

# EL RÉGIMEN CON DOLUTEGRAVIR ES MÁS EFICAZ EN COMPARACIÓN CON EL RÉGIMEN SIN DOLUTEGRAVIR EN PHN, ZS KOKOLO

Dr AMISI Levis<sup>1</sup>, Dr MASAMBA Winnie<sup>2</sup>, Dr AKILIMALI ZALAGILE Pierre<sup>3</sup>

1. *Cuerpo Médico Militar de las Fuerzas Armadas de la República Democrática del Congo, Camp Kokolo, Kinshasa, República Democrática del Congo, +243815366881, [drlevisamisi@gmail.com](mailto:drlevisamisi@gmail.com).*

2. *Hospital Militar Central, Camp Kokolo, Kinshasa, República Democrática del Congo, +243812312415, [winniemasamba@gmail.com](mailto:winniemasamba@gmail.com).*

3. *Escuela de Salud Pública de Kinshasa, Kinshasa, República Democrática del Congo, +243815800288, [pierre.akilimali@unikin.ac.cd](mailto:pierre.akilimali@unikin.ac.cd).*

## RESUME

La survie des PVVIH sous traitement demeure un souci majeur dans la ZS Kokolo. Lors de changement de schéma thérapeutique, il est nécessaire de vérifier l'efficacité de chaque molécule. Une étude quasi-expérimentale sur 81 PVVIH adultes naïfs avec charge virale détectable. L'analyse de variance à mesures répétées a permis de comparer l'évolution du taux de CD4 entre les deux groupes à travers le temps. La régression logistique a été utilisée pour identifier les prédicteurs de la suppression de la charge virale six mois après le début du traitement. L'absence de prise d'alcool (OR: 13,94 ; IC 95% : 1,47 -131,69), le statut dans l'armée (dépendants de militaires) (OR : 4,34 ; IC 95% :1,22 – 15,15), le taux initial de CD4 ( $\geq 200$  Cellules/ $\mu$ l) (OR : 4,80 ; IC 95% : 1,23 – 18,81) et le régime à base de Dolutégravir (OR : 5,72 ; IC 95% :1,87 – 17,48) étaient des déterminants de la suppression de la charge virale, six mois après l'initiation du traitement. Le régime avec Dolutégravir s'avère plus efficace au régime sans Dolutégravir, en termes de proportion des PVVIH qui suppriment leur charge virale et de gain en CD4 six mois après l'initiation du traitement.

**Mots clés** : Efficacité, Dolutégravir, Infection à VIH, PVVIH, ZS Kokolo

## RESUMEN

La supervivencia de las personas que viven con el VIH en tratamiento sigue siendo una preocupación importante en el ZS de Kokolo. Al cambiar el régimen de tratamiento, es necesario comprobar la eficacia de cada molécula. Un estudio cuasi-experimental de 81 PHAs adultos naïve con carga viral detectable. El análisis de varianza de medidas repetidas comparó los cambios en el recuento de CD4 entre los dos grupos a lo largo del tiempo. Se utilizó la regresión logística para identificar los predictores de supresión de la carga viral seis meses después del inicio del tratamiento. Falta de consumo de alcohol (OR: 13,94; IC 95%: 1,47 -131,69), estado militar (dependiente del personal militar) (OR: 4,34; IC del 95%: 1,22 – 15,15), recuento basal de CD4 ( $\geq 200$  células/ $\mu$ L) (OR: 4,80; IC 95%: 1,23 – 18,81) y el régimen a base de dolutegravir (OR: 5,72; IC 95%: 1,87 – 17,48) fueron determinantes de la supresión de la carga viral a los seis meses del inicio del tratamiento. El régimen de dolutegravir fue más eficaz que el régimen sin dolutegravir en cuanto a la proporción de PHA que suprimieron su carga viral y la ganancia de CD4 seis meses después de iniciar el tratamiento.

**Palabras clave :** Eficacia, Dolutegravir, infección por VIH, PVVIH, ZS Kokolo

### 1. Introduction

La infección por el VIH sigue siendo un problema de salud pública mundial, con 36,9 millones de personas que viven con el VIH y aproximadamente 1,8 millones de nuevas infecciones, así como 940.000 muertes relacionadas con el VIH en el mismo año<sup>3,13,37</sup>. África es el continente más afectado y la epidemia de VIH en la República Democrática del Congo es generalizada<sup>31</sup>. Desde la década de 2000, la República Democrática del Congo ha experimentado varios regímenes de tratamiento que van desde combinaciones d4T/DDI/NVP hasta TDF+3TC + EFV a AZT+3TC + NVP y, desde abril de 2019, la integración de Dolutegravir (DTG)<sup>31,33,37</sup>. La supervivencia de las personas que viven con el VIH sigue siendo motivo de gran preocupación en todo el país y principalmente en las SA de Kokolo. El objetivo general de este estudio fue comparar la eficacia del régimen que contiene dolutegravir con el que no contiene dolutegravir en los PHA en Kokolo SF seis meses después del inicio del tratamiento.

### 2. Materiales y métodos

**Estudio** Se realizó un estudio cuasiexperimental en 81 personas adultas con PVVIH con carga viral detectable, atendidas en las estructuras militares de la ZS de Kokolo. Se realizó un seguimiento de dos grupos de pacientes con carga viral detectable durante los primeros seis meses de tratamiento: el grupo con dolutegravir y el grupo sin dolutegravir.

El análisis de los datos se realizó en 3 etapas, incluyendo el análisis univariado, que calculó estadísticos descriptivos para las diferentes variables del estudio, y el análisis bivariado, que consistió en buscar posibles asociaciones entre las variables independientes y las variables dependientes, que son la

supresión de la carga viral y el aumento del recuento de CD4 en las personas que viven con el VIH y se utilizó el análisis multivariado para investigar los factores asociados con la supresión de la carga viral en los PHA. Solo se introdujeron en el modelo multivariado las variables asociadas a la supresión de la carga viral en el análisis bivariado.

El análisis de varianza de medidas repetidas comparó los cambios en el recuento de CD4 entre los dos grupos a lo largo del tiempo. Se utilizó la regresión logística para identificar los predictores de supresión de la carga viral seis meses después del inicio del tratamiento. Se han respetado los tres principios de la investigación científica.

### 3. Resultados

El recuento medio de CD4 en los dos grupos no fue estadísticamente diferente al inicio del estudio (150 vs. 133,  $p=0,224$ ). Seis meses después, los recuentos de CD4 mejoraron en ambos grupos, pero la mejoría en el grupo de dolutegravir fue mayor que en el grupo sin dolutegravir (336 vs. 206,  $p=0,001$ ). La ganancia en los recuentos de CD4 a los seis meses fue mayor en el grupo de Dolutegravir en comparación con el grupo sin Dolutegravir (186 vs. 73,  $p=0,001$ ).

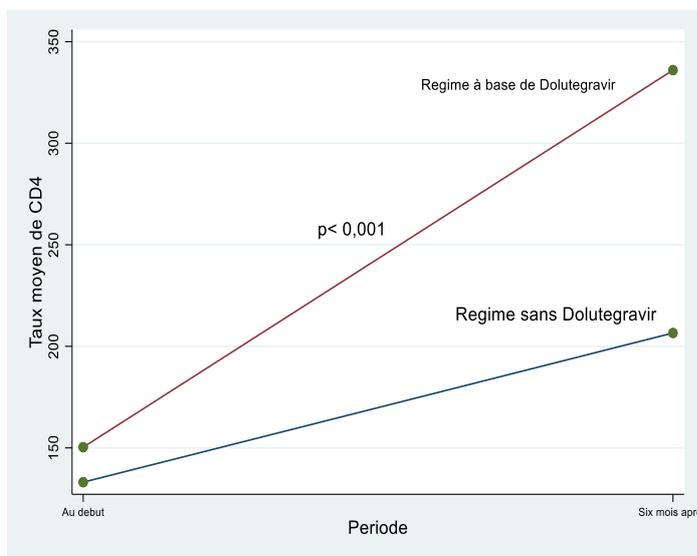


FIGURA 1: CAMBIOS EN LOS RECuentOS DE CD4 ENTRE LOS DOS GRUPOS A LO LARGO DEL TIEMPO

Entre los pacientes incluidos en el presente estudio, seis meses después de iniciar el tratamiento, la proporción de supresión de la carga viral fue mayor en el grupo de Dolutegravir en comparación con los que no estaban en este régimen (65,2% vs. 28,6%;  $p = 0,001$ ). Por el contrario, el sexo, la edad, el estado civil, la estatura y el nivel socioeconómico no influyeron en la supresión de la carga viral.

TABLA 1: FACTORES ASOCIADOS A LA SUPRESIÓN VIRAL EN EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE

	≥3 log CV		< 3log CV		OR brut	P	OR ajusté	P
	n	%	N	%				
<b>Educación</b>								
Sin educación/Primaria	5	27,8	13	72,2	3,45 (1,10 - 11,11)	0,033	2,20 (0,53 - 9,26)	0,281
Secundaria o superior	36	57,1	27	42,9	1		1	
<b>Concepto de alcoholismo</b>								
Sí	10	90,9	1	9,1	1		1	
No	31	44,3	39	55,7	12,58 (1,53 - 103,67)	0,019	13,94 (1,47 - 131,69)	0,022
<b>Posición en las FARDC</b>								
Dependiente	23	41,1	33	58,9	3,70 (1,33 - 10,00)	0,012	4,34 (1,22 - 15,15)	0,024
Militar	18	72,0	7	28,0	1		1	
<b>CD4</b>								
< 200	38	56,7	29	43,3	1		1	
≥ 200	3	21,4	11	78,6	4,80 (1,23 - 18,81)	0,024	4,86 (0,94 - 25,1)	0,059
<b>Exposición</b>								
Sin dolutegravir	25	71,4	10	28,6	1		1	
Con dolutegravir	16	34,8	30	65,2	4,69 (1,81 - 12,14)	0,001	5,72 (1,87 - 17,48)	0,002

La media del factor de inflación de la varianza es de 2,55, lo que sugiere la ausencia de multicolinealidad entre las variables introducidas en el modelo.

La carga viral al inicio del tratamiento fue similar, pero a los seis meses, la proporción de supresión de la carga viral fue mayor en el grupo de pacientes tratados con Dolutegravir en comparación con los que no estaban en tratamiento con Dolutegravir (65,2% vs. 28,6%; p=0,001). Falta de consumo de alcohol (OR: 13,94; IC 95%: 1,47 - 131,69), estado militar (dependiente del personal militar) (OR: 4,34; IC del 95%: 1,22 - 15,15), recuento basal de CD4 (≥.200 células/μL) (OR: 4,80; IC 95%: 1,23 - 18,81) y el régimen basado en dolutegravir (OR: 5,72; IC 95%: 1,87 - 17,48) fueron determinantes de la supresión de la carga viral a los seis meses del inicio del tratamiento.

#### 4. Discussion

Seis meses después, los recuentos de CD4 mejoraron en ambos grupos, pero la respuesta inmune fue mejor en el grupo de Dolutegravir en comparación con el grupo sin Dolutegravir (336 vs. 206, p=0,001). Esto es consistente con los resultados del estudio NAMSAL ANRS, con el aumento de los recuentos de linfocitos T CD4+ desde el inicio en la semana 48 mucho más en los sujetos tratados con Dolutegravir<sup>7,33</sup>.

En cuanto a la respuesta viral, la supresión viral fue mayor en el grupo de Dolutegravir en comparación con el grupo sin Dolutegravir (65,2% vs. 28,6%). Esto es consistente con el resultado encontrado en el estudio NAMSAL ANRS a las 48 semanas después del seguimiento, donde el 74,5% de los sujetos tratados con dolutegravir experimentaron supresión de la carga viral frente al 69,0% a pesar de que la

diferencia en la proporción no fue estadística (IC [IC] del 95%, -1,6 a 12,7)<sup>33</sup>. El estudio de Joseph J. Eron reportó una proporción significativa (75%) de sujetos con dolutegravir con un nivel plasmático de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml a las 24 semanas<sup>7</sup>. Alessandra Fantauzzi y su equipo informaron que en los grupos de dolutegravir, alrededor del 90% de los participantes tenían viremia plasmática indetectable después de 24 semanas, independientemente de la combinación de antecedentes del inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleótidos (ITIN) utilizado, estableciendo así la no inferioridad de dolutegravir frente a efavirenz<sup>8</sup>. Las diferencias en las proporciones reportadas entre el presente estudio y las de los equipos de Alessandra y NAMSAL ANRS podrían explicarse por la duración del seguimiento en estos tres estudios. El presente estudio observó a los pacientes durante solo 24 semanas, mientras que en sus estudios, el equipo de Alessandra y NAMSAL ANRS siguió a los pacientes durante 48 semanas. La dieta y otros factores que no analizamos en este estudio también pueden explicar la magnitud de la respuesta virológica<sup>12</sup>.

De los 9 sujetos de los dos grupos (11,1%) que experimentaron reacciones adversas, dos estaban en el régimen con Dolutegravir y siete estaban en el régimen sin Dolutegravir, de los cuales uno había tenido una estancia hospitalaria prolongada. Un estudio anterior realizado por Joseph J. Eron et al también informó eventos adversos entre 13 sujetos (48%) en su cohorte<sup>7</sup>.

Kandel informó que los sujetos que tomaban dolutegravir tenían menos efectos secundarios que los sujetos que tomaban otros regímenes<sup>13</sup>. Otro estudio mostró eventos adversos graves en 4 sujetos de su cohorte, pero ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento con DTG, y no se informaron eventos adversos graves específicos<sup>7</sup>.

Este estudio reporta resultados similares a los publicados previamente en otros entornos. De hecho, los sujetos con un régimen de Dolutegravir suprimen la carga viral más rápidamente, como se describe en la literatura, en comparación con los que no siguen un régimen basado en Dolutegravir<sup>7,8,33</sup>. Además, los sujetos con un recuento de CD4 mayor o igual a 200 células/ $\mu$ L tenían más probabilidades de experimentar supresión de la carga viral, corroborando así los resultados de otros autores como Kandel, Fantauzzi, Eron, Patel y el grupo de estudio The NAMSAL ANRS<sup>7,8,13,20,33</sup>.

Los sujetos que no toman alcohol tienen más probabilidades de experimentar supresión de la carga viral en comparación con los sujetos que toman alcohol. Esto es consistente con muchas publicaciones, ya que el alcohol es un inductor enzimático<sup>19</sup>.

Particularmente para el presente estudio, reportamos que los sujetos no militares (dependientes del personal militar) suprimieron su carga viral más rápidamente que el personal militar. Esto podría

explicarse por la falta de disciplina, el abandono y la baja adherencia de los militares al tratamiento en comparación con sus dependientes no militares. El Dr. Sumaili, en un estudio sobre las personas que viven con el VIH en campamentos militares, se refirió a múltiples mutaciones (movimiento o movilidad a los campos de batalla) que explican la baja adherencia del personal militar al tratamiento<sup>12</sup>.

## 5. Conclusion

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia del régimen con Dolutegravir frente al régimen sin Dolutegravir en los PHA de KOKOLO SZ, con el fin de contribuir a la prolongación de la vida en estos sujetos con PHA en Kokokolo SZ. Los resultados mostraron la eficacia virológica e inmunológica del régimen basado en dolutegravir en comparación con el régimen no basado en dolutegravir. En esta cohorte, la supresión de la carga viral se asocia con el recuento basal de CD4, la posición militar, la exposición a dolutegravir y la noción de alcoholismo.

Las intervenciones para aumentar la concienciación sobre las personas que viven con el VIH y garantizar un suministro adecuado de dolutegravir son esenciales para un mejor tratamiento de las personas que viven con el VIH en ZS Kokolo.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Carganico A, Dupke S, Ehret R, Berg T, Baumgarten A y em. Se identificó un nuevo patrón de resistencia a dolutegravir en un paciente que fracasó en la terapia antirretroviral. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17 (4 Supl. 3): 19749.
2. Castagna A, Maggiolo F, G Penco, y em. Grupo de estudio de VIKING-3 con dolutegravir en pacientes con experiencia en antirretrovirales con infección por el VIH-1 resistente a raltegravir y/o elvitegravir: resultados de 24 semanas del estudio de fase III VIKING-3. *J Infectar Dis.* 2014; 210 (3): 354-362.
3. Castellino S, Moss L, Wagner D, Borland J, Song I y em. Metabolismo, excreción y balance de masa del inhibidor de la integrasa del VIH-1 dolutegravir en humanos. *Agentes antimicrobianos quimioter. 2013; 57 : 3536-3546.*
4. Cottrell ML, Hadzic T y AD Kashuba. Perfil clínico farmacocinético, farmacodinámico y de interacción farmacológica del inhibidor de la integrasa, dolutegravir. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52 (11): 981–994.
5. Curtis L., Nichols G., Stainsby C., Lim J., Aylott A. y em. Dolutegravir: Seguridad clínica y biológica en pacientes con inhibidores de 2014 que no han recibido tratamiento previo con integrasa. *Ensayos clínicos del VIH 15: 199-208.*

6. Dooley K., Sayre P., Borland J., Purdy E., Chen S. y em. Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del inhibidor de la integrasa del VIH dolutegravir administrado dos veces al día con rifampicina o una vez al día con rifabutin: resultados de un estudio de fase 1 en sujetos sanos. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 62 (1): 21-27.
7. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P y em. Seguridad y eficacia de dolutegravir en sujetos pretratados tratados con VIH/SIDA tipo 1 resistente a raltegravir: resultados del estudio VIKING de 24 semanas. *J Infectar Dis*. 2013; 207 : 704-708.
8. Fantauzzi A, Turriziani O y Mezzaroma I. Beneficio potencial del dolutegravir una vez al día: eficacia y seguridad. *VIH/SIDA (Auckl)*. 2013; 5 : 29-40.
9. Ford SL, E. Gould, S. Chen, Margolis D, Spreen W y em. No hay interacción farmacocinética entre dolutegravir e inhibidores de la GSK1265744, la integrasa y la rilpivirina. *Agentes antimicrobianos quimioteroc*. 2013; 57 (11): 5472-5477.
10. Gallant J, Lazzarin A, Moulins A y em. Bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida versus dolutegravir, abacavir y lamivudina para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1 (GS-US-380-1489): un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de fase 3. *Lanceta*. 2017 ; 390 : 2063-2072
11. Gantner P, Cuzin L, Allavena C, Un cabie, Pugliese P y em. Eficacia y seguridad de la terapia dual con dolutegravir y rilpivirina como estrategia de simplificación: un estudio de cohortes. *HIV Med*. 2017; 18 : 704-708.
12. Jon Salmanton-G., Zaida H., Pilar Ruiz-S., Jesús Nzang-E., Veronica Bendo y em. Adherencia autodeclarada a la terapia antirretroviral en la población seropositiva de Bata, Guinea Ecuatorial. *Atención al SIDA* 2016; 28:5, páginas 543-553
13. Kandel CE y Walmsley SL. Dolutegravir: una revisión de la farmacología, eficacia y seguridad del tratamiento del VIH. *Devel Ther* 9: 3547–3555.
14. Llibre JM, Hung C, Brinson C, Castelli F, Girard PM y em. Eficacia, seguridad y tolerabilidad de dolutegravir-rilpivirina para mantener la supresión virológica en adultos con VIH-1: estudios de fase 3, aleatorizados, de no inferioridad, SWORD-1 y SWORD-2. *Lanceta*. 2018; 391 (10123): 839-849. doi: 10.1016 / S0140-6736 (17) 33095.
15. Maggiolo F., R. Gulminetti, L. Pagnucco, M. Digaetano, S. Benatti, D. Valenti, A. Callegaro, D. Ripamonti y D. Mussini C. Lamivudina/dolutegravir en pacientes infectados por el VIH y con supresión virológica. *BMC infecta dis*. 2017; 17 (1): 215. DOI: 10.1186 / S12879-017-2311-2.
16. Min S, Song I, Borland J, Chen S, Lou Y y em. Farmacocinética y seguridad de S/GSK1349572, un inhibidor de la integrasa del VIH de próxima generación, en voluntarios sanos. *Agentes antimicrobianos quimioteroc*. 2010; 54 : 254-258.
17. Min S, L Sloan, Dejesus E, Hawkins T, McCurdy L y em. Actividad antiviral, seguridad y farmacocinética/farmacodinámica de dolutegravir como monoterapia de 10 días en adultos infectados por el VIH-1. *SIDA*. 2011; 25 : 1737-1745.
18. Molina JM, Clotet B, van Lunzen, J. y em. Dolutegravir una vez al día es superior a darunavir/ritonavir una vez al día en personas VIH-1 positivas que nunca han recibido

tratamiento: FLAMINGO se administró durante 96 semanas. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17 (4 Supl. 3): 19490.

19. Ogedengbe OO, Naidu ECS y Azu OO. Terapia antirretroviral e interacciones alcohólicas: parámetros radiológicos testiculares y seminales en la era de la TARGA. *Eur J Medicamento Metab Farmacokinet.* (2018) 43: 121–35. 10.1007 / S13318-017-0438-6
20. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW y em. Eficacia y seguridad de dolutegravir durante 48 semanas en comparación con agentes externos de uso común en pacientes infectados por VIH-1 sin tratamiento previo: una revisión sistemática y metanálisis en red. *PLoS Uno.* 2014; 9 (9): E105653.
21. Raffi F. (a), H. Jaeger, E. Quiros-Roldan, H. Albrecht, E. Belonosova, Gatell JM y em. Dolutegravir una vez al día versus raltegravir dos veces al día en adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales (estudio SPRING-2): resultados de 96 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego y sin inferioridad. *Lancet infecta Dis.* 2013; 13 (11): 927–35. doi: 10.1016 / S1473-3099 (13) 70257-3.
22. Raffi F. (b), Rachlis A., Stellbrink H.J., Hardy W.D., Torti C. y em. Dolutegravir una vez al día versus raltegravir en adultos infectados por VIH-1 que no han recibido antirretrovirales previamente: resultados de 48 semanas del estudio aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad SPRING-2. *Lancet infecta Dis.* 2013; 381 : 735–743.
23. Raffi F (c), Rachlis A, Brinson C, Arasteh K, Gorgolas M y em. Eficacia de dolutegravir a las 48 semanas en subgrupos clave de individuos infectados por el VIH sin tratamiento previo en tres ensayos aleatorizados. *SIDA* 29: 167-174.
24. Shah BM, JJ Schafer y JA Desimone, Jr. Dolutegravir: un nuevo inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa para el tratamiento del VIH. *Farmacoterapia* 2014, 34(5): 506–520.
25. Song I (a), Borland J, Savina PM, Chen S., Patel P., Wajima T. y em. Farmacocinética de la dosis única de dolutegravir en sujetos seronegativos al VIH con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos emparejados. *Farmacología clínica en el desarrollo de fármacos.* 2013; 2 (4): 342–8. DOI: 10.1002/CPDD.55.
26. Song I (b), Borland J, Savina PM y em. Farmacocinética de la dosis única de dolutegravir en sujetos seronegativos al VIH con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos emparejados. *Clin Pharm, Desarrollo de Medicamentos,* 2013; 2 : 342-348.
27. Song I (a), Borland J, Chen S, Peppercom A, Wajima T y Piscitelli SC. Efecto de fosamprenavir-ritonavir sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos sanos. *Agentes antimicrobianos quimioterol.* 2014; 58 (11): 6696 a 6700.
28. Song I (b), Borland J, Chen S y em. Efectos de los inductores enzimáticos efavirenz y tipranavir/ritonavir sobre la farmacocinética del inhibidor de la integrasa del VIH dolutegravir. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70 (10): 1173-1179.
29. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B y Piscitelli S., Farmacocinética de dolutegravir cuando se administra con suplementos minerales en sujetos adultos sanos. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55 (5): 490–496.

30. Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, y em. Equipo SPRING-1 Dolutegravir en adultos con tratamiento antirretroviral y VIH-1 positivo: resultados de un estudio de dosificación aleatorizado que duró entre 96 semanas y una semana. *SIDA*. 2013; 27(11): 1771-1778.
31. Sumaili AS. Frecuencia y factores asociados a la no adherencia al tratamiento de los pacientes militares que viven con el VIH en tratamiento antirretroviral en ZS Kokolo. Memoria. 2015. Inédito
32. Taha H y Das A, S. S. Eficacia clínica de dolutegravir en el tratamiento del VIH/SIDA. *Infectar Resistencia a los Medicamentos* 2015; 8 : 339–52. doi: 10.2147 / IDR. S68396.
33. The NAMSAL ANRS 12313 Study Group. Régimen a base de dolutegravir o a base de dosis bajas de efavirenz para el tratamiento del VIH-1. *N Engl J Med* 2019; 381: 816-826.
34. Van Lunzen, Maggiolo, F, Arribas, JR y em. Dolutegravir una vez al día (S/GSK1349572) en combinación en adultos VIH positivos que nunca han recibido antirretrovirales: resultados provisionales planificados durante 48 semanas del ensayo de fase 2b aleatorizado y aleatorizado SPRING-1. *Lancet infecta Dis*. 2012; 12 (2): 111-118.
35. ViiV Healthcare. Un estudio para determinar la seguridad y eficacia de dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC) en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1 infectado con terapia antirretroviral (TAR) [ARIA] [Consultado el 17 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01910402>. Identificador NLM: NCT01910402.
36. ViiV Healthcare, Research Triangle Park, Caroline du Nord. Estudio que evalúa dolutegravir en sujetos infectados por el VIH-1 con el virus resistente a raltegravir y/o elvitegravir (VIKING-4). En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda, MD: Biblioteca Nacional de Medicina; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568892>? Término = Vikingo-4 y Rango = 1. Consultado el 9 de julio de 2014.
37. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu y em. Dolutegravir más abacavir-lamivudina para el tratamiento de la infección por VIH-1, 2013. *N Engl J Med* 369 : 1807-1818.
38. Weller S., Borland J., Chen S. y em. Farmacocinética de dolutegravir en sujetos VIH seronegativos con insuficiencia renal grave. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70 (1): 29–35.
39. Zong J, J Borland, Jerva F, Wynne B, M Choukour y Song I. El efecto del dolutegravir sobre la farmacocinética de la metformina en sujetos sanos. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17 (4 Supl. 3): 19584.