

Comparación entre terapia basada en dolutegravir o efavirenz en población con Virus de Inmunodeficiencia Humana***Comparison between dolutegravir or efavirenz-based therapy in population with Human Immunodeficiency Virus***

Melissa Grande Vides*, Karen Erazo**

RESUMEN: En el año 2018 la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizó sus recomendaciones para el tratamiento en infecciones por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), estableciendo el régimen basado en dolutegravir como primera línea y el régimen basado en efavirenz como línea alternativa, posteriormente en el año 2019 Honduras introdujo dolutegravir para su uso en hombres y mujeres con métodos de planificación familiar. **Objetivo:** Comparar la efectividad entre dolutegravir y efavirenz para lograr la supresión viral en población con infección por VIH en el Servicio de Atención Integral del Hospital Mario Catarino Rivas (SAI-HMCR) en el período 2017-2020. **Pacientes y métodos:** Estudio observacional retrospectivo, que se realizó en el SAI-HMCR en Honduras. Se estudió la población mayor de 18 años con diagnóstico nuevo de VIH que inició tratamiento antirretroviral (TAR) con base en dolutegravir en el período 2019-2020, y se comparó con los que iniciaron TAR con base en efavirenz en el período 2017-2018. **Resultados:** La mediana (rango intercuartil) de carga viral basal fue de 8,658 copias/ml (1,036-27,710) en el grupo con efavirenz y 44,303 copias/ml (2,040-115,240) en el grupo con dolutegravir; la carga viral a las 24 semanas de terapia fue de 0 copias/ml (0-139) y 40 copias/ml (40-90) respectivamente. **Conclusiones:** La terapia basada en dolutegravir es superior a la terapia basada en efavirenz para lograr la supresión viral y aumentar el conteo de linfocitos T CD4.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores de integrasa, terapia antirretroviral altamente activa, VIH.

ABSTRACT: In 2018, the World Health Organization (WHO) updated its recommendations for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infections, establishing the regimen based on dolutegravir as the first line and the regimen based on efavirenz as an alternative line, later in 2019 Honduras introduced dolutegravir for its use in men, and women with family planning methods. **Objective:** The main objective of the study is to compare the effectiveness of dolutegravir and efavirenz in achieving viral suppression in the population infected with HIV attended at the Comprehensive Care Service of the Mario Catarino Rivas Hospital (CCS-HMCR) during the period 2017-2020. **Population and methods:** Retrospective observational study, which has been carried out in the

*Triage COVID-19 INFOP, Honduras. <https://orcid.org/0000-0001-9478-3736>. melissa.grande.vides@gmail.com

**Hospital Nacional Mario Catarino Rivas SAI, Honduras. <https://orcid.org/0000-0001-9136-2434>. karen.erazo@unah.edu.hn

Recibido: 13 de febrero del 2022 Aprobado: 20 de diciembre del 2022

CCS-HMCR in Honduras. The population over 18 years of age with a new HIV diagnosis who started antiretroviral therapy (ART) based on dolutegravir in the period 2019-2020 was studied, and compared with those who started ART based on efavirenz in the period 2017-2018. **Results:** Median baseline viral load (interquartile range) was 8,658 copies/ml (1,036-27,710) in the efavirenz group and 44,303 copies/ml (2,040-115,240) in the dolutegravir group; viral load at 24 weeks of therapy was 0 copies/ml (0-139) and 40 copies/ml (40-90) respectively. **Conclusions:** Dolutegravir-based therapy is superior to efavirenz-based therapy achieving viral suppression and increasing CD4 T-lymphocyte count.

KEY WORDS: Integrase inhibitors, antiretroviral therapy highly active, HIV

INTRODUCCIÓN: Los casos de infección por VIH en Latinoamérica han aumentado en 21% durante la última década, con un aumento del 19% en Honduras.⁽¹⁾ Actualmente 25000 personas viven con VIH en el país, de los cuales 48% reciben TAR y 42% lograron supresión viral.⁽²⁾ En el año 2018 la OMS actualizó sus guías para el uso de tratamiento antirretroviral, recomendando el uso de terapia basada en dolutegravir (DTG) como primera línea en personas con VIH que inician TAR, y dejando la terapia basada en efavirenz (EFV) como opción terapéutica para mujeres con potencial de fecundidad.⁽³⁾

Dolutegravir es un inhibidor de integrasa (INSTI, integrase strand transfer inhibitor) de segunda generación que se administra una vez al día. La enzima integrasa se encarga de exponer el grupo hidroxilo 3' del ADN viral y el grupo fosfato 5' del ADN celular para unir ambos ADN y lograr la integración viral; de forma que los INSTI se unen al sitio activo de la enzima integrasa y bloquean su función.⁽⁴⁾

Existen múltiples ventajas para el uso de DTG, la principal de ellas es su superioridad sobre el tratamiento de primera línea previo (efavirenz) para lograr la supresión viral a las 48, 96 y 144 semanas de terapia. Así mismo, la recuperación inmunológica (basada en el conteo de linfocitos CD4) es mayor en las personas tratadas con DTG que en las que usaron EFV.⁽⁵⁾ El estudio SINGLE, con 833 participantes, demostró la superioridad del DTG sobre EFV para lograr la supresión viral a la semana 48, que se mantuvo hasta la semana 144 de tratamiento.⁽⁶⁾ Otro estudio, SPRING-1 con 101 participantes obtuvo el mismo resultado continuando seguimiento hasta la semana 96 de tratamiento.⁽⁷⁾

La lista de efectos adversos de EFV es encabezada por síntomas neuropsiquiátricos que incluyen: mareo, insomnio, depresión y suicidio;⁽⁸⁾ y se enfrentan a un perfil de efectos adversos menos severo del DTG: insomnio, aumento de peso y defectos del tubo neural durante la concepción.⁽⁹⁻¹⁰⁾ Esta diferencia del carácter y manejo de efectos adversos

de ambas drogas inclina la decisión clínica hacia la terapia basada en DTG; que además se ve respaldada por una menor frecuencia de dichos efectos comparada con EFV.⁽⁶⁾

DTG ha demostrado ser superior a sus predecesores de primera generación al tener una menor incidencia de mutaciones de resistencia y fallo virológico.⁽¹¹⁾ En el estudio SPRING-2 la terapia basada en DTG no fue inferior al raltegravir (RAL) para lograr supresión viral, con efectos adversos similares y el beneficio de tener menor fallo virológico y mutaciones resistentes.⁽¹²⁾

En 2019 la Secretaría de Salud de Honduras comenzó a utilizar terapia basada en DTG para todos los hombres con infección VIH, y mujeres con infección VIH que usaban métodos de planificación.⁽¹³⁾ El objetivo de este estudio es comparar la efectividad entre terapia basada en dolutegravir o efavirenz para la supresión viral, restauración inmunológica y apego al tratamiento en población con infección por VIH atendida en el SAI del Hospital Mario Catarino Rivas durante el período 2017-2020.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio tipo cuantitativo, con diseño observacional retrospectivo, realizado en el Servicio de Atención Integral del Hospital Nacional Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula Honduras. Este estudio no recibió patrocinio externo. La población estudiada fueron los hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de infección por VIH que iniciaron terapia basada en dolutegravir o terapia basada en efavirenz; la información se obtuvo de forma secundaria a través de expedientes.

El grupo que inició terapia basada en efavirenz se seleccionó del período de tiempo 2017-2018 previo a la implementación de dolutegravir, y el grupo que inició terapia basada en dolutegravir se seleccionó del período 2019- 2020. Se tomó la información durante el primer año de seguimiento después de iniciar antirretrovirales. La recolección de los datos se realizó durante el primer semestre del año 2021.

Los criterios de inclusión fueron: sexo hombre con o sin uso de métodos de planificación familiar, sexo mujer que usara método de planificación familiar, edad mayor de 18 años, diagnóstico nuevo de infección por VIH, sin uso previo de terapia antirretroviral.

Se excluyeron los casos en los que se diagnosticó infección VIH por enfermedad que requiriera hospitalización, y los que realizaron traslado de centro de atención durante el primer año de seguimiento. Se realizó muestreo no probabilístico por cuotas, cuidando que ambos grupos fueran equitativos en las características: grupos de riesgo, coinfección virus hepatitis C, tuberculosis, sexo, edad, carga viral y grado de inmuno-supresión.

Se seleccionaron 60 pacientes potencialmente elegibles, de los cuales se excluyeron 33 debido a falta de seguimiento. Se seleccionaron 27 pacientes, que fueron incluidos en el estudio: 14 personas que iniciaron TAR basada en efavirenz (EFV) con 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs), y 13 personas que iniciaron TAR basada en dolutegravir (DTG) con 2 ITIANs.

La variable principal a medir fue la reducción de carga viral, tomada en la primera cita previo al inicio de TAR, y posteriormente a la semana 24 y 48 de seguimiento. El conteo de linfocitos T CD4 se tomó de la primera cita previo al inicio de TAR, y luego al mes 24 y 48 de seguimiento. Se midió la cantidad de citas perdidas y número de abandonos durante el seguimiento.

También se midió la cantidad de casos con fracaso virológico para el TAR asignado inicialmente; estos se subclasificaron según causa: por farmacoresistencia (no alcanzar carga viral deseada), farmacotoxicidad (aparición de efectos secundarios) o incumplimiento de dosis de TAR. La carga viral y conteo de CD4 se obtuvo del consolidado de estudios laboratoriales de cada paciente. Las citas perdidas y abandonos se obtuvieron de la agenda de citas de los pacientes, y hoja de seguimiento de TAR en el expediente de cada paciente. La resistencia a ARV se obtuvo de los diagnósticos consignados en las citas del expediente del paciente.

Se definió carga viral como concentración del virus en plasma medido en copias de ARN viral por ml de sangre (copias/ml). El conteo de linfocitos T CD4 se definió como la cantidad de linfocitos CD4 por microlitro de sangre (CD4/ μ l). La cantidad de dosis perdidas se midió como la cantidad de días de tratamiento perdidos o abandonados. Abandono se definió de acuerdo al manual nacional de atención integral al adulto y adolescente con VIH, como el retiro de la medicación por un período de 3 meses o 90 días después de la fecha de la última cita para recoger medicamentos. Fracaso virológico se definió de acuerdo a las guías para el manejo de enfermedad por VIH de la OMS como dos mediciones consecutivas de carga viral >1000 copias/ml después del inicio de terapia antirretroviral.

Se creó una base de datos en el programa SPSS Statistics V26.0 para ingresar los datos y realizar el análisis estadístico posterior. Se realizó análisis estadístico univariado clasificando los grupos según intención de tratar y se calcularon medidas de tendencia central para las variables: carga viral, conteo de linfocitos CD4, citas perdidas y dosis perdidas. Se utilizaron medidas porcentuales para: carga viral, conteo de linfocitos CD4, abandonos, fracaso virológico y causas de fracaso virológico.

RESULTADOS: Las características sociodemográficas de los grupos estudiados se exponen en la tabla No. 1.

Tabla No. 1: Características sociodemográficas de pacientes con EFV+2 ITIANs vs. DTG+2 ITIANs.

Característica	Terapia basada en dolutegravir %(n) n= 13	Terapia basada en efavirenz %(n) n= 14
Sexo		
Hombre	61,5 (8)	52,9 (6)
Mujer	38,5 (5)	47,1 (8)
Edad (media ± DE)	43 ±11,8	37,7 ± 9,6
Estado civil		
Soltero	38,5 (5)	28,6 (4)
Casado/unión libre	61,5 (8)	71,4 (10)
Grupo de riesgo		
HSH	23,1 (3)	0 (0)
Drogas ilícitas	0 (0)	14,3 (2)

DE: desviación estándar. HSH: hombre teniendo sexo con hombre.
 Fuente: autoría propia

Para las coinfecciones, en ninguno de los grupos se presentó coinfección con virus hepatitis B/C. Se detectaron casos con tuberculosis en ambos grupos: 14,3% (2) en el grupo con EFV y 23,1% (3) en el grupo con DTG.

En cuanto a carga viral de inicio, la mediana y rango intercuartil basal del grupo con EFV (8,658 copias/ml; RIQ 1,036-27,710 copias/ml) fue menor que la del grupo con DTG (44,303 copias/ml; RIQ 2,040-115,240 copias/ml), con ambos grupos logrando carga viral indetectable a las 48 semanas de terapia. (Ver tabla No. 2).

Tabla No 2. Carga viral pacientes con EFV+2 ITIANs vs. DTG+2 ITIANs

TAR de inicio		Carga viral basal (copias/ml)	Carga viral 24 semanas (copias/ml)	Carga viral 48 semanas (copias/ml)
EFV+2	Mediana	8658	0	0
ITIANs	Percentiles 25	1036	0	0
	75	27710	139	0
DTG+2	Mediana	44303	40	0
ITIANs	Percentiles 25	2040	40	0
	75	115240	90	0

EFV: efavirenz, ITIANs: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, DTG: dolutegravir, TAR: terapia antirretroviral.
 Fuente: autoría propia.

Para el conteo de linfocitos T CD4, la mediana y rango intercuartil del grupo con EFV (115 cel/ μ l; RIQ 73-635 cel/ μ l) fue mayor que el grupo con DTG (109 cel/ μ l; RIQ 39-502 cel/ μ l), logrando 189 cel/ μ l y 209 cel/ μ l en el grupo con EFV y DTG respectivamente al cumplir 48 semanas de terapia. (Ver tabla No. 3).

Tabla No. 3: Conteo de linfocitos T CD4 en pacientes con EFV+2 ITIANs vs. DTG+2 ITIANs.

TAR de inicio		CD4 basal (cel/ μ l)	CD4 24 semanas (cel/ μ l)	CD4 48 semanas (cel/ μ l)
EFV+2 ITIANs	Mediana	115	217	189
	Percentiles	25	73	95
		75	635	559
DTG+2 ITIANs	Mediana	109	444	209
	Percentiles	25	39	140
		75	502	719

EFV: efavirenz, ITIANs: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, DTG: dolutegravir, TAR: terapia antirretroviral.
 Fuente: autoría propia.

La media de citas perdidas (desviación estándar) fue de 0,29 (0,73) días para el grupo con EFV y 0,15 (0,38) días para el grupo con DTG. Hubo un abandono (7,7%) en el grupo con DTG, mismo paciente que presentó fracaso virológico por farmacotoxicidad.

DISCUSIÓN: La combinación de dolutegravir más 2 ITIANs tuvo mayor eficacia que la combinación efavirenz más 2 ITIANs respaldando las recomendaciones indicadas en guías de uso internacional.⁽³⁾ Estos resultados son coincidentes con lo encontrado por el grupo de estudio NAMSAL ANRS 12313,⁽¹⁴⁾ donde se demostró que la terapia basada en dolutegravir tuvo mayor éxito para lograr cargas virales menores de 50 copias/ml así como en lograr mayor conteo de linfocitos T CD4. Si bien la mediana de carga viral basal del grupo tratado con dolutegravir fue cuatro veces mayor que la del grupo tratado con efavirenz, se lograron cargas virales menores en el grupo con dolutegravir a las 24 semanas de seguimiento, manteniendo carga viral indetectable a las 48 semanas en ambos grupos. Así mismo se observó superioridad en la recuperación inmunológica en la terapia basada en dolutegravir, que teniendo conteo basal de linfocitos T CD4 más bajo, logró cifras mayores a las semanas 24 y 48 en comparación con el grupo con efavirenz. Estos resultados son consistentes con los publicados en los estudios SINGLE y SPRING-1, que encontró superioridad de la terapia basada en dolutegravir comparada con efavirenz para llegar a carga viral menor de 50 copias/mL, menor tiempo para supresión viral y mayor aumento de linfocitos T CD4.^(7,15)

La cantidad de citas perdidas fue menor en grupo tratado con dolutegravir. Si bien no se reportaron casos de farmacotoxicidad en el grupo tratado con efavirenz, se reportó un caso de farmacotoxicidad en el grupo tratado con dolutegravir: dicho paciente presentó nefrotoxicidad con una tasa de filtrado glomerular de 37ml/min/1.73m², dos semanas después de iniciar TAR, por lo que se suspendió y se cambió a otra pauta terapéutica; eventualmente ese mismo paciente abandonó el tratamiento con la segunda pauta instaurada. Dicho caso de nefrotoxicidad no se atribuiría al dolutegravir; se ha identificado que inhibe el transportador orgánico de cationes 2 (OCT2) en los túbulos proximales del riñón, bloqueando la secreción de creatinina y aumentando sus niveles discretamente en las primeras 2 semanas de TAR sin afectar realmente la función glomerular.⁽¹⁶⁾ En cambio las combinaciones que contienen tenofovir pueden producir nefrotoxicidad, a lo que se atribuye el caso descrito.⁽¹⁷⁾ No se reportaron otros casos de farmacotoxicidad, o farmacorresistencia.

Este estudio tiene limitaciones. La primera, el tamaño de la muestra recolectada es pequeño, limitando la significancia estadística de los resultados. Segunda, para lograr una distribución similar de mujeres en ambos grupos, y debido a los requerimientos reproductivos para iniciar TAR basada en dolutegravir, la edad media de ambos grupos difirió; con edad más joven en el grupo tratado con efavirenz. Tercero, hubo diferencias en la carga viral basal de ambos grupos. Los resultados encontrados en este estudio coinciden con la evidencia previa, apoyando el uso de inhibidores de integrasa como primera línea de TAR a pacientes que cumplan los requisitos para usarla.

Se concluye que la terapia antirretroviral basada en dolutegravir es superior a la terapia basada en efavirenz para lograr la supresión viral y lograr la restauración inmunológica medida mediante conteo de linfocitos T CD4.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de interés con ninguna organización o institución. Los gastos corrieron por parte de los investigadores únicamente, la investigación fue voluntaria, sin fines de lucro y sin financiamiento público o privado que pueda influenciar los resultados a desviarse de la realidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Presentación: epidemia del VIH y respuesta en América Latina y el Caribe [Internet] Washington D.C.: OPS; 2019. [Consultado 26 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/presentacion-epidemia-vih-respuesta-america-latina-caribe>
2. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Country factsheets: Honduras 2019 [Internet] Ginebra: ONUSIDA; 2019. [Consultado 26 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/honduras>
3. Organización Mundial de la Salud. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV [Internet] Washington D.C.: OMS; 2018. [Consultado 27 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>
4. Shah BM, Schafer JJ, DeSimone Jr JA. Dolutegravir: a new integrase strand transfer inhibitor for the treatment of HIV. *Pharmacotherapy* [Internet] 2014 [Consultado 26 Feb 2021];34(5):506-20. Disponible en: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.1386> DOI: 10.1002/phar.1386
5. Rutherford GW, Horvath H. Dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus efavirenz plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial antiretroviral therapy for people with HIV: A systematic review. *PLoS One* [Internet] 2016 [Consultado 26 Feb 2021];11(10): e0162775. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5063380/> DOI: 10.371/journal.pone.0162775
6. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong- Josses MA, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet] 2015 [Consultado 27 Feb 2021];70(5):515-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4645960/> DOI: 10.1097/QAI.0000000000000790
7. Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral- naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose- ranging, randomised,

- phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* [Internet] 2012 [Consultado 27 Feb 2021]; 12(2):111-8. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70290-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70290-0/fulltext)
DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70290-0
8. Ford N, Shubber Z, Pozniak A, Vitoria M, Doherty M, Kirby C, et al. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta- Analysis of Randomized Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet] 2015 [Consultado 27 Feb 2021];69(4):422-9. Disponible en: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2015/08010/Comparative_Safety_and_Neuropsychiatric_Adverse.5.aspx
DOI: 10.1097/QAI.0000000000000606.
9. World Health Organization. Statement on DTG [Internet] 2018 [Consultado 27 Feb 2021]. Washington D.C.: OMS; 2018
Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf
10. Hill AM, Mitchell N, Hughes S, Pozniak AL. Risks of cardiovascular or central nervous system adverse events and immune reconstitution inflammatory syndrome, for dolutegravir versus other antiretrovirals: meta-analysis of randomized trials. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet] 2018 [Consultado 28 Feb 2021];13:102-11. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hivandaids/Abstract/2018/03000/Risks_of_cardiovascular_or_central_nervous_system.3.aspx
DOI: 10.1097/COH.0000000000000445.
11. Brooks KM, Sherman EM, Egelund EM, Brotherton A, Durham S, Badowski ME, et al. Integrase Inhibitors: After 10 Years of Experience, Is the Best Yet to Come?. *Pharmacotherapy* [Internet] 2019 [Consultado 26 Feb 2021]; 39(5):576-598. Disponible en: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.2246> DOI: 10.1002/phar.2246
12. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* [Internet] 2013 [Consultado 27 Feb 2021];381(9868):735-43. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61853-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61853-4/fulltext) DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61853-4.
13. Retes EH. VIH-Sida: La epidemia olvidada de Honduras. *INNOVARE* [Internet] 2020 [Consultado 26 Feb 2021];9(1):60-61.

Disponible en: <https://www.camjol.info/index.php/INNOVARE/article/view/9665/11046#:~:text=Lac%20epidemia%20en%20Honduras%20est%C3%A1,muertes%20a%20causa%20d%20el%20Sida>
DOI: 10.5377/innovare.v9i1.9665.

14. NAMSAL ANRS 12313 Study Group; Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, et al. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med* [Internet] Ago 2019 [Consultado 22 Mar 2023];29;381(9):816-826.

Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1904340?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
DOI: 10.1056/NEJMoa1904340

15. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Diuculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir Plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Eng J Med* [Internet] 2013 [Consultado 11 Jul 2021];369:1807-1818.

Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1215541>
DOI: 10.1056/NEJMoa1215541.

16. Milburn J, Jones R, Levy JB. Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrol Dial Transplant* [Internet] 2017 [Consultado 11 Jul 2021];32(3): 434–439.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837523/>
DOI: 10.1093/ndt/gfw064

17. Aydin E, Aydin FY, Demir Y, Yildirim Y, Celen MK. Evaluation of kidney function test in HIV-positive patients receiving combined antiretroviral therapy. *Int J Clin Pract* [Internet] 2021 [Consultado 11 Jul 2021];e14542.

Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ijcp.14542>
DOI: 10.1111/ijcp.14542.