

EXPERIENCIA CON DOLUTEGRAVIR EN
PACIENTES CON INFECCIÓN VIH DE LA
UNIDAD DE ENFERMEDADES
INFECCIOSAS DEL HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Trabajo fin de máster Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional.

Marta Catalán Ortega

Curso 2015-2016. Septiembre 2016.

Tutor:

Dr. Vicente Abril López de Medrano

Índice

Resumen/Abstract.....	página 3
Introducción.....	página 5
Justificación.....	página 6
Objetivos.....	página 6
Fuentes de información y ámbito de estudio.....	página 7
Metodología.....	página 7
Resultados.....	página 9
Discusión.....	página 13
Conclusiones.....	página 15
Bibliografía.....	página 16
Anexo 1: Cuestionario de recogida de datos.....	página 18
Anexo 2: Clasificación de las etapas de la infección por VIH.....	página 19

Introducción

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa que ha demostrado ser eficaz y con un buen perfil de seguridad en el tratamiento del VIH. Actualmente se posiciona como una de las principales opciones de tratamiento de primera línea de la infección por VIH. En los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con DTG se observa un aumento de la creatinina (Cr) sérica sin afectar al filtrado glomerular (FG) real, debido a la inhibición de un receptor renal.

Objetivo

Describir las características clínicas, virológicas e inmunológicas de los pacientes en tratamiento con DTG y comprobar el impacto en el número de linfocitos CD4+ y la carga viral (CV), tras al menos 24 semanas de tratamiento, así como los posibles cambios en la función renal.

Métodos

Estudio retrospectivo observacional que recoge todos los pacientes con infección VIH en tratamiento con DTG en nuestro centro desde el 1 de Octubre de 2014 a 31 de Enero de 2016. Se recogieron datos sociodemográficos, virológicos e inmunológicos de los pacientes al inicio y tras 24 semanas de tratamiento.

Resultados

Se recogieron los datos de 197 pacientes de los cuales 115 completaron al menos 24 semanas de tratamiento con DTG. La edad media fue de 48 años, siendo la mayoría hombres (72%). Sólo el 12,4% pertenecieron al grupo de pacientes naïve. El motivo principal de cambio de tratamiento fue por efecto adverso (44%), seguido de simplificación del tratamiento (20%). De forma general se observó un descenso medio de la CV de 37955 copias/ml ($p=0,017$) tras 24 semanas de tratamiento. La media de la Cr aumentó en 0,08 mg/dl ($p=0,000$) y la media del FG disminuyó 4,41 mL/min/1,73 m² ($p=0,000$). No hubo cambios estadísticamente significativos en el número de CD4+. Se observó que los pacientes naïve presentaron un mayor aumento del número de CD4+ medio, siendo de 335 cel/ul ($p=0,00$) y una mayor reducción en la cifras de CV (306060 copias/ml, $p=0,045$).

Conclusión

Los pacientes en tratamiento con DTG han mejorado sus parámetros virológicos tras 24 semanas de tratamiento, sobre todo los pacientes naïve. Se ha objetivado un ligero empeoramiento de los parámetros de función renal estimados con la Cr sérica, sin ser éstos clínicamente significativos.

Palabras clave: Dolutegravir, Inhibidores de la Integrasa, VIH, Creatinina, Filtrado Glomerular, OCT2.

Abstract

Background:

Dolutegravir (DTG) is an integrase inhibitor that has proven effective and a good safety profile in the treatment of HIV infection. Currently it is one of the main HIV infection first line treatment options. In clinical trials in patients treated with DTG increased serum creatinine (Cr) has been observed, without affecting the real glomerular filtration (GF), due to inhibition of a kidney receptor.

Objetives

To describe clinical, virological and immune characteristics in patients treated with DTG as well as the impact on the number of CD4+ and viral load (VL) and changes in renal function, after at least 24 weeks of treatment.

Methods

Observational and retrospective study which includes all patients with HIV infection treated with DTG in our center from 1 October 2014 to 31 January 2016. Socio-demographic, virological and immunological data was collected from patients at baseline and after 24 weeks treatment. Statistical analysis was performed using SPSS version 23.

Results

The data of 197 patients were collected, of whom 115 completed at least 24 weeks of treatment with DTG. The mean age was 48 years old, being the majority men (72%). Only 12.4% belonged to the group of naïve patients. The main reason for change of treatment was adverse events (44%), followed by simplification of treatment (20%). An average decrease of the VL of 37,955 copies/ml ($p=0.017$) after 24 weeks of treatment was observed. The average Cr rose 0.08 mg/dl ($p = 0.000$) and mean glomerular filtration (GFR) decreased 4.41 mL/min/1,73 m² ($p = 0.000$). There were no statistically significant changes in the number of CD4+. It was observed that naïve patients had a higher increase in the average number of CD4+ being 335 cells/ul ($p = 0.00$) and a greater reduction in VL (306,060 copies/ml, $p = 0.045$).

Conclusions

Patients treated with DTG have improved virological parameters after 24 weeks of treatment, especially naïve patients. There was a slight worsening of renal function parameters using serum creatinine, without clinical significance.

Key words: Dolutegravir, Integrase Inhibitors, HIV, Creatinine, Glomerular Filtrate, OCT2.

1.- INTRODUCCIÓN

Se estima que en España hay entre 130.000 y 160.000 personas infectadas por el VIH, la mayoría hombres de entre 35-45 años de edad y siendo el grupo de mayor riesgo los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH). En el año 2014 se notificaron 3366 nuevos casos de VIH, niveles similares a los de otros países europeos pero con una tasa superior a la media de la Unión Europea y de los países de Europa Occidental.¹

Desde la aprobación en 1987 del primer fármaco capaz de combatir la infección del VIH, la zidovudina (AZT)², han ido surgiendo diferentes grupos terapéuticos, más o menos eficaces, para unirse a la lucha contra esta enfermedad. El último grupo del que disponemos para combatir esta epidemia es el grupo de los inhibidores de la integrasa (INI). Este grupo se caracteriza por no precisar habitualmente de potenciación farmacológica, a excepción de elvitegravir, y por haber demostrado un buen perfil de seguridad en los diferentes estudios realizados.

Dentro de este grupo encontramos, entre otros, el dolutegravir (DTG), aprobado desde 2014 en Europa. Este fármaco tiene algunas ventajas con respecto a otros fármacos de su mismo grupo como el poder administrarse en una dosis diaria, resistencia cruzada con raltegravir y elvitegravir limitada y una mayor barrera genética a las resistencias. Ha demostrado ser más eficaz que otras opciones terapéuticas en pacientes que no habían recibido terapia antirretroviral previa, es decir, paciente naïve (estudio SINGLE³), y no inferior a otro INI, el raltegravir, en pacientes tanto naïve (estudio SPRING-2⁴) como en pacientes ya tratados sin inhibidores de la integrasa y sin éxito (estudio SAILING⁵). Además DTG ha demostrado ser eficaz frente a virus que habían desarrollado resistencia a múltiples clases de fármacos antirretrovirales (ensayo VIKING-3⁶).

Las principales reacciones adversas observadas en todos estos estudios en pacientes tratados con DTG son sobretodo síntomas gastrointestinales de carácter leve como náuseas o diarrea y cefalea, siendo, en general, bien tolerados tanto en pacientes naïve como en pacientes tratados previamente. La reacción adversa más grave observada en dichos ensayos fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó exantema, síntomas constitucionales y toxicidad hepática grave, que se observó en un único paciente⁷.

El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor para DTG por lo que no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en los estudios antes mencionados, se ha observado un aumento precoz de la creatinina sérica en las primeras semanas de tratamiento con DTG sin objetivarse un empeoramiento real del filtrado glomerular cuando se mide por métodos que no utilizan algoritmos basados en la creatinina sérica. Este incremento de la creatinina está causado por la inhibición del receptor de membrana basolateral de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, conocido como OCT2 (organic cationic transporter 2). Este receptor transporta desde la sangre hacia el citoplasma celular productos exobióticos (como DTG) y algunos productos endobióticos como la creatinina⁸. Al calcular el filtrado glomerular con fórmulas que incluyen la creatinina sérica, éste puede estar disminuido hasta en un 10% únicamente por el uso del DTG. Es importante para el clínico conocer esta característica ya que en caso de presentar un paciente en tratamiento con DTG un aumento de la creatinina, la ausencia de otros marcadores de toxicidad tubular debe proporcionar un elemento adicional de seguridad para excluir una verdadera lesión renal⁹.

2.- JUSTIFICACIÓN:

La descripción de esta muestra de pacientes podría ayudar a conocer el efecto del tratamiento con DTG tanto en la carga viral (CV), número de linfocitos CD4+ y en la función renal de los pacientes VIH tratados en nuestro centro tras 24 semanas de tratamiento.

3.- OBJETIVOS:

3.1 Objetivo general:

Describir las características clínicas, virológicas e inmunológicas de la población con infección VIH-1 en seguimiento por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Valencia que se han tratado con DTG durante al menos 24 semanas en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Octubre de 2014 hasta el 31 de Enero de 2016.

3.2 Objetivos específicos:

3.2.1 Describir las variables clínicas, virológicas e inmunológicas de los pacientes.

3.2.2 Describir el impacto en el número de linfocitos CD4+ y la carga viral (CV) tras al menos 24 semanas de tratamiento en la población seleccionada.

3.2.3 Describir el efecto en la función renal y filtrado glomerular tras al menos 24 semanas de tratamiento en la población seleccionada.

4.- FUENTES DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO DE ESTUDIO:

El Hospital General Universitario de Valencia es un centro altamente especializado que atiende a una población superior a los 400.000 habitantes del departamento de salud. La Unidad de Enfermedades Infecciosas de este centro tiene a su cargo a más de 1200 pacientes VIH, 197 de ellos en tratamiento con DTG en el momento del presente estudio.

La fuente de información del estudio son las historias clínicas digitalizadas de los pacientes a través del sistema de gestión de la historia clínica electrónica Connectall Systems y datos analíticos obtenidos del sistema de gestión de laboratorio Connectlab Systems.

5.- METODOLOGÍA:

5.1 Diseño del estudio:

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo de una cohorte de pacientes visitados en consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Valencia en tratamiento con DTG desde el 1 de Octubre de 2014 hasta el 31 de Enero de 2016.

Como criterios de inclusión se estableció ser mayor de 18 años y estar en tratamiento con DTG, estableciendo como criterio de exclusión el no disponer de datos analíticos al inicio del tratamiento con DTG.

La selección de pacientes se ha realizado a través de un muestreo de carácter no probabilístico de tipo consecutivo.

5.1.2 Definición de población:

Se incluyeron en el análisis todos los pacientes en tratamiento con DTG en seguimiento en las consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Valencia. La población diana y la accesible ha sido la misma ya que no ha habido ningún caso que cumpliera el criterio de exclusión. El 100% de la población cumplía los criterios de inclusión.

5.2 Variables:

- Carga viral (copias/mL), al inicio y a las 24 semanas de tratamiento,
- Número de CD4+ (células/mm³), al inicio y a las 24 semanas de tratamiento,
- Filtrado glomerular calculado con la fórmula CKD EPI (mL/min/1,73 m²) al inicio y a las 24 semanas de tratamiento,
- Creatinina (mg/dL) al inicio y a las 24 semanas de tratamiento,
- Edad y sexo,
- Vía de contagio de VIH,
- Estadio enfermedad,
- Naive/cambio de tratamiento,
- Motivo de cambio de tratamiento.

5.3. Análisis estadístico:

El análisis estadístico de los datos obtenidos se ha realizado con el programa estadístico SPSS versión 23. Se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra, en la que se muestran las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y la media y la desviación típica para las variables cuantitativas.

Para determinar cambios en el tiempo en la carga viral, el n° de CD4, Cr y FG se realizó un análisis de comparación de medias a través de una t de Student para datos apareados.

Se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo para todos los análisis realizados.

6.-RESULTADOS:

6.1 Análisis descriptivo de la muestra:

Se obtuvo un total de 197 pacientes en tratamiento con DTG para el periodo de tiempo indicado de los cuales 115 (58,4%) completaron un mínimo de 24 semanas de tratamiento. La edad media de los pacientes fue 48,01 años, siendo la gran mayoría de sexo masculino (71,6%). Como grupo de riesgo mayoritario obtuvimos 172 pacientes desconocido, es decir, que no se reflejaba en la historia clínica

electrónica. Algo similar ocurre con el estadio de la enfermedad del que obtenemos que el grupo mayoritario es, con 67 pacientes (34%), el grupo de estadio desconocido, seguido del grupo C con 53 pacientes (26,9%). La carga viral media al inicio del tratamiento fue de 61582 copias/mL y la media de los linfocitos T CD4+ en el mismo momento del estudio fue de 649 células/mm³. Respecto a la función renal, obtuvimos una media de creatinina sérica al inicio de 0,90 mg/dL con un filtrado glomerular medio de 89,88 mL/min/1,73m². (Tabla 1)

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y virológicas de los pacientes.

Tamaño muestral	197
Hombres (%)	141 (71,6)
Mujeres (%)	56 (28,4)
Edad media (años)	48,01±11,13
Naïve (%)	24 (12,2)
Cambio de tratamiento (%)	173 (87,8)
Grupo de Riesgo (%)	
- UDVP	17 (8,6)
- Sexual	8 (4,1)
- Desconocido/otros	172 (87,3)
Estadio (%)	
- A	46 (23,4)
- B	31 (15,7)
- C	53 (26,9)
- Desconocido	67 (34,0)
Carga viral inicio (copias/mL)	61582,15 ± 244622
CD4 inicio (células/mm³)	649,17 ± 540,75
Creatinina inicio (mg/dL)	0,90 ± 0,41
FG inicio (mL/min/1,73 m²)	89,88 ± 14,47
Completaron 24s (%)	115 (58,4)

Un total de 173 (87,8%) pacientes recibieron DTG como cambio a una terapia previa, es decir, pertenecen al grupo “switching”, mientras que sólo 24 (12,2%) eran pacientes naïve, es decir, que nunca habían recibido terapia antirretroviral. El motivo de cambio para modificar la terapia antirretroviral previa a una combinación con DTG fue principalmente los efectos secundarios, presentes en 76 pacientes (44%), seguido de simplificación de tratamiento en 35 pacientes (20%). (Gráficos 1 y 2).

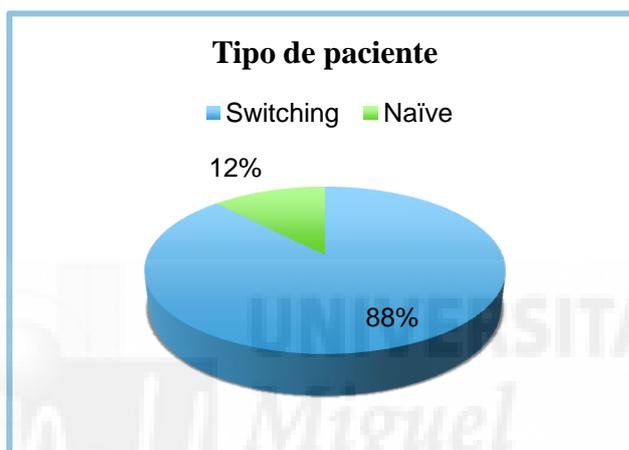


Gráfico 1. Tipo de paciente que inicia tratamiento con DTG.

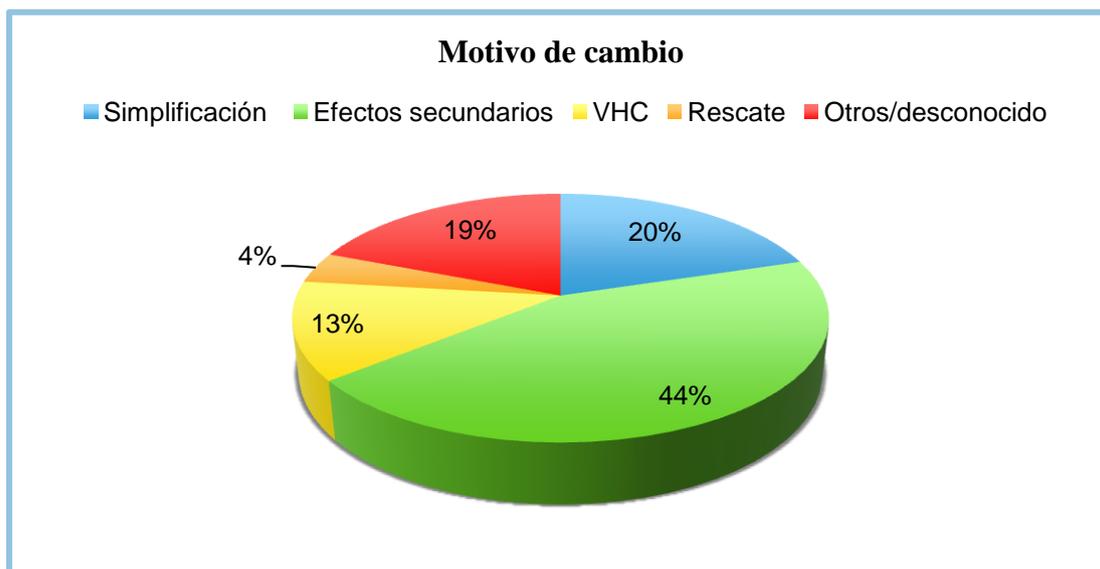


Gráfico 2. Motivo de cambio a DTG.

6.2 Comparación de medias:

6.2.1 Comparación de linfocitos CD4+, CV, Cr y FG al inicio y a las 24 semanas de tratamiento en toda la población de estudio.

De los 197 pacientes en tratamiento con DTG, 115 había completado al menos 24 semanas de tratamiento en el momento del estudio. Se observó un descenso medio de la CV de 37955,07 copias ($p = 0,017$). La media del número de CD4+ aumentó en 56,68 linfocitos ($p > 0,05$). La media de la Cr aumentó en 0,08 ($p = 0,000$) y la media del FG disminuyó 4,41 ($p = 0,000$). (Tabla 2)

Tabla 2. Comparación de CD4+, CV, Cr y FG al inicio y a las 24s.

	Inicio (media)	24 sem (media)	Valor de p
Carga Viral (copias/mL)	38064,15	109,09	0,017
CD4 (células/mm³)	654,20	710,88	>0,05
Creatinina (mg/dL)	0,89	0,97	0,000
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m²)	90,41	86,00	0,000

6.2.2 Comparación de linfocitos CD4+, CV, Cr y FG al inicio y a las 24 semanas en pacientes naïve.

De los 24 pacientes naïve, 21 (87,5%) eran hombres. Sólomente 8 habían completado las 24 semanas de tratamiento en el momento del estudio. Se observó un descenso medio de la CV de 306060,88 copias ($p = 0,045$). La media del número de CD4+ aumentó en 335,59 linfocitos ($p = 0,00$). La media de la Cr aumentó en 0,20 ($p = 0,002$) y la media del FG disminuyó 10,06 ($p = 0,022$). (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de CD4+, CV, Cr y FG al inicio y a las 24s en pacientes naïve.

	Inicio (media)	24 sem (media)	Valor de p
Carga Viral (copias/mL)	306100,00	39,13	0,045
CD4+ (células/mm ³)	374,65	710,24	0,000
Creatinina (mg/dL)	0,92	1,12	0,002
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	93,88	83,82	0,022

6.2.3 Comparación de linfocitos CD4+, CV, Cr y FG al inicio y a las 24 semanas en pacientes con TAR previa

De los 173 pacientes pertenecientes al grupo de switching, 109 completaron al menos 24 semanas de tratamiento con DTG. Se observó un descenso medio de la CV de 18277,58 copias ($p > 0,05$). La media del número de CD4+ aumentó en 36,02 linfocitos ($p > 0,05$). La media de la Cr aumentó en 0,07 ($p = 0,000$) y la media del FG disminuyó 3,98 ($p = 0,000$). (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación CD4+, CV, FCr y FG al inicio y a las 24s en pacientes con TAR previa.

	Inicio (media)	24 sem (media)	Valor de p
Carga Viral (copias/mL)	18391,80	114,22	$> 0,05$
CD4+ (células/mm ³)	674,91	710,93	$> 0,05$
Creatinina (mg/dL)	0,89	0,96	0,000
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	90,15	86,17	0,000

6.2.4 Comparación de linfocitos CD4+, CV, Cr y FG al inicio y a las 24 semanas en pacientes con < 200 CD4 al inicio

De los 27 pacientes con menos o igual de 200 CD4+ al inicio del tratamiento con DTG, 15 completaron al menos 24 semanas de tratamiento y 8 eran pacientes naïve. Se observó un descenso medio de la CV de 154287,59 copias ($p > 0,05$). La media del número de CD4+ aumentó en 189,62 linfocitos ($p = 0,02$). La media de la Cr aumentó en 0,06 ($p > 0,05$) y la media del FG disminuyó 3,26 ($p > 0,05$). (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación CD4+, CV, Cr y FG al inicio y a las 24s en pacientes con <200 CD4 +.

	Inicio (media)	24 sem (media)	Valor de p
Carga Viral (copias/mL)	155039,12	751,53	>0,05
CD4+ (células/mm ³)	132,69	322,31	0,02
Creatinina (mg/dL)	0,91	0,98	>0,05
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	89,29	86,03	>0,05

7.-DISCUSIÓN:

Aunque en la actualidad DTG se utiliza preferentemente en pautas de tratamiento antirretroviral (TAR) de inicio, el período de tiempo analizado explica que la mayoría de los pacientes incluidos en el presente estudio provengan de tratamientos antirretrovirales previos (switching) dado que coincide con el momento de la introducción del fármaco en el mercado. La novedad terapéutica y la ventaja que para algunos pacientes supone la disponibilidad de un nuevo fármaco llevan a que se modifiquen las pautas de TAR previas hacia tratamientos con TAR más sencillos o mejor tolerados.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio se aproximan a lo descrito en la bibliografía consultada. Dolutegravir induce un aumento precoz, predecible y no progresivo de la creatinina sérica de en torno al 10% de los valores basales. Tanto en el grupo general como en el análisis por subgrupos, excepto en el grupo de <200 CD4+, hemos obtenido un aumento de creatinina y un descenso del filtrado glomerular estadísticamente significativo, si bien no los consideramos clínicamente significativos ya que son cambios mínimos que en la práctica clínica no conllevaría un cambio en la actitud terapéutica.

Con respecto a la carga viral hemos obtenido resultados estadísticamente significativos en el grupo general y en el grupo naïve, con descensos de la CV media de 37955 y 306060 de copias respectivamente. Esto probablemente se deba a que en estos grupos, sobretodo en el grupo naïve, los pacientes presentan cargas virales de inicio más altas que en los otros grupos por no haber recibido todavía tratamiento antirretroviral y al iniciar el DTG el impacto es mayor que en los otros grupos donde ya están recibiendo tratamiento TAR y gran parte de ellos tienen CV controladas. No obstante, es llamativo

el descenso de la carga viral en el grupo switching que puede explicarse fundamentalmente por mala adherencia previa a pautas mal toleradas.

Los análisis de los cambios en el número de linfocitos CD4+ sólo han resultado estadísticamente significativos en el grupo naïve y en el grupo de <200 CD4+, probablemente por la misma razón antes mencionada; son dos grupos con muestras muy pequeñas pero son donde más se aprecia la respuesta al tratamiento con aumento de la media de CD4+ de 335 y 189 linfocitos respectivamente, a las 24 semanas.

La principal limitación que hemos tenido al realizar este estudio ha sido el diseño del mismo ya que al tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo simplemente nos aporta datos para poder generar nuevas hipótesis, sin poder concluir si el tratamiento con DTG ha sido efectivo o no en nuestra población, si bien los resultados obtenidos en el análisis bivalente se aproximan bastante a lo esperado.

Otra limitación ha sido la fuente para la obtención de datos ya que al ser datos recogidos de forma retrospectiva de las historias clínicas digitalizadas de los pacientes, nos hemos encontrado algunos casos en los que no disponíamos de la información requerida, si bien la mayor parte de estas carencias se han dado en variables secundarias como son el estadio de la enfermedad y la vía de contagio del VIH que no modifican los resultados principales del estudio.

Al ser un análisis retrospectivo, los datos de laboratorio no reflejan exactamente las 24 semanas de tratamiento ya que en algunos casos la visita con el especialista podía retrasarse o adelantarse algunas semanas. Aún así el 100% de los pacientes cumplía los tiempos de ventana recomendados por la FDA en la valoración de eficacia de tratamientos en el VIH.¹⁰ (Tabla 6)

Tabla 6. Periodos ventana recomendados por la FDA para el análisis de resultados virológicos en la realización de ensayos clínicos de fármacos para el tratamiento del VIH.

VISITA	Ventana en semanas	Ventana en días
24	18-30	127-210
48	42-54	295-378
96	90-102	631-714

Otra limitación del estudio es el hecho de que no se han recogido otros datos de daño renal como podría haber sido la albuminuria ya que no son analíticas que se pidan de forma rutinaria y al ser un estudio retrospectivo no disponemos de esos datos, que podrían haber aportado más información con respecto a la función renal, si bien los resultados obtenidos del impacto del DTG en la función renal no han resultado clínicamente relevantes, como ya hemos indicado previamente.

8.-CONCLUSIONES:

Los resultados muestran que el tratamiento con DTG mejora los parámetros virológicos e inmunológicos de los pacientes VIH-1, sobre todo en aquellos pacientes que nunca han recibido TAR previo. Durante las primeras semanas de tratamiento puede observarse un ligero aumento de la creatinina y un leve deterioro del filtrado glomerular sin ser trascendentes clínicamente, pues estos cambios no obligan al clínico a modificar el tratamiento antirretroviral. DTG es una opción terapéutica consolidada en TAR de switching e inicio, con una cómoda posología, elevada eficacia virológica e inmunológica que la convierte en una de las más utilizadas en la actualidad en la terapia antirretroviral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
2. Christopher E Kandel, SL Walmsley. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Design, Development and Therapy* 2015;9 3547–3555.
3. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1807-18.
4. 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. 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*. 2013 Mar 2;381(9868):735-43.
5. Dr Pedro Cahn, Anton L Pozniak, Horacio Mingrone, Andrey Shuldyakov, Carlos Brites, Jaime F Andrade-Villanueva, Gary Richmond, Carlos Beltran Buendia, Jan Fourie, Moti Ramgopal, Debbie Hagins, Franco Felizarta, Jose Madruga, Tania Reuter, Tamara Newman, Catherine B Small, John Lombaard, Beatriz Grinsztejn, David Dorey, MMath, Mark Underwood, Sandy Griffith, Sherene Min, on behalf of the 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. *The Lancet*. Volume 382, No. 9893, p700–708, 24 August 2013.
6. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014;210:354-62.
7. Agencia Europea de Medicamentos. Tivicay ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

8. F. Gutiérrez, X. Fulladosa, G. Barril, P. Domingo. Renal Tubular Transporter-Mediated Interactions of HIV Drugs: Implications for Patient Management. *AIDS. Rev.* 2014;16:199-212.
9. Antonio Rivero y Pere Domingo. Perfil de seguridad de dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(Supl 1):9-13.
10. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. Disponible en:
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf>



Anexo 1: Cuestionario de recogida de datos

Número de historia clínica:

SEXO H/M

Fecha de nacimiento:

Edad:

Grupo de riesgo: UDVP / sexual / otros/ desconocido

Estadio enfermedad: A/B/C
1/2/3

Fecha de inicio de DTG:

Inicio de tratamiento:

Carga viral:

CD4:

Creatinina

FG:

Tras 24 semanas de tratamiento:

Carga viral:

CD4:

Creatinina:

FG:

Naïve/Switching

Motivo de cambio de tratamiento: naïve/ desconocido/ efectos adversos/ interacción fármacos VHC/ simplificación/ rescate/ otros

ANEXO 2: CLASIFICACIÓN DE LAS ETAPAS DE LA INFECCIÓN POR VIH.

ENFERMEDADES OPORTUNISTAS EN VIH/ SIDA

A	Infección asintomática
	Infección aguda
	Linfadenopatía generalizada persistente
B	Infección crónica sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA. Incluye:
	Candidiasis orofaríngea o vaginal >1 mes
	Síndrome diarreico crónico >1 mes
	Síndrome febril prolongado >1 mes
	Baja de peso <10 Kgs.
	Leucoplaquia oral vellosa
	Herpes Zoster >1 episodio o >1 dermatoma
	Listeriosis
	Nocardiosis
	Angiomatosis bacilar
	Endocarditis, meningitis, neumonía, sepsis
	Proceso inflamatorio pelviano
	Polineuropatía periférica
	Púrpura trombocitopénico idiopático
	Displasia cervical
C	Condiciones clínicas indicadoras de SIDA. Incluye:
	Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
	Neumonía por Pneumocystis carinii
	Criptococosis meníngea o extrapulmonar
	Toxoplasmosis cerebral
	Enfermedad por micobacterias atípicas
	Retinitis por CMV
	Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial
	Encefalopatía VIH
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	Criptosporidiasis crónica >1 mes
	Isosporosis crónica >1 mes
	Úlceras mucosas o cutáneas herpéticas crónicas >1 mes
	Neumonía recurrente.
	Bacteremia recurrente por Salmonella spp.
	Sarcoma de Kaposi
	Linfoma no Hodgkin y/o linfoma de Sistema Nervioso Central
	Cáncer cervicouterino invasor
	Síndrome consuntivo

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1, Y CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE SIDA, PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES, PROPUESTA POR EL CDC, EN VIGOR DESDE ENERO 1993 (EE.UU.) Y ENERO 1994 (ESPAÑA Y OTROS PAÍSES EUROPEOS)

Cifra de linfocitos CD4+	Categoría clínica
	A B C
1. >500/mm³ (>29 por ciento)	A1 B1 C1
2. 200-499/mm³ (14-28 por ciento)	A2 B2 C2
3. <199/mm³ (<14 por ciento)	A3 B3 C3