

Manejo del Fallo y situación de la resistencia a dolutegravir

Juan Luis Mosqueda Gómez



Simposio Regional

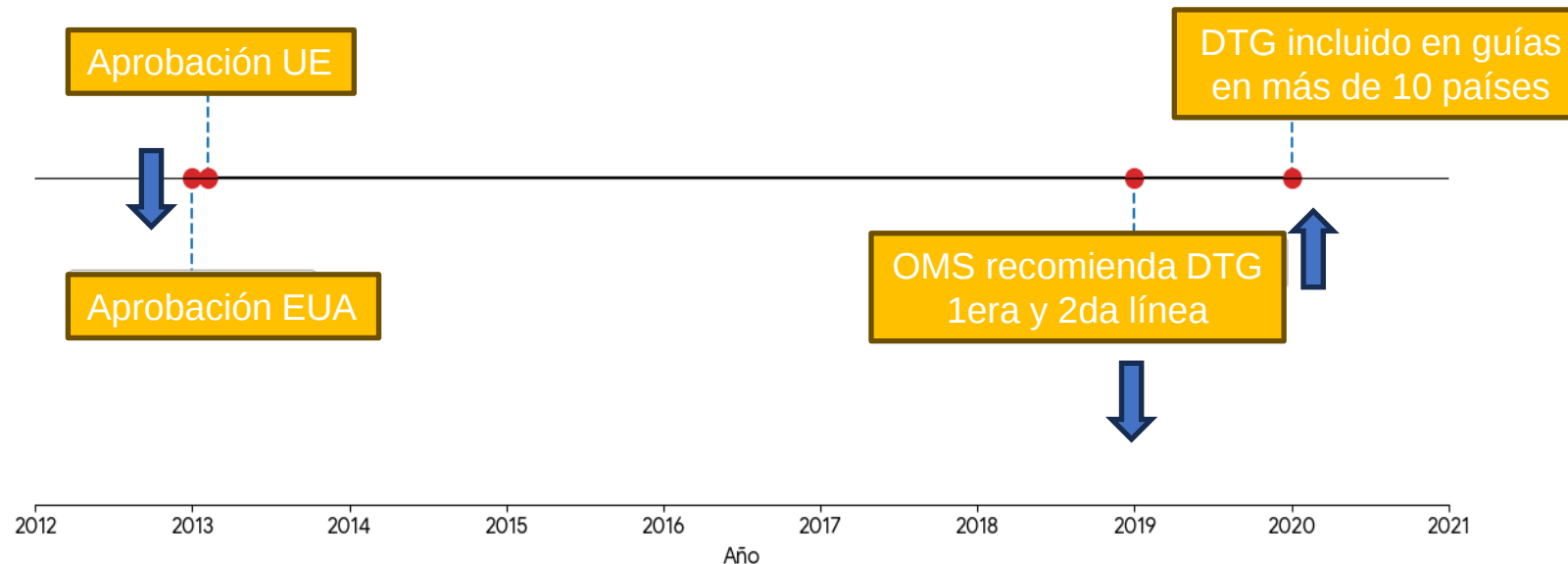
Comunidad y ciencia unidas para la eliminación de la epidemia de **VIH** en América Latina

Antecedentes

- En la última década, el acceso al TAR ha salvado la vida de decenas de millones de personas que viven con el VIH/SIDA.
- A fines de diciembre de 2024, **31.6 millones de personas tenían acceso TAR** (7.7 millones en 2010), lejos de la **meta de 34 millones para 2025**.
- El aumento en el uso de medicamentos **se acompaña de la aparición de resistencia** cuyos niveles han aumentado de forma constante en los últimos años.

Antecedentes

- Se estima que a finales de 2024 habían **más de 25 millones de PVIH en tratamiento con DTG** (93% de PVIH en TAR en países de bajos y medianos ingresos).
- Datos observacionales y de encuestas nacionales indican que la **resistencia al DTG superan los niveles observados en ensayos clínicos**.



Situación de la **Resistencia a DTG**

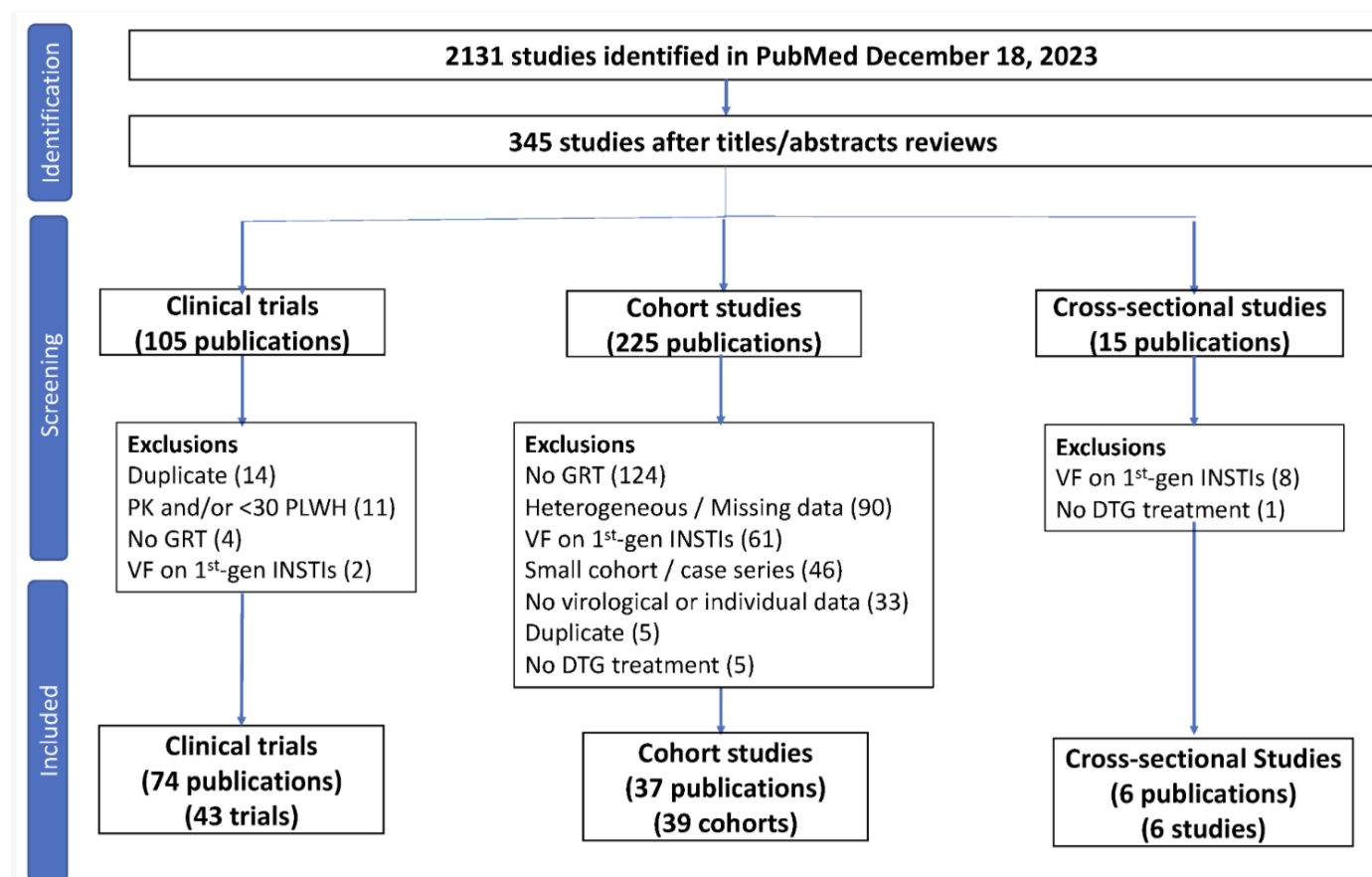
Prevalencia de la resistencia a DTG en PVIH

Open Access Review

Prevalence of Emergent Dolutegravir Resistance Mutations in People Living with HIV: A Rapid Scoping Review

by Carolyn Chu¹ ✉, Kaiming Tao², Vinie Kouamou³ ✉ , Ava Avalos⁴ , Jake Scott² ✉ , Philip M. Grant², Soo-Yon Rhee² ✉, Suzanne M. McCluskey⁵ ✉, Michael R. Jordan^{6,7}, Rebecca L. Morgan⁸ and Robert W. Shafer^{2,*} ✉ 

Abbreviations: PK—pharmacokinetic study; PLWH—people living with HIV; GRT—genotypic resistance testing; VF—virological failure; 1st-gen INSTI—previous VF on a 1st-generation integrase strand transfer inhibitor (raltegravir or elvitegravir).



Resumen de la evidencia disponible de DRM a DTG por escenario clínico

Historia TAR	Carga viral previa a DTG	TAR con DTG	Ensayos clínicos (# estudios)	Ensayos clínicos (# PVIH)	Estudios de cohorte (# estudios)	Estudios de cohorte (# PVIH)	Estudios transversales (# estudios)	Estudios transversales (# PVIH)
Naïve	Virémica	DTG + 2 ITIN	16	4,585	7	2,698	1	113
Naïve	Virémica	DTG + 3TC	4	1,075	3	581	0	0
Con experiencia	Virémica	DTG + 2 ITIN	6	1,428	5	3,630	4	218
Con experiencia	Suprimida	DTG + 2 ITIN	3	877	3	2,204	0	0
Con experiencia	Suprimida	DTG + 2º ARV	10	1,894	18	5,930	0	0
Con experiencia	Suprimida	Monoterapia DTG	4	276	3	123	0	0
Total			43	10,135	39	15,166	5	331

Abreviaturas: DRM: mutaciones asociadas a resistencia; TAR: Tratamiento antirretroviral.

Fallo y DRM a DTG + ITRAN en PVIH naïve

Ensayo	Población	Régimen con DTG	# PVIH	# (%) con FV	# (%) con PGR	# (%) con DRM-INSTI
SPRING-1 (2012–2013)	Adultos; sin DRMs	DTG + 2 ITRAN	51	2 (3.9%)	0 (0%)	0 (0%)
SPRING-2 (2013)	Adultos; sin DRMs	DTG + 2 ITRAN	411	22 (5.4%)	22 (5.4%)	0 (0%)
SINGLE (2013)	Adultos; sin DRMs	DTG + ABC/3TC	414	43 (10.4%)	39 (9.4%)	0 (0%)
FLAMINGO (2014)	Adultos; sin DRMs	DTG + 2 ITRAN	242	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0 (0%)
ARIA (2017)	Mujeres adultas; sin DRMs	DTG + ABC/3TC	248	16 (6.5%)	7 (2.4%)	0 (0%)
ADVANCE (2019–2020)	Adultos/Adolescentes	DTG + TXF/FTC	702	25 (3.6%)	28 (4.0%)	0 (0%)
NAMSAL (2019–2020)	Adultos	DTG + TDF/FTC	310	8 (2.6%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
GS-US-3801490 (2017–2019)	Adultos	DTG + TAF/FTC	325	9 (2.8%)	6 (1.8%)	0 (0%)
GS-US-3801489 (2017–2019)	Adultos; sin DRMs	DTG + ABC/3TC	315	7 (2.2%)	5 (1.6%)	0 (0%)
SYMTIRI (2022)	Adultos	DTG + ABC/3TC	155	6 (3.9%)	No reportado	0 (0%)
	Adultos sin mutaciones					
GEMINI-1/GEMINI-2 (2019–2022)	mayores conocidas	DTG + TDF/FTC	717	14 (2.0%)	7 (1.0%)	0 (0%)
IMPACT 2010/VESTED (2021–2023)	Mujeres embarazadas (14–28 semanas)	DTG + TXF/FTC	405	20 (4.9%)	15 (3.7%)	1 (0.2%)
	Adultos con VIH primario (1 con M184VI)	DTG + TDF/FTC	49	3 (6.1%)	No reportado	0 (0%)
OPTIPRIM2 (2022)	Adultos con infección por VHB	DTG + TDF/FTC	122	7 (5.7%)	6 (4.9%)	0 (0%)
ALLIANCE (2023)	Adultos; terapia anti-TB ≤8 semanas	DTG BID + 2 ITRAN	69	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0 (0%)
INSPIRING (2020)	Adultos; terapia anti-TB ≤12 semanas	DTG BID + TDF/3TC	49	3 (6.1%)	6 (6.1%)	0 (0%)
RADIANT-TB (2023)						

Fallo y DRM a DTG+3TC en estudios de PVIH naïve a TAR

Ensayo	Población	Régimen con DTG	# PVIH	Semana	# (%) con FV	# (%) con PGR	# (%) con DRM-INSTI
GEMINI-1/GEMINI-2 (2019–2022)	VL ≤ 500,000; sin mutaciones mayores de resistencia	DTG/3TC	716	96	22 (3.1%)	10 (1.4%)	0 (0%)
ACTG A5353 (2018–2019)	VL ≤ 500,000; sin mutaciones mayores de resistencia	DTG/3TC	120	48	6 (5.0%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)
STAT (2021–2023)	Personas recién diagnosticadas	DTG/3TC	131	48	19 (14.5%)	2 (1.5%)	0 (0%)
DOLAVI (2022)	Personas recién diagnosticadas	DTG/3TC	88	48	12 (13.7%)	1 (1.1%)	0 (0%)

FV y DRM en PVIH experimentados con Supresión Viroológica

Ensayo	Población	Régimen con DTG	# PVIH	Semanas	# (%) con FV	# (%) con PGR	# (%) con DRM-INSTI
NEAT022 (2017, 2019)	<50 copias/mL ≥6 meses en esquema con IP potenciado; sin antecedente de FV o mutaciones ITIN	DTG + 2 ITRAN	205	96	5 (2.4%)	3 (1.5%)	0 (0%)
STRIIVING (2017)	<50 copias/mL ≥6 meses en esquema con INNRTI, IP potenciado o INSTI 1 ^a gen; sin antecedente de FV	DTG + ABC/3TC	275	48	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2SD (2023)	<50 copias/mL ≥3 meses en un esquema de segunda línea con IP potenciado	DTG + 2 ITRAN	397	48	20 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)

Abreviaturas: DRM: Mutaciones asociadas a Resistencia; FV: Fallo viral; PGR: Prueba Genotípica de Resistencia; PVIH: Persona con VIH. SV: Supresión virológica.

FV y DRM en PVIH experimentados con SV

Ensayo	Regiones	Población	Régimen con DTG	# PVIH	Semana	# (%) con FV	# (%) con PGR	# (%) con DRM-INSTI
TANGO (2020, 2022)	Europa, Norteamérica, Asia, Oceanía	<50 copias/mL ≥6 meses en esquema con TAF; 78% en INSTI; sin antecedente de FV o DRMs	DTG/3TC	369	144	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)
SALSA (2023)	Europa, Norteamérica, Sudamérica, Asia, África	<50 copias/mL ≥6 meses; 40% en INSTI; sin antecedente de FV o DRMs	DTG/3TC	246	48	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)
DOLAM – Fase B (2021)	España	<50 copias/mL ≥12 meses; 47% en INSTI; sin antecedente de FV o DRMs	DTG/3TC	131	48	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0 (0%)
LAMIDOL (2019)	Francia	<50 copias/mL ≥24 meses; 21% en INSTI; sin antecedente de FV o DRMs	DTG/3TC	104	48	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0%)
ASPIRE (2018)	Estados Unidos	<50 copias/mL ≥6 meses; 37% en INSTI; sin antecedente de FV o DRMs	DTG/3TC	44	24	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0%)
ART-PRO (2020–2022)	España	<50 copias/mL ≥12 meses; 21 con antecedente M184VI; ensayo piloto	DTG/3TC	41	48	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
SIMPL’HIV (2020)	Suiza	<50 copias/mL ≥6 meses; 63% en INSTI; sin antecedente de FV o DRMs	DTG/FTC	93	48	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0%)
SWORD-1 y 2 (2018–2020)	Europa, Norteamérica, Asia, Oceanía	<50 copias/mL ≥6 meses; 20% en INSTI; sin antecedente de FV o DRMs	DTG/RPV	513	144	14 (2.7%)	7 (1.4%)	0 (0%)
DUALIS (2020)	Alemania	<50 copias/mL ≥6 meses con DRV potenciado + 2 ITIN; sin DRM a DTG o DRV	DTG/DRV/r	131	48	5 (3.8%)	No reportado	0 (0%)
SMILE (2023)	Uganda, Sudáfrica, Tailandia, Europa, Latinoamérica	Niños/adolescentes infectados perinatalmente; <50 copias/mL ≥12 meses; sin DRM a DTG o DRV	DTG/DRV/r	158	48	8 (5.1%)	6 (3.8%)	0 (0%)

Abreviaturas: DRM: Mutaciones asociadas a Resistencia; FV: Fallo viral; PGR: Prueba Genotípica de Resistencia; PVIH: Persona con VIH.

Chu C, Tao K, Kouamou V, et al. Prevalence of Emergent Dolutegravir Resistance Mutations in People Living with HIV: A Rapid Scoping Review. *Viruses*. 2024;16(3):399. Published 2024 Mar 4. doi:10.3390/v16030399

FV y DRM en PVIH experimentados con SV

Ensayo	Regiones	Población	TAR	# PVIH	Semanas	# (%) con FV	# (%) con PGR	# (%) con DRM-INSTI
DOMONO (2017, 2018, 2019)	Países Bajos	VL <50 por ≥6 meses; ARN VIH-1 zenit <10 ⁵ copias/mL; nadir CD4 >200 células/mm ³ ; 15% con experiencia en INSTI; sin antecedente de FV	DTG	99	48	10 (10.1%)	8 (8.1%)	4 (4.1%)
DOLAM (2018)	España	VL <50 por ≥12 meses; nadir CD4 >200 células/mm ³ ; 17% con experiencia en INSTI; sin antecedente de FV en régimen con INSTI	DTG	31	24	2 (6.5%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
EARLY SIMPLIFIED (2019, 2023)	Suiza	VL <50 por ≥12 meses; inicio ART dentro de 6 meses de infección; 60% con experiencia en INSTI; sin antecedente de FV	DTG	68	96	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
MONCAY (2019)	Francia	VL <50 por ≥12 meses y en DTG/ABC/3TC por ≥1 mes; nadir CD4 >100 células/mm ³ ; sin antecedente de FV en un régimen con INSTI	DTG	78	48	7 (9.0%)	7 (9.0%)	2 (2.6%)

Abreviaturas: DRM: Mutaciones asociadas a Resistencia; FV: Fallo viral; PGR: Prueba Genotípica de Resistencia; PVIH: Persona con VIH.

Mediana de la prevalencia de proporciones (FV-DRM) por escenario clínico.

Escenario clínico	Antecedente de TAR	Carga viral previa a DTG	TAR con DTG	# Ensayos clínicos	Mediana # participantes (RIC)	Mediana % FV (RIC)	Mediana % PGR (RIC)	Mediana % DRM-INSTI (RIC)
1	Naïve	Virémico	DTG + 2 ITRAN	16	279 (106–410)	4.4 (2.8–6.1)	2.7 (1.0–5.0)	0 (0–0)
2	Naïve	Virémico	DTG + 3TC	4	126 (96–570)	9.4 (3.6–14.3)	1.5 (1.2–2.9)	0 (0–0.6)
3	Con experiencia	Virémico	DTG + 2 ITRAN	6	217 (183–323)	12.7 (5.3–18.2)	6.6 (3.3–17.4)	1.5 (0.5–3.6)
4	Con experiencia	Suprimido	DTG + 2 ITRAN	3	275 (205–397)	2.4 (0–5.0)	0 (0–1.5)	0 (0–0)
5	Con experiencia	Suprimido	DTG + 2º ARV	10	131 (81–277)	1.7 (0.4–3.0)	1.1 (0–2.3)	0 (0–0)
6	Con experiencia	Suprimido	Monoterapia con DTG	4	73 (40–93)	7.8 (1.6–9.8)	7.3 (1.6–8.8)	3.4 (0.7–5.9)

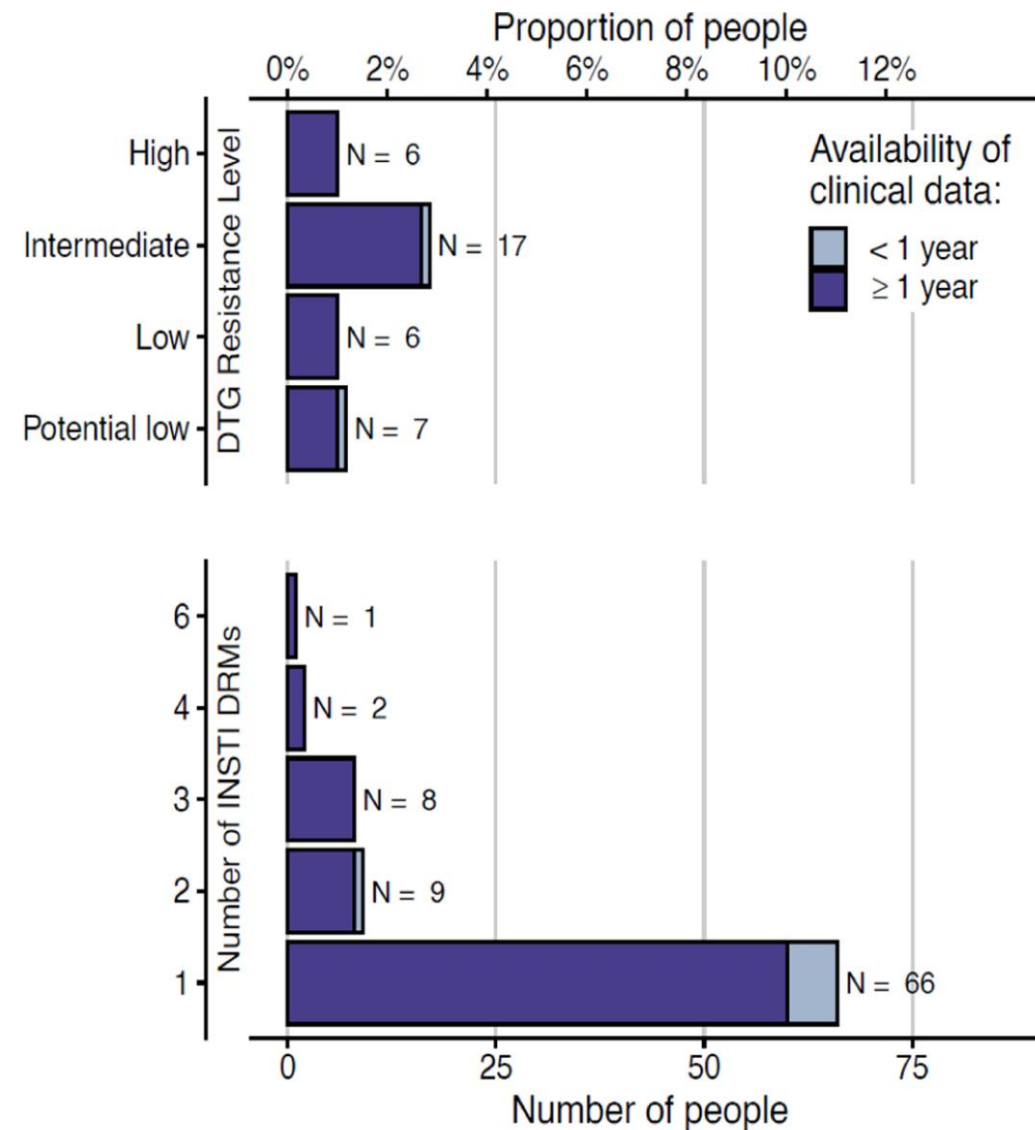
Abreviaturas:
3TC: lamivudina; TAR: terapia antirretroviral; ARV: antirretroviral; DTG: dolutegravir; DRM: mutaciones asociadas a resistencia; PGR: prueba genotípica de resistencia; INSTI: inhibidor de la integrasa; RIC: rango intercuartílico; ITIN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido; FV: fracaso virológico.

Prevalencia de la resistencia a DTG en PVIH

HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: a collaborative cohort analysis

[Tom Loosli, MSc^{a,b}](#) · [Stefanie Hossmann, MSc^c](#) · [Suzanne M Ingle, PhD^d](#) · [Hajra Okhai, PhD^e](#) · [Katharina Kusejko, PhD^{a,b}](#) · [Johannes Mouton, MD^f](#) · et al. [Show more](#)

- Datos de resistencia a inhibidores de integrasa (INSTI) provenientes de tres grandes redes de cohortes: la **ART Cohort Collaboration**, los **International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA)** de África Austral, y la **UK Collaborative HIV Cohort**.
- Incluyó **599 personas** que contaban con **prueba genotípica de resistencia** mientras recibían terapia antirretroviral **basada en dolutegravir (DTG)** entre **2013 y 2022**.
- **32.2% (N=193)** había recibido previamente **inhibidores de integrasa de primera generación**
- **(11.7%)** estaban en **terapia dual con DTG**, y (3%) monoterapia con DTG



Vigilancia apoyada a través de PEPFAR

- Datos de resistencia en personas bajo tratamiento con DTG y viremia detectable.
- 3.9% Uganda
- 19.6 Mozambique

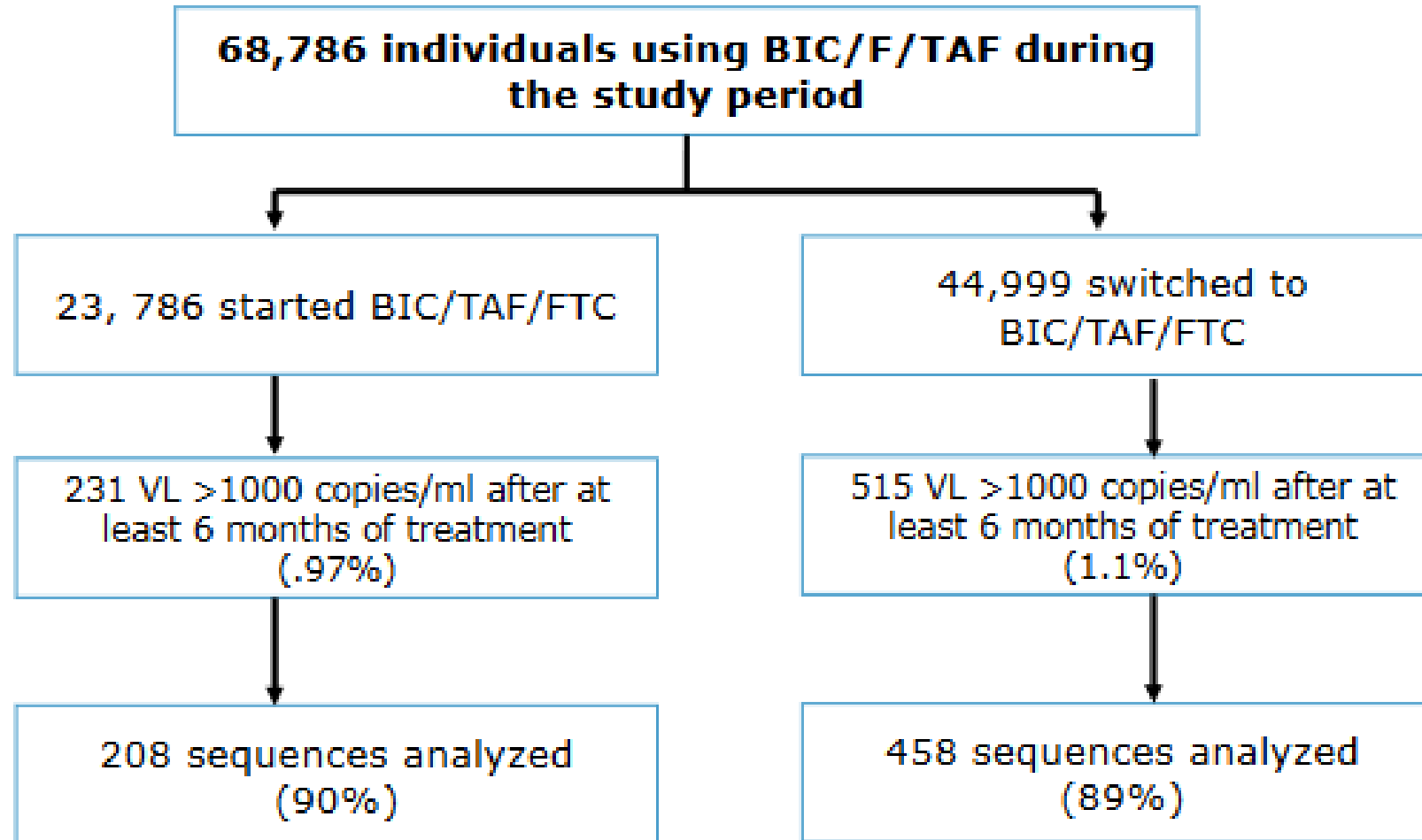
Table 4. HIV drug resistance to DTG among adults receiving DTG-based ART in PEPFAR-supported surveys, 2020–2022

Country	Method	Sample size genotyped	Inclusion criteria	Year of sample collection	Prevalence of DTG resistance
Uganda	Laboratory-based	457 (255 amplified)	• At least nine months on a DTG-based regimen • Dried blood spots or plasma test with viral load ≥ 1000 copies/mL • ≥ 15 years of age	2021–2022	3.9% ^a
Ukraine	Laboratory-based	366 (315 amplified)	• At least nine months on a DTG-based regimen • Plasma viral load ≥ 1000 copies/mL • > 18 years of age	2020–2021	6.6% ^a
Mozambique	Clinic-based	193 (183 amplified)	• Treatment-experienced people transitioned to TLD experienced persistent failure to suppress viral load (viral load > 1000 copies/mL) • > 18 years of age	2021–2022	19.6%
Malawi	Clinic-based	213 (212 amplified)	• At least nine months on a DTG-based regimen • Viral load ≥ 1000 copies/mL • ≥ 15 years of age	2020–2021	8.6% ^a

At the time of protocol development, the transition to TLD roll-out was just beginning in Ukraine; however, 53.8% of the specimens successfully sequenced were from people receiving a DTG-based regimen. HIV resistance to DTG was defined as low, intermediate or high-level drug resistance using the Stanford HIV drug resistance database. Prevalence accounts for specimens with drug resistance-associated mutations to DTG, divided by the denominator of all samples successfully amplified.

^a Weighted analysis. In the case of Uganda, the weighted analysis was conducted by adjusting for genotyping failure using a propensity score model.

Resistencia a BIC en México



Resistencia a BIC en México

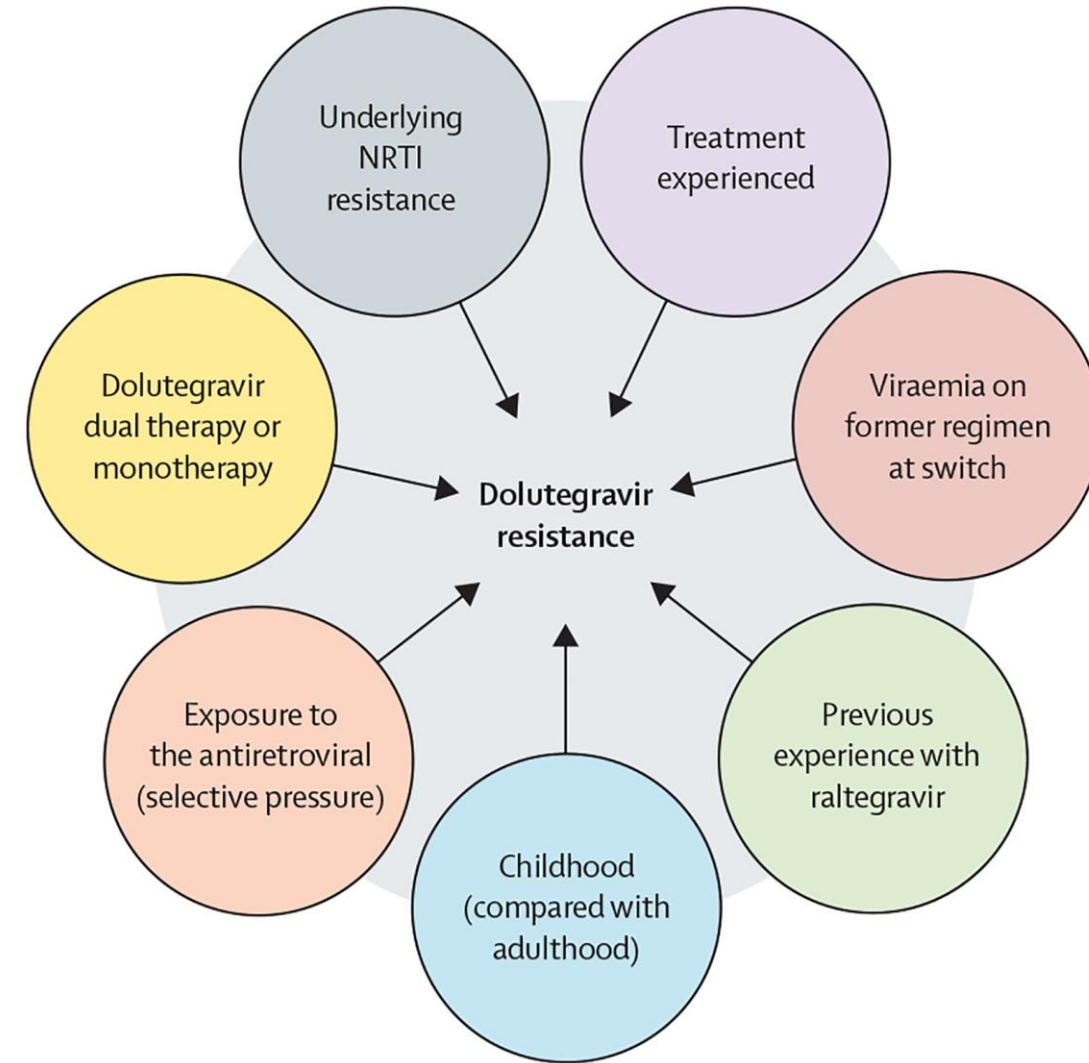
Resistencia a cualquier INSTI, se observó en 4 (1.9%) de los que iniciaron esquema con bictegravir y en 5 (1.1%) de los que se les realizó switch a esquema con bictegravir.

Las mutaciones observadas en los que iniciaron tratamiento fueron: E138AKT (0.5%), Y143CHRS(0.5%), S230R (0.2%), y R263 (0.5%). Entre los de switch se observaron: E138AK T (0.2%), R263K (0.2%)

Manejo del fallo a DTG

Factores asociados con resistencia a DTG

- ❖ Subtipo de VIH distinto del B.
- ❖ Carga viral alta y recuento bajo de células CD4 al inicio del tratamiento.
- ❖ Adherencia inadecuada.
- ❖ DDI o malabsorción (reducción concentración DTG).
- ❖ Concentraciones indetectables de DTG en plasma VPN >94% ausencia de resistencia.
- ❖ Mutaciones pre existentes por uso previo de INSTI de 1era generación.
- ❖ Fallo prolongado con viremia.



1. Loosli T, Hossmann S, Ingle SM, Okhai H, Kusejko K, Mouton J et al. HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based ART: a collaborative cohort analysis. Lancet HIV. 2023;S2352-3018(23)00228-X. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00228-X.

2. McCluskey SM, Gandhi M. Predictors of treatment-emergent resistance to dolutegravir. Lancet HIV. 2025 Sep;12(9):e660-e663. doi: 10.1016/S2352-3018(25)00127-4. Epub 2025 Jun 19. PMID: 40544855; PMCID: PMC12232622.

Recomendaciones generales ante fallo



Genotipo

Mientras se toma el esquema en falla o dentro las 4 semanas de haber suspendido un LA.

Diseño

Preferentemente **DOS** ARV completamente **activos**, **UNO** con **alta barrera** genética a resistencia.

Excepcional

Si no existen ARV completamente activos, incluir 3 ARV con actividad

NO

Suspender el TAR
Añadir un ARV a esquema en fallo

Recomendaciones fallo a DTG como primer esquema

- En estudios clínicos el fallo a DTG/BIC más dos INTRAN es baja al igual que el surgimiento de mutaciones asociadas a resistencia.
- No hay evidencia amplia que guíe TAR en este contexto; basarse en resultados de estudios de resistencia y potencia esperada del nuevo regimen.

IP reforzado

INNTR

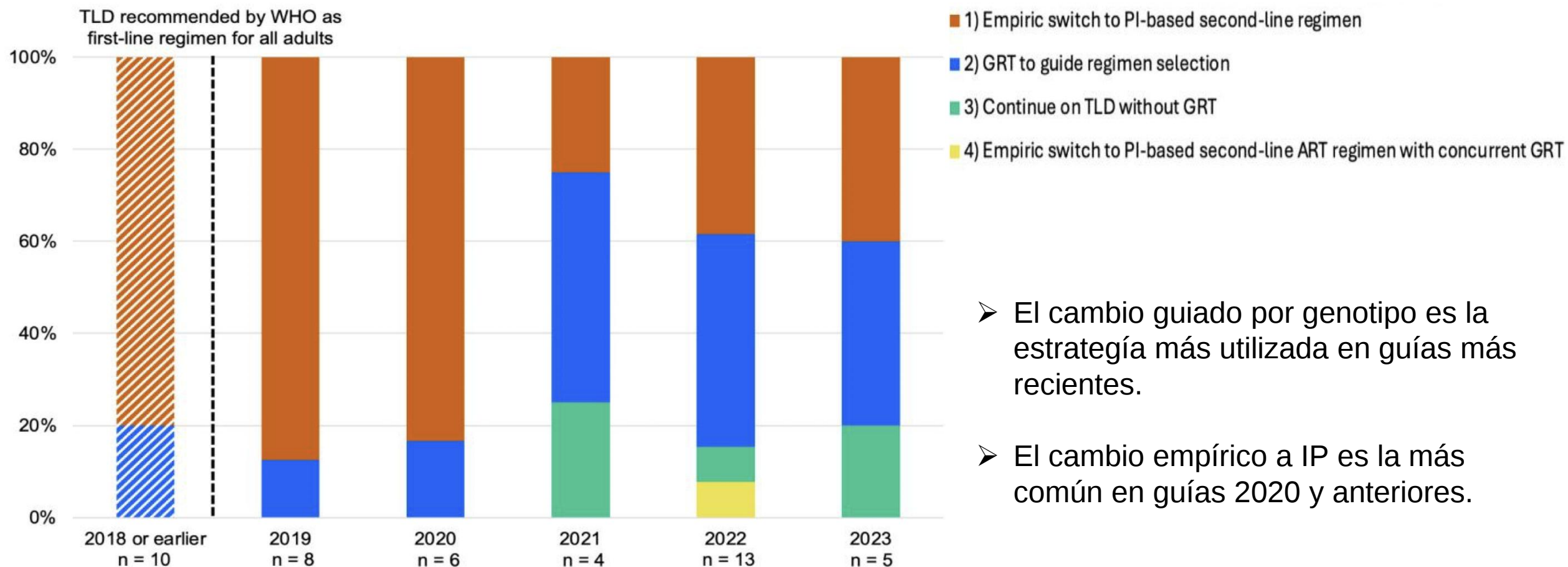
1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Virologic Failure. En: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV* [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2025 Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/virologic-failure>
2. British HIV Association (BHIVA). BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1: 2025 interim update [Internet]. British HIV Association; 2025. Disponible en: <https://bhiva.org/wp-content/uploads/2025/10/BHIVA-guidelines-on-antiretroviral-treatment-for-adults-living-with-HIV-1-2025-interim-update.pdf>

Abordaje del fallo a DTG

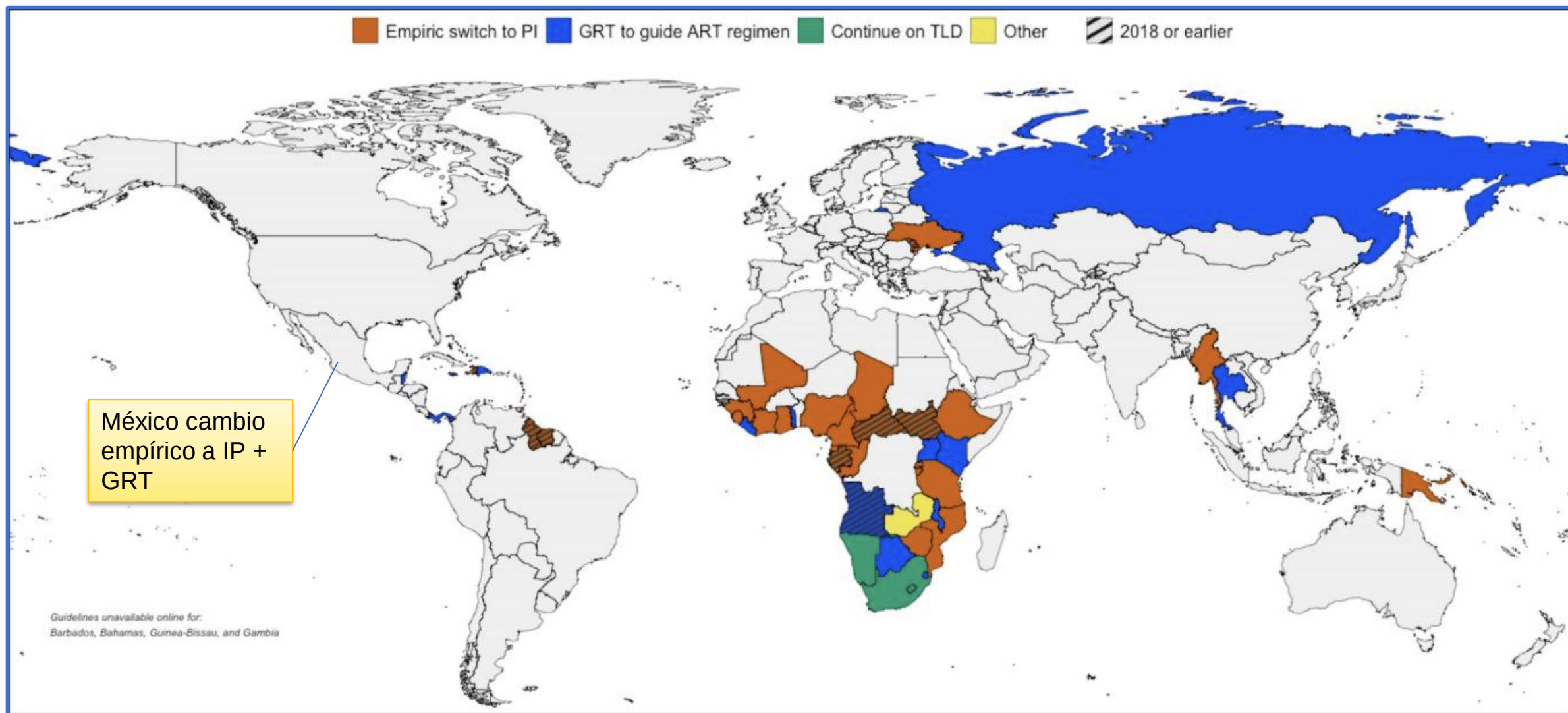
Approaches to the Management of Virologic Failure on Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy in the 50 Countries With the Highest Adult Human Immunodeficiency Virus Prevalence

Clinical Infectious Diseases

VIEWPOINTS ARTICLE



Abordajes en 50 países y México



Cameron T Nutt, Richard J Lessells,, Approaches to the Management of Virologic Failure on Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy in the 50 Countries With the Highest Adult Human Immunodeficiency Virus Prevalence, *Clinical Infectious Diseases*, 2025;, ciaf444, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf444>

Enfoques de manejo al fallo

Enfoque	Justificación	Ventajas	Desventajas	% países que usan este enfoque
1. Cambio empírico a segunda línea basada en IP	Evitar continuar un esquema fallido cuando no hay PGR; evitar costos de PGR	PVVIH con resistencia INSTI no confirmada resuprimen al cambiar a IP si hay buena adherencia	Mayor carga de pastillas y efectos adversos en quienes no tienen resistencia INSTI	28/46 (61%)
2. PGR para guiar selección del régimen	Optimizar resultados individuales del tratamiento	Resistencia INSTI se detecta cuando está presente; esquemas pueden individualizarse	Costos y complejidad de implementar/mantener PGR	14/46 (30%)
3. Continuar TLD sin PGR	Evitar cambio innecesario a IP; asumir baja prevalencia de resistencia a INSTI; evitar costos de PGR	Régimen simple y eficaz; alta posibilidad de resupresión si mejora adherencia	Riesgo de continuar en esquema fallido si existe resistencia no detectada	3/46 (7%)
4. Cambio empírico a segunda línea con IP mientras se realiza PGR	Equilibrar transición rápida a esquema eficaz mientras se esperan resultados de PGR	Cambio temprano a IP en casos con resistencia; mayor probabilidad de resupresión	Mayor carga de pastillas y confusión al regresar a TLD tras PGR si no hay resistencia	1/46 (2%)

Vigilancia de resistencia a DTG

- La OMS recomienda vigilancia de resistencia en personas que inician tratamiento y antecedente de uso de PREP o PEP.
- De 8 países donde se monitorea la resistencia a DTG que incluye México, solo en Sudán, se detectó resistencia a DTG con una prevalencia muy baja del 0,2 %, atribuida a la rara mutación no polimórfica de la integrasa, S153F/Y.

Table 3. Pretreatment HIV drug resistance to DTG among adults initiating or reinitiating ART, 2016–2021

Country	Survey population	HIV drug resistance	
	n	%	95% CI
Argentina (2019)	375	0.0	0.0–1.0
Belize (2021)	66	0.0	0.0–5.5
El Salvador (2018)	197	0.0	0.0–1.9
Ethiopia (2017)	341	0.0	0.0–1.1
Guatemala (2016)	206	0.0	0.0–1.8
Mexico (2017)	1855	0.0	0.0–0.2
Nicaragua (2016)	166	0.0	0.0–2.3
Paraguay (2019)	208	0.0	0.0–1.8
South Sudan (2018)	256	0.2	0.0–1.2
Uruguay (2018)	205	0.0	0.0–1.8
Zambia (2019)	135	0.0	0.0–2.8

HIV drug resistance was defined as predicted resistance penalty score ≥ 15 using the Stanford HIVdb algorithm.

Conclusión

Reflexiones para la clínica

- ❖ La resistencia a DTG sigue siendo un fenómeno poco común a pesar de su uso diseminado
- ❖ Cuando existe fallo es muy probable que se trate de problemas en la adherencia y no de la existencia de mutaciones de resistencia.
- ❖ Ante el fallo existen diversos abordajes; el guiado por pruebas de resistencia y el cambio empírico a IP son los más comunes.
- ❖ Tras detectar fallo es importante hacer el cambio oportunamente
- ❖ Es necesaria la vigilancia nacional y el desarrollo continuo de estudios que permita monitorear la resistencia a integrasas de segunda generación.



Gracias

@drmosqueda

EL NUEVO
ECUADOR 

Ministerio de Salud Pública



Ministerio de Salud Pública