratamiento en concomitancia de dolutegravir y metformina ⁽²⁰⁾.

Hurbans y Naidoo, 2024., documentaron en un estudio de cohorte retrospectivo (12 meses) y recopilación de datos en encuestas, donde sumaron un total de 461 pacientes que recibieron dolutegravir, en la que un grupo de participantes con comorbilidades en tratamiento que en su caso fueron 24 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con MET con intervalos de 500 mg a 1500 mg, se reflejó en el estudio de cohorte: aumentos de las cifras glucémicas séricas (p:0.009) a lo cual está generando ambigüedad en cuestión a que dosis fueron las que se presenciaron el aumento de glucemia con MET, por lo que sugerimos que podría ser en bajas dosis y que conllevara el incremento de glicemia en sangre⁽²¹⁾.

Aunque es posible tener presencia de la presencia de reacciones adversas por la metformina en conjunto con el dolutegravir, se ha encontrado casos con pacientes en tratamiento con DTG que han experimentado hiperglucemia como reacción adversa potencial y como la metformina puede actuar como regulador de la glucemia basal. Se demostró reportes como uno de 3 casos clínicos (pacientes con el diagnóstico de retrovirosis con esquema antirretroviral incluyendo DTG), donde se documentó que recibieron metformina vía oral como tratamiento de control de la glicemia posterior a eventos de desequilibrios glucémicos altos, estos 3 pacientes, 2 presentaron cetoacidosis diabética correlacionados

como reacción adversa del dolutegravir; no reportaron reacciones adversas de interacción medicamentosa; el caso 1 se le administró MET 850 mg por día, caso 2 se administró MET de 1 gr diario, y el 3 caso MET 750 mg diarios⁽²²⁾.

Un segundo reporte de casos clínicos reporta el aporte de la metformina en tratamiento de control glucémica de diabetes mellitus tipo 2, en 2 de los 3 pacientes con retrovirosis de estos casos clínicos de origen de Etiopia, donde dos pacientes tuvieron administración de MET de 500 mg y 750 mg diarios vía oral correspondientemente, sin reflejar efectos adversos de interacción medicamentosa ⁽²³⁾.

Conclusiones:

DTG, es un antiretroviral útil en el tratamiento contra el VIH, que se ha asociado al aumento significativo de la concentración de MET a nivel plasmático debido a la inhibición del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) por DTG. El aumento de MET a nivel plasmático puede potencialmente incrementar sus efectos adversos. Es por esta razón, que se debe contar con mayor información acerca de esta interacción farmacológica para determinar el ajuste de dosis de aquellos pacientes que utilizan estos dos fármacos y de esta manera evitar reacciones adversas que pudieran comprometer la salud del paciente.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- OMS. HIV and AIDS [Internet]. 2023. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hivaids?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwpNuyBhCuARIsANJqL9P-9gz_XTnkYO6Ee2q3aDVxFi4Cv1ERaC0fVkB-krXXxhfylJlmPX2WlaAhgwEALw_wcB
- Hare S, Smith SJ, Métifiot M, Jaxa-Chamiec A, Pommier Y, Hughes SH, et al. Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). *Mol Pharmacol*. 2011 Oct;80(4):565–72.
- Zhao AV, Crutchley RD, Guduru RC, Ton K, Lam T, Min AC. A clinical review of HIV integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for the prevention and treatment of HIV-1 infection. *Retrovirology* [Internet]. 2022;19(1):1–30. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12977-022-00608-1>
- Song IH, Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Zamek-Gliszczynski MJ, et al. The Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects [Internet]. 2016. Available from: <http://links.lww.com/QAI/A800>
- Naccarato M, Yoong D, Fong IW. Dolutegravir and metformin: A case of hyperlactatemia. Vol. 31, *AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 2176–7.
- Rathbun RC, Lockhart SM, Miller MM, Liedtke MD. Dolutegravir, a Second-Generation Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV-1 Infection. Vol. 48, *Annals of Pharmacotherapy*. 2014. p. 395–403.
- Ribera E, Podzamczek D. Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Mar 1;33(S1):2–8.
- Micromedex. Dolutegravir Sodium. 2024; Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>
- Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain [Internet]. Vol. 348, *Biochem. J*. 2000. Available from: <http://portlandpress.com/biochemj/article-pdf/348/3/607/726851/bj3480607.pdf>
- Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. Vol. 19, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2023. p. 460–76.
- Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. Vol. 321, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2019. p. 1926–7.
- Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin [Internet]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez
- Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, Tracey H, Humphreys JE, Kanaoka E, et al. In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a hiv integrase inhibitor. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013 Feb;41(2):353–61.
- Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;75(4):990–6.
- Lepist EI, Ray AS. Renal Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions: Are They Clinically Relevant? *J Clin Pharmacol*. 2016;S73–81.
- Dujic T, Zhou K, Yee SW, van Leeuwen N, de Keyser CE, Javorský M, et al. Variants in Pharmacokinetic Transporters and Glycemic Response to Metformin: A Metgen Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jun 1;101(6):763–72.
- Masich A, Badowski ME, Liedtke MD, Fulco PP. Evaluation of the concurrent use of dolutegravir and metformin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Int J STD AIDS*. 2017 Oct 1;28(12):1229–33.
- Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Choukour M, Song I. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov;17(4S3).

19. Cattaneo DRCRGGC. Dolutegravir and metformin: a clinically relevant or just a pharmacokinetic interaction? [Internet]. Vol. 32, AIDS. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2024 Jun 26]. p. 531–2. Available from: DOI:10.1097/QAD.0000000000001720
20. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, *et al.* New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784–8.
21. Hurbans N, Naidoo P. Comorbidity and concomitant medication use in an integrase strand transfer inhibitor (INSTI) naïve cohort on first-line dolutegravir-based antiretroviral therapy (ART). *Pan African Medical Journal* . 2024;47.
22. Hailu W, Tesfaye T, Tadesse A. Hyperglycemia after dolutegravir-based antiretroviral therapy. *Int Med Case Rep J.* 2021;14:503–7.
23. Hirigo AT, Gutema S, Eifa A, Ketema W. Experience of dolutegravir-based antiretroviral treatment and risks of diabetes mellitus. *SAGE Open Med Case Rep.* 2022 Feb 1;10.