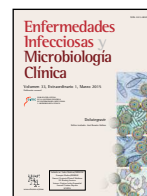




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Perfil de seguridad de dolutegravir

Antonio Rivero^a y Pere Domingo^{b,*}

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba-IMIBIC, España

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Dolutegravir
Inhibidores de la integrasa
Efectos adversos
Tolerabilidad
Creatinina
Marcadores de remodelado óseo

Los inhibidores de la integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana son la familia de fármacos anti-retrovirales de incorporación más reciente al arsenal terapéutico frente a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Los miembros de dicha familia que no precisan potenciación farmacológica se caracterizan por un muy buen perfil de seguridad. El último miembro de dicha familia en recibir aprobación de uso ha sido dolutegravir. En los ensayos clínicos, dolutegravir ha demostrado poseer un excelente perfil de tolerabilidad, tanto en pacientes sin experiencia previa a antirretrovirales como en pacientes previamente tratados. Las tasas de interrupción del fármaco por efectos adversos fueron del 2 y el 3%, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, cefalea, diarrea y alteraciones del sueño. Se ha descrito reacción de hipersensibilidad grave en un único paciente. En pacientes coinfectados por virus hepatotrópicos, el perfil de seguridad es similar al de los pacientes no coinfectados. El perfil lipídico de dolutegravir es similar al de raltegravir y superior a los de Atripla® y darunavir/ritonavir. Dolutegravir induce un aumento precoz, predecible y no progresivo de la creatinina sérica de en torno al 10% de los valores basales en pacientes *naïve* y del 14% en pretratados. Dicho incremento es debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina a través del receptor OCT2 y no traduce un decremento real del filtrado glomerular estimado con algoritmos que incluyen la creatinina sérica. El efecto de dolutegravir en combinación con Kivexa® sobre los biomarcadores de remodelado óseo es menor que el de Atripla®. Dolutegravir tiene un excelente perfil de tolerabilidad sin evidencia actual de efectos adversos a largo plazo. Su uso se acompaña de incremento precoz y no progresivo de la creatinina sérica debido a inhibición del receptor OCT2. En combinación con abacavir/lamivudina tiene un menor impacto que tenofovir/emtricitabina/efavirenz sobre los marcadores de remodelado óseo.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Safety profile of dolutegravir

ABSTRACT

Keywords:

Dolutegravir
Integrase inhibitors
Adverse effects
Tolerability
Creatinine
Bone remodeling markers

Integrase inhibitors are the latest drug family to be added to the therapeutic arsenal against human immunodeficiency virus infection. Drugs in this family that do not require pharmacological boosting are characterized by a very good safety profile. The latest integrase inhibitor to be approved for use is dolutegravir. In clinical trials, dolutegravir has shown an excellent tolerability profile, both in antiretroviral-naïve and previously treated patients. Discontinuation rates due to adverse effects were 2% and 3%, respectively. The most frequent adverse effects were nausea, headache, diarrhea and sleep disturbance. A severe hypersensitivity reaction has been reported in only one patient. In patients coinfecting with hepatotropic viruses, the safety profile is similar to that in patients without coinfection. The lipid profile of dolutegravir is similar to that of raltegravir and superior to those of Atripla® and darunavir/ritonavir. Dolutegravir induces an early, predictable and non-progressive increase in serum creatinine of around 10% of baseline values in treatment-naïve patients and of 14% in treatment-experienced patients. This increase is due to inhibition of tubular creatinine secretion through the OCT2 receptor and does not lead to a real decrease in estimated glomerular filtration rate with algorithms that include serum creatinine. The effect of the combination of dolutegravir plus Kivexa® on biomarkers of bone remodeling is lower than that of Atripla®. Dolutegravir has an excellent tolerability profile with no current evidence of long-term adverse effects. Its use is accompanied by an early and non-progressive increase in serum creatinine due to OCT2 receptor inhibition. In combination with abacavir/lamivudine, dolutegravir has a lower impact than tenofovir/emtricitabine/efavirenz on bone remodelling markers.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pdomingo@santpau.cat
(P. Domingo).

Introducción

La era del tratamiento antirretroviral de gran actividad, o también llamado tratamiento antirretroviral (TAR) de combinación (TARc), se inició en 1996 con la incorporación de los inhibidores de la proteasa (IP) al arsenal terapéutico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), momento a partir del cual se inició un profundo cambio en la historia natural de la infección por VIH, que aún perdura hoy en día¹. En resumen, se pasó de una infección con una morbilidad asociada muy elevada y una no menos elevada mortalidad a una afectación crónica incurable, pero controlable con el TARc². En este contexto, al tiempo que han ido perdiendo protagonismo todas las condiciones directamente relacionadas con la infección por VIH, como las infecciones oportunistas y los tumores relacionados con el VIH, se ha hecho evidente el predominio de las condiciones comórbidas no directamente relacionadas con la infección, pero sí con el envejecimiento, que ha permitido la supervivencia asociada al uso del TARc³. A esta comorbilidad no directamente asociada a la infección contribuye, de forma no desdeñable, la toxicidad secundaria al TARc, que ha sido desde el inicio de la era TARc una de las preocupaciones del clínico en tanto que causa de morbilidad adicional, así como por su contribución al fracaso terapéutico y/o al cambio de régimen antirretroviral. En las primeras épocas del TARc, la toxicidad secundaria a este era, de hecho, la primera causa de cambio de un determinado régimen y ello se ha mantenido hasta bien entrada la primera década del siglo XXI^{4,5}.

El desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales (FAR) con un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad a largo plazo, manteniendo o aumentando su potencia virológica, ha permitido el diseño de nuevos regímenes de TARc asociados a una mayor persistencia, lo cual, en el contexto de un tratamiento de por vida, resulta en una consideración clave⁶. Los inhibidores de la integrasa viral (INSTI) constituyen una nueva clase de FAR que se inscriben en este ámbito, puesto que combinan una muy elevada potencia antiviral intrínseca junto con una excelente tolerabilidad y un perfil de seguridad muy aceptable, lo cual, junto a características farmacocinéticas que los hacen muy poco proclives a establecer interacciones medicamentosas, los convierten en fármacos cercanos al ideal que debería cumplir un FAR⁷. Su gran tolerabilidad, junto a su escasa capacidad de generar interacciones medicamentosas, tiene un impacto directo sobre la adherencia del paciente al TARc y, en última instancia, sobre el éxito de este.

Dolutegravir (DTG) es un INSTI de segunda generación que se acerca al desiderátum de cualquier FAR, puesto que combina una elevada potencia antiviral, se administra en toma única diaria, se halla libre de toxicidad significativa a corto y largo plazo, tiene pocas interacciones medicamentosas, no tiene restricciones alimentarias y presenta una elevada barrera genética⁸. La ausencia de toxicidad de los INSTI, y en particular de DTG, quizás pueda ser explicada por el hecho de que la toxicidad que hemos presenciado con las familias previas de FAR deriva, en parte, de que dichos fármacos, que son inhibidores de polimerasas o de proteasas, interfieren con enzimas muy abundantes y con múltiples funciones en las células eucariotas, mientras que dichas células no poseen integrasa y, por tanto, la presunta interferencia causada por un INSTI debe ser mínima⁷. Ello no significa que dicha familia de FAR, y concretamente DTG, se halle libre de efectos adversos y toxicidad, que serán discutidos en el presente capítulo.

Nos hallamos en los albores de una tercera era en el manejo de la infección por VIH, tras la era de las infecciones oportunistas y la del TAR de primera generación. El mayor desafío que se apunta para los especialistas en VIH en esta era será tratar a una población que está envejeciendo con una gran carga de comorbilidades (algunas relacionadas con el VIH y el TARc) y con elevadas tasas de polimedicación. En este escenario, disponer de FAR con poca capacidad de establecer

interacciones medicamentosas, con buen perfil de tolerabilidad y seguridad a largo plazo será clave para seguir asegurando el éxito terapéutico en los pacientes con infección por VIH.

Tolerabilidad de pautas basadas en dolutegravir

El perfil de seguridad de DTG se ha podido evaluar bien con los datos procedentes de los ensayos clínicos en fase IIb y en fase III de desarrollo del fármaco, que agrupan a un total de 1.222 pacientes sin TAR previo, 357 pacientes previamente tratados, pero no expuestos a inhibidores de la integrasa, y 264 pacientes con fracaso de un régimen de TAR previo que incluía un inhibidor de la integrasa. En estos ensayos clínicos, DTG demostró un buen perfil de tolerabilidad, como lo demuestra el hecho de que el tratamiento fuera interrumpido en solo el 2% de los pacientes en los ensayos SINGLE, SPRING-2 y FLAMINGO⁹⁻¹², y en solo el 3% de los pacientes en los ensayos VIKING y SAILING^{13,14}.

Los efectos adversos más comunes observados en los ensayos clínicos de desarrollo de DTG fueron náuseas, cefalea, diarrea y alteraciones en el sueño. En las tablas 1 y 2 se expresan los efectos adversos más frecuentes observados en los estudio SPRING-2¹⁰ y SINGLE¹² a las 48 semanas de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

La reacción adversa más grave observada en los ensayos clínicos de desarrollo de DTG fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó exantema, síntomas constitucionales y toxicidad hepática grave, que se observó en un único paciente¹⁵. Se han reportado otras reacciones de hipersensibilidad no graves, que se caracterizan por erupción cutánea, en un 1% o menos de los sujetos que recibieron DTG en ensayos clínicos en fase III^{9,10}. En caso de que un paciente que se encuentre recibiendo DTG desarrolle signos o síntomas sugerentes de reacción de hipersensibilidad que incluyan exantema grave, afectación hepática o síntomas constitucionales, se debe interrumpir inmediatamente DTG y el resto de agentes sospechosos¹⁵.

Tabla 1
Efectos adversos (> 5%) en el estudio SPRING-2

Efectos adversos	DTG n = 411 n (%)	RAL n = 411 n (%)
Total	339 (82)	340 (83)
Náuseas	59 (14)	53 (13)
Cefalea	51 (12)	48 (12)
Nasofaringitis	46 (11)	48 (12)
Diarrea	47 (11)	47 (11)
Infección respiratoria	26 (6)	26 (6)
Mareos	23 (6)	23 (6)
Pirexia	20 (5)	22 (5)
Astenia	20 (5)	18 (4)
Insomnio	21 (5)	17 (4)
Bronquitis	19 (5)	16 (4)
Depresión	21 (5)	14 (3)
Faringitis	20 (5)	13 (3)
Influenza	14 (3)	21 (5)
Ansiedad	14 (3)	20 (5)
Sífilis	10 (2)	19 (5)

DTG: dolutegravir; RAL: raltegravir.

Tabla 2

Efectos adversos en el estudio SINGLE (> 5%) a las 48 semanas

Efectos adversos	DTG	Atripla®
	n = 414	n = 419
	n (%)	n (%)
Total	369 (89)	387 (92)
Mareos	37 (9)	148 (35)
Sueños anormales	30 (7)	72 (17)
Insomnio	64 (15)	43 (10)
Cefalea	55 (13)	56 (13)
Astenia	54 (13)	50 (12)
Diarrea	72 (17)	75 (18)
Náuseas	59 (14)	57 (14)
Nasofaringitis	62 (15)	60 (14)
Infección respiratoria baja	36 (9)	43 (10)
Exantema	14 (3)	58 (14)

DTG: dolutegravir.

Síndrome de reconstitución inmune

Como con cualquier otro régimen de TAR se ha descrito el desarrollo de síndrome de reconstitución inmune en pacientes que reciben regímenes de tratamiento basados en DTG. Las características clínicas y la frecuencia de este síndrome son equiparables a las observadas con otros regímenes. En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, que inician tratamiento con DTG, se han observado elevaciones de enzimas hepáticas compatibles con el desarrollo de síndrome de reconstitución inmune^{9-13,15}.

Dolutegravir y hepatopatía crónica

En los ensayos clínicos en fase III se permitió la inclusión de pacientes coinfectados con virus de hepatitis B y/o C con enzimas hepáticas en la analítica basal que no superaran 5 veces el límite superior de la normalidad. El perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento¹⁰⁻¹³.

DTG se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática. En un ensayo clínico se administró una dosis única de 50 mg de DTG a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y a 8 controles adultos sanos. Se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a DTG libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de DTG¹⁵.

Perfil lipídico de dolutegravir

DTG tiene un excelente perfil de seguridad lipídico. En el estudio SPRING-2 no se observaron cambios significativos en el perfil lipídico a lo largo del tiempo en el brazo de DTG ni en el de raltegravir (RAL)¹⁰. En el ensayo SPRING-1, los cambios en las cifras de colesterol a las 96 semanas de tratamiento fueron menores en el brazo de DTG que en el de efavirenz (EFV)⁹. Los cambios de perfil lipídico en el estudio FLAMINGO fueron favorables a DTG, con un menor incremento de las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en los pacientes expuestos a DTG¹¹.

Toxicidad a largo plazo

La posible toxicidad a largo plazo de DTG está poco documentada, entre otras causas porque la exposición más larga a la que han sido sometidos los pacientes en los ensayos clínicos supera en poco los 3 años. Es bien sabido que la toxicidad crónica suele detectarse a medida que el número de pacientes-años de exposición se incrementa, y esta prolongada exposición es aún más necesaria si se trata de efectos adversos poco frecuentes. En cualquier caso, y en comparación con otras familias de antirretrovirales, todavía no hay datos acerca de los efectos de DTG sobre los depósitos adiposos de la Economía y tampoco existen datos (aunque los hay en generación) acerca de los efectos de DTG sobre el metabolismo mineral óseo. No obstante cabe considerar que hay evidencias indirectas sobre el efecto de DTG en el metabolismo mineral óseo a través de las modificaciones inducidas por la combinación de abacavir/lamivudina (ABC/3TC) + DTG sobre los biomarcadores de recambio óseo¹⁶.

Seguridad renal de dolutegravir

Un hallazgo consistente en todos los ensayos clínicos con DTG es un incremento precoz de las cifras de creatinina en sangre¹⁷. Dicho incremento es compartido, aunque en menor medida, con RAL, y está causado por la inhibición del receptor situado en la membrana basolateral de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, denominado OCT2 (*organic cationic transporter 2*). OCT2 transporta desde la sangre hacia el citoplasma celular productos exobióticos (entre ellos DTG) y también algunos productos endobióticos como la creatinina, de la que es el transportador principal, contribuyendo de ese modo, en condiciones de función renal normal, a una excreción del 10-30% del total de creatinina excretada en orina¹⁷. En un análisis conjunto de la seguridad renal en los ensayos SPRING-2 y SINGLE, se constató la seguridad renal de DTG mediante mediciones seriadas de creatinina, filtrado glomerular (FG) estimado (FGe) mediante la ecuación de Cockcroft-Gault, ratio albúmina/creatinina, y la aparición de efectos adversos renales¹⁸. Solo unos pocos pacientes del SPRING-2, que representaban el 4% de los aleatorizados a DTG y el 3% de los aleatorizados a RAL, experimentaron un efecto adverso renal mientras que en el SINGLE fueron del 4% para DTG y del 5% para Atripla®¹⁸. Ningún paciente del estudio SPRING-2 y solo 1 de la rama ABC/3TC + DTG en el estudio SINGLE interrumpieron el tratamiento por efectos adversos renales, mientras que en el mismo estudio 2 pacientes de la rama de Atripla® abandonaron el estudio por efectos adversos renales¹⁸. En la semana 2 ya se observaron incrementos de pequeña magnitud no progresivos de creatinina sérica, que permanecieron estables hasta la semana 48 en las ramas de DTG¹⁸. El cambio medio de creatinina desde el valor basal hasta la semana 4 fue de $11,73 \pm 8,04 \mu\text{mol/l}$ para DTG y de $3,63 \pm 7,57 \mu\text{mol/l}$ para Atripla®. A la semana 48, los incrementos medios fueron de $12,34 \pm 9,0$ y $4,66 \pm 8,12 \mu\text{mol/l}$, respectivamente. En el estudio SPRING-2, los incrementos medios a la semana 4 fueron de $11,06 \pm 7,64 \mu\text{mol/l}$ para DTG y de $0,21 \pm 8,98 \mu\text{mol/l}$ para RAL y en la semana 48 de $10,18 \pm 9,02$ y $-0,70 \pm 8,34 \mu\text{mol/l}$, respectivamente. No se documentaron cambios en la ratio albúmina/creatinina en ninguno de los grupos, pero sí el consiguiente decremento del FGe¹⁸. En el estudio FLAMINGO¹¹, ningún paciente abandonó el estudio por toxicidad renal en ambas ramas y el cambio de creatinina desde la medición basal osciló entre $-24,8$ y $48,6 \mu\text{mol/l}$ para DTG y entre $-240,6$ y $37,1 \mu\text{mol/l}$ para DRV/r¹¹. En el estudio SAILING se reprodujeron los hallazgos con incrementos de $11,1 \pm 15,53 \mu\text{mol/l}$ para DTG y de $5,1 \pm 12,23 \mu\text{mol/l}$ para RAL¹³.

En un estudio abierto, controlado con placebo, en voluntarios sanos, 34 voluntarios fueron aleatorizados a tomar 50 mg de DTG 1 o 2 veces al día o placebo durante 14 días¹⁹. Los voluntarios recibieron también perfusiones de iohexol y paraaminohipurato (PAH) un día

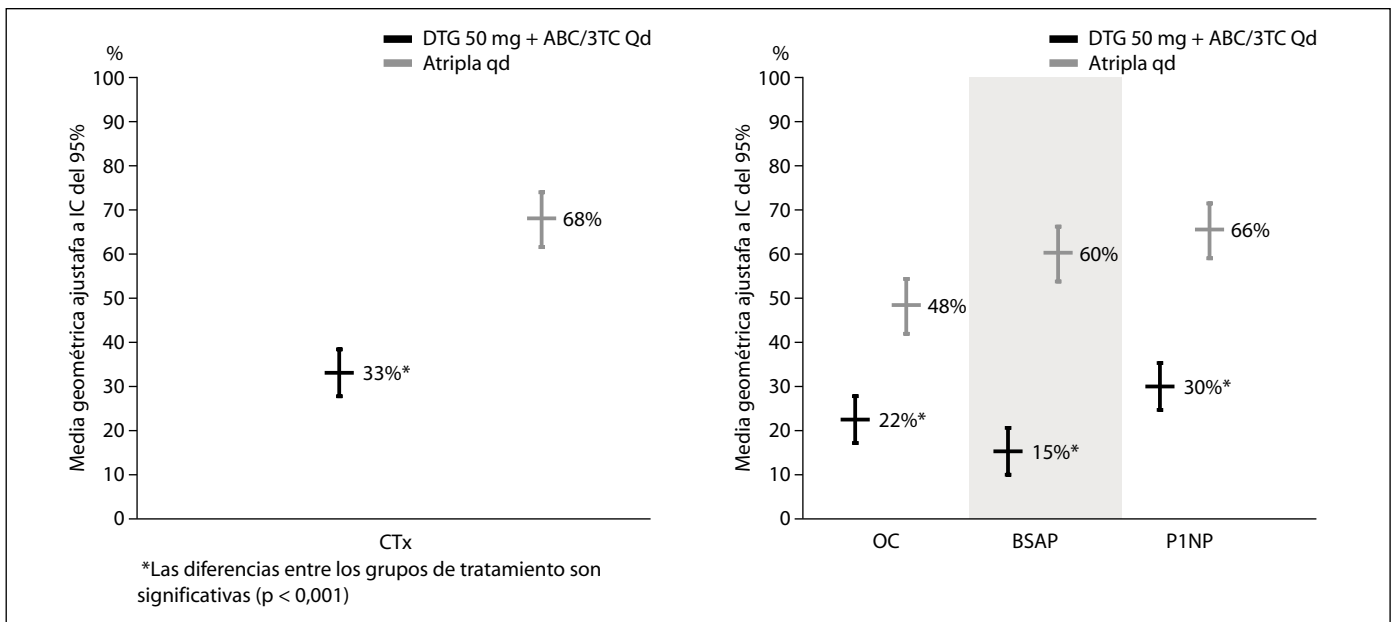


Figura 1. Cambio porcentual en los biomarcadores de recambio óseo en pacientes del estudio SINGLE. ABC/3TC: abacavir/lamivudina; BSAP: fosfatasa alcalina oseo específica (marcador de formación ósea); CTx: telopeptido C-terminal del colágeno tipo I (marcador de reabsorción ósea); DTG: dolutegravir; OC: osteocalcina (marcador de formación ósea); P1NP: propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (marcador de formación ósea); qd: 1 vez al día.

antes de iniciar el fármaco en estudio (día -1) y mientras se hallaban en tratamiento en los días 7 y 14. Al decimocuarto día se estimó el aclaramiento plasmático de iohexol, el aclaramiento del PAH por flujo renal plasmático y el aclaramiento de creatinina (ClCr) tras colección de orina de 24 h. El iohexol refleja de forma más fidedigna el aclaramiento glomerular que la creatinina puesto que no se secreta ni reabsorbe a nivel tubular. La ratio día -1/día 14 de aclaramiento de iohexol con DTG mostró que este no tenía efectos sobre el FG comparado con placebo. De forma similar, la ratio día 14/día -1 de aclaramiento de PAH con DTG 1 o 2 veces al día no mostró cambios en el flujo renal comparado con placebo¹⁹. Al contrario, la ratio día 14/día -1 del ClCr estimado con los algoritmos habituales descendió en un 10% con DTG 1 vez al día y un 14% con DTG 2 veces al día.

En resumen, el incremento de creatinina sérica en pacientes tratados con DTG es precoz, predecible, no progresivo y no responde a un decremento real del FG, sino a una inhibición de la secreción tubular activa de creatinina por bloqueo del receptor OCT2. El FGe calculado sobre la base de algoritmos que incluyen la creatinina sérica para su cálculo puede hallarse disminuido de forma espuria en un 10%, únicamente por la utilización de dicho fármaco. La ausencia de otros marcadores de toxicidad tubular debe proporcionar al clínico un elemento adicional de seguridad en pacientes tratados con DTG para excluir una verdadera lesión renal¹⁷.

El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor para DTG. Se ha realizado un estudio sobre la farmacocinética de DTG en sujetos con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) emparejados con controles sanos. La exposición a DTG disminuyó aproximadamente el AUC (área bajo la curva), la C_{max} y la C_{24h} de DTG en un 40, 23 y 43%, respectivamente, en comparación con los sujetos pareados sanos²⁰. Se desconoce el mecanismo por el que se produce dicha disminución. No es necesario ajustar la dosis de DTG en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la integrasa con insuficiencia renal leve, moderada o grave, ni en casos de pacientes con tratamiento con INSTI previos e insuficiencia renal leve o moderada. Se debe tener precaución en pacientes con tratamiento con INSTI previos con insuficiencia renal grave, ya que la disminución de las concentraciones de DTG podría provocar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a DTG¹⁵.

Seguridad ósea de dolutegravir

Como se ha comentado previamente, no hay estudios acerca del efecto de combinaciones que incluyan DTG sobre la densidad mineral ósea medida por DEXA. No obstante, en el subestudio óseo del estudio SINGLE se evaluó el efecto de las 2 pautas comparadas en dicho estudio (ABC/3TC + DTG frente a tenofovir [TDF]/emtricitabina [FTC]/EFV) analizando como marcador de reabsorción ósea el telopeptido C-terminal del colágeno tipo I (CTx) y como marcadores de formación ósea la osteocalcina (OC), la fosfatasa alcalina oseo específica (BSAP) y el propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (P1NP). CTx, OC, BSAP y P1NP se incrementaron de forma significativa en la rama de TDF/FTC/EFV, con respecto a la de ABC/3TC+DTG, indicando un recambio óseo más activo en los pacientes que recibieron TDF/FTC/EFV que en los pacientes que recibieron ABC/3TC + DTG¹⁶. Los cambios en CTx y P1NP son predictores del cambio de densidad mineral ósea a la semana 48 y ello sugiere una menor afectación del metabolismo mineral óseo en pacientes tratados con ABC/3TC + DTG.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI10/2635, PI11/02512, PI11/00376 y PI13/0796), Programa de Suport als Grups de Recerca AGAUR (2009 SGR 1061) y por la Red de Investigación en SIDA (RIS RD06/006/0022, RD012/0017/0014). Pere Domingo disfruta de una ayuda del Programa de Intensificación de Investigadores, Instituto de Salud Carlos III (INT12/383 e INT13/232).

Conflicto de intereses

A. Rivero ha recibido ayudas de investigación de AbbVie, Gilead Sciences, Janssen & Cilag, Boehringer-Ingelheim y ViiV Healthcare. Asimismo ha realizado ponencias o presentaciones educativas y participado en *advisory boards* con AbbVie, Gilead Sciences, Janssen & Cilag, Boehringer-Ingelheim, ViiV Healthcare, Merck Sharp & Dohme y Bristol Myers Squibb.

P. Domingo ha recibido ayudas de investigación de AbbVie, Gilead Sciences, Janssen & Cilag, Pfizer Inc., Boehringer-Ingelheim y ViiV Healthcare. Asimismo ha realizado ponencias o presentaciones educativas y participado en *advisory boards* con AbbVie, Gilead Sciences, Janssen & Cilag, Pfizer Inc., Boehringer-Ingelheim, ViiV Healthcare, Merck Sharp & Dohme, Bristol Myers Squibb, Theratechnologies, Recordati, Esteve y Ferrer International.

Bibliografía

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
2. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525-33.
3. Capeau J. Premature aging and premature age-related comorbidities in HIV-infected patients: facts and hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1127-9.
4. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G,otti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS*. 2000;14:499-507.
5. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, et al; EuroSIDA Study Group. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21:743-52.
6. Moreno S, López Aldegue J, Arribas JR, Domingo P, Iribarren JA, Ribera E, et al; HIV 2020 Project. The future of antiretroviral therapy: challenges and needs. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:827-35.
7. Gutiérrez M, Mateo MG, Vidal F, Domingo P. Drug safety profile of integrase strand transfer inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:431-45.
8. McCormack PL. Dolutegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. *Drugs*. 2014;74:1241-52.
9. Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al; SPRING-1 Team. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS*. 2013;27:1771-8.
10. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomized, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013;381:735-43.
11. Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383:2222-31.
12. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369:1807-18.
13. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al; extended SAILING Study Team. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013;282:700-8.
14. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al; VIKING Study Group. Safety and efficacy of dolutegravir in Treatment experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis*. 2013;207:740-8.
15. Agencia Europea de Medicamentos. Tivicay fivca técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
16. Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Pappa K, et al. 48 Week bone marker changes in dolutegravir (DTG; GSK1349572) plus abacavir/lamivudine (ABC/3TC) vs tenofovir/emtricitabine/efavirenz (EFV/TDF/FTC): The SINGLE Trial. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Denver, Colorado, USA. September 10-13, 2013.
17. Gutiérrez F, Fulladosa X, Barril G, Domingo P. Renal tubular transporter-mediated interactions of HIV drugs: implications for patient management. *AIDS Rev*. 2014;16:199-212.
18. Curtis LD, Min S, Nichols G, Wynne B, Stainsby C, Aylott A, et al. Once-daily dolutegravir (DTG; GSK1349572) has a renal safety profile comparable to raltegravir (RAL) and efavirenz in antiretroviral (ART)-naïve adults: 48 week results from SPRING-2 (ING113086) and SINGLE (ING114467) [abstract TUPE282]. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia. June 30-July 3 2013.
19. Mascolini M. Small drops in creatinine clearance with dolutegravir in healthy volunteers. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago. 17-20 September 2011.
20. Weller S, Borland J, Chen S, Johnson M, Savina P, Wynne B, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-seronegative subjects with severe renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:29-35.