



Efectos Neuropsiquiátricos Asociados a Dolutegravir: Revisión Narrativa

Neuropsychiatric Effects Associated with Dolutegravir: a Narrative Review

Carlos Domínguez-Vargas¹, Paloma Marylly Prado-López², Daniela Alejandra Torres-Rodríguez³, Emiliano Peña-Durán¹, Miranda Citlali Pérez-Castellón², Jesús Eduardo García-Hernández¹, Gerardo Amaya-Tapia⁴, Topacio Olivier Andrade-Romo⁵.

Editado por:

Zabdiel Martínez Álvarez. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

Diego Navarro Espinosa. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

*Correspondencia

Carlos Domínguez-Vargas

Correo:

carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

Recibido: 21 de noviembre, 2025.

Aceptado: 18 de marzo, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Prado-López PM, Torres-Rodríguez DA, Peña-Durán E, Pérez-Castellón MC, García-Hernández JE, Amaya-Tapia G, Andrade-Romo TO. Revisión Narrativa: Efectos Neuropsiquiátricos Asociados a Dolutegravir. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 97-109.

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.¹
Maestría en Neuropsicología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.²

Licenciatura en Psicología, Universidad La Salle Morelia.³

Servicio de Infectología, Hospital General de Occidente. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.⁴

Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.⁵

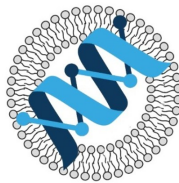
Resumen

Antecedentes: Dolutegravir (DTG), un inhibidor de la integrasa utilizado como terapia antirretroviral de primera línea, presenta alta eficacia virológica y buena tolerabilidad; sin embargo, se han reportado efectos adversos neuropsiquiátricos (EANP), como insomnio, ansiedad, depresión, mareos y quejas cognitivas, generando controversia por la discordancia entre ensayos clínicos y práctica real. **Objetivo:** Analizar críticamente la evidencia sobre la asociación entre DTG y EANP, identificando discrepancias y posibles factores explicativos. **Métodos:** Revisión narrativa de literatura biomédica publicada entre 2010 y 2025 en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science; se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, farmacovigilancia y estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos, revisándose aproximadamente 45 artículos. **Resultados:** Los ensayos clínicos reportan baja incidencia de EANP, comparable a otros antirretrovirales, mientras estudios observacionales muestran mayor frecuencia de síntomas, especialmente insomnio y ansiedad, con interrupción del tratamiento en un subgrupo; las discrepancias podrían explicarse por diferencias poblacionales, variabilidad en definiciones, sesgos de reporte y factores farmacocinéticos o farmacogenéticos. **Limitaciones:** Heterogeneidad metodológica, ausencia de evaluaciones estandarizadas y subrepresentación de mujeres y adultos mayores. **Conclusiones:** La evidencia es heterogénea; aunque DTG es seguro en la mayoría, existe un subgrupo vulnerable, por lo que se requieren estudios prospectivos estandarizados.

Palabras clave: Dolutegravir; Inhibidores de la Integrasa; Trastornos Neuroconductuales; Insomnio; Depresión; Ansiedad; Farmacovigilancia

Introducción

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa ampliamente utilizado como parte del tratamiento antirretroviral de primera línea, gracias a su alta eficacia virológica, elevada barrera genética a la resistencia y buen perfil global de seguridad. Sin embargo, tras su introducción en la práctica clínica comenzaron a reportarse efectos adversos neuropsiquiátricos (EANP), tales como insomnio, trastornos del ánimo, ansiedad, mareos o quejas cognitivas, en una proporción mayor a la esperada según los ensayos clínicos iniciales (1). Mientras que en los estudios pivotaes de DTG la incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos graves que llevaron a interrupción del fármaco fue baja (aproximadamente 2–3% de los pacientes), algunos estudios observacionales y series de



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Background: Dolutegravir (DTG), an integrase inhibitor used as first-line antiretroviral therapy, demonstrates high virological efficacy and good tolerability; however, neuropsychiatric adverse events (NPAEs) such as insomnia, anxiety, depression, dizziness, and cognitive complaints have been reported, generating controversy due to discrepancies between clinical trials and real-world practice. **Objective:** To critically analyze the available evidence on the association between DTG and NPAEs, identifying discrepancies and potential explanatory factors. **Methods:** A narrative review of biomedical literature published between 2010 and 2025 was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science; clinical trials, observational studies, pharmacovigilance analyses, and pharmacokinetic and pharmacogenetic studies were included, with approximately 45 relevant articles reviewed. **Results:** Clinical trials report a low incidence of NPAEs, comparable to other antiretrovirals, whereas observational studies show a higher frequency of symptoms, particularly insomnia and anxiety, with treatment discontinuation in a susceptible subgroup; these discrepancies may be explained by population differences, variability in event definitions, reporting biases, and individual pharmacokinetic or pharmacogenetic factors. **Limitations:** Methodological heterogeneity, lack of standardized neuropsychiatric assessments, and underrepresentation of women and older adults. **Conclusions:** The evidence is heterogeneous; although DTG is safe for most patients, a vulnerable subgroup may develop clinically relevant NPAEs, highlighting the need for prospective studies with standardized methodologies.

Keywords: Dolutegravir; Integrase Inhibitors; Neurobehavioral Manifestations; Insomnia; Depression; Anxiety; Pharmacovigilance

casos en vida real han encontrado tasas más elevadas de síntomas neuropsiquiátricos atribuibles al fármaco (por ejemplo, en el rango de 3–6% de los tratados). Esta discrepancia ha suscitado debate sobre si DTG efectivamente provoca manifestaciones neuropsiquiátricas con una frecuencia significativa o si los hallazgos positivos se deben a factores de confusión y sesgos en ciertos estudios.

En este artículo se revisa críticamente la evidencia disponible, tanto aquella que sugiere una asociación entre DTG y síntomas neuropsiquiátricos como la que la refuta o minimiza. Se analizarán los posibles motivos de los resultados contradictorios entre distintos estudios, incluyendo diferencias metodológicas, poblacionales y farmacológicas. Asimismo, se discuten hipótesis mecánicas propuestas y las limitaciones de la evidencia actual, con el objetivo de delinear qué sabemos y qué falta por investigar sobre los EANP en pacientes bajo DTG. Esta revisión pretende contextualizar la controversia y orientar futuras investigaciones y

consideraciones clínicas en torno a la neurotoxicidad potencial de este antirretroviral.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de analizar la evidencia disponible sobre la asociación entre dolutegravir y la aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, abarcando publicaciones entre 2010 y 2025, periodo que corresponde al desarrollo clínico y uso extendido de dolutegravir en la práctica médica.

Se emplearon términos MeSH, DeCS y palabras clave combinadas mediante operadores booleanos, incluyendo: dolutegravir, integrase inhibitors, neuropsychiatric adverse events, neuropsychiatric, insomnia, sleep disturbances, depression, anxiety, neurocognitive, así como sus equivalentes en español. La estrategia de búsqueda se adaptó a cada base de datos con el fin de maximizar la sensibilidad.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados,

estudios observacionales de vida real (cohortes prospectivas y retrospectivas), análisis de farmacovigilancia, estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos, así como revisiones narrativas relevantes que aportaran información sobre la incidencia, características clínicas, factores de riesgo y posibles mecanismos fisiopatológicos de los efectos neuropsiquiátricos asociados a dolutegravir. Asimismo, se consideraron estudios preclínicos y traslacionales cuando contribuían a la plausibilidad biológica de los hallazgos clínicos.

Se excluyeron publicaciones duplicadas, reportes sin información clínica relevante y estudios que no abordaran explícitamente manifestaciones neuropsiquiátricas relacionadas con el uso de inhibidores de la integrasa. En total, se revisaron aproximadamente 45 artículos considerados pertinentes para los objetivos del trabajo.

Dada la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos y la variabilidad en la definición de los desenlaces neuropsiquiátricos, no se realizó un meta-análisis cuantitativo. Los resultados fueron sintetizados de manera cualitativa y organizados temáticamente, contrastando la evidencia proveniente de ensayos clínicos con los hallazgos de estudios observacionales y de farmacovigilancia, con el fin de identificar discrepancias, patrones consistentes y áreas de incertidumbre.

Discusión

La literatura describe un espectro consistente de efectos neuropsiquiátricos asociados a dolutegravir: insomnio y alteraciones del sueño son los más, seguidos de ansiedad, depresión o ánimo deprimido, mareos/sensación de "desconexión", cefalea, parestesias, y quejas neurocognitivas subjetivas como lentitud de pensamiento y dificultad de concentración; aunque la mayoría son leves a moderados, en series de práctica clínica motivan cesación de tratamiento en una fracción no despreciable de pacientes; típicamente aparecen en los primeros meses y a menudo remiten tras retirar DTG (2–5).

Insomnio y alteraciones del sueño

Insomnio y alteraciones del sueño: Es el síntoma más frecuentemente mencionado. Muchos pacientes refieren dificultad para conciliar o mantener el sueño tras comenzar DTG, así como

sueños vívidos o interrupciones del descanso (5,6). De hecho, en cohortes de discontinuación, el insomnio figura como el evento neuropsiquiátrico más común asociado a DTG (7). En ensayos clínicos, la incidencia de insomnio con DTG osciló entre 3% y 17% según el estudio, aunque similar a la de tratamientos comparadores en la mayoría de los casos (6,8).

Ansiedad

Algunos pacientes presentan nerviosismo, intranquilidad o empeoramiento de trastornos de ansiedad preexistentes tras iniciar DTG. La ansiedad suele coexistir con el insomnio y otros síntomas; en informes de práctica real ha sido uno de los motivos de suspensión del fármaco en un pequeño subgrupo de individuos. No obstante, en ensayos controlados no se observó un exceso de episodios de ansiedad atribuibles a DTG en comparación con otros antirretrovirales. (1,7,9)

Depresión y alteraciones del estado de ánimo

Se han documentado casos aislados de bajo estado de ánimo, tristeza persistente o incluso ideación suicida coincidentes con el uso de DTG, particularmente en pacientes con antecedentes psiquiátricos. En niños y adolescentes, un análisis reciente observó una mayor frecuencia de pensamientos de autolesión o suicidio en aquellos bajo DTG en comparación con otros tratamientos, aunque los números absolutos fueron bajos y la significancia estadística marginal (10).

La depresión mayor inducida por DTG es infrecuente, pero debe vigilarse especialmente en pacientes susceptibles o con antecedentes de la misma (1).

Mareos, vértigo y confusión mental

Varios pacientes han descrito episodios de mareo, aturdimiento o sensación de desconexión/confusión mental tras iniciar DTG, usualmente transitorios (6). En series de casos, aproximadamente un 4–5% de pacientes reportaron *dizziness* (mareo) u otros síntomas neuro-sensoriales (cefalea, parestesias) que atribuyeron al medicamento. Estos síntomas neurovegetativos suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento y en la mayoría de casos son leves, aunque en algunos individuos motivaron cambio de terapia (9,11,12).

Quejas neurocognitivas subjetivas

Algunos pacientes refieren dificultades para

concentrarse, lentitud de pensamiento, lapsos de memoria o sensación de ralentización cognitiva tras el inicio de DTG (13,14). Tales síntomas no se traducen típicamente en déficits objetivos en pruebas neuropsicológicas, pero suponen malestar para el paciente. Se los ha agrupado dentro de los efectos centrales subjetivos posiblemente relacionados con DTG. Su incidencia exacta es difícil de cuantificar, pues a menudo no se reportan a menos que sean marcados; pequeños estudios han señalado problemas de concentración en 2–3% de los pacientes bajo DTG (6,11,13,14).

Interrupción del tratamiento por eventos neuropsiquiátricos

Quizás el dato más relevante desde el punto de vista clínico es cuántos pacientes suspenden DTG debido a estos síntomas. Las tasas de discontinuación por EANP varían ampliamente entre estudios. En grandes cohortes nacionales, alrededor de un 2–3% de los pacientes terminan dejando DTG por efectos neuropsiquiátricos (15), pero se ha reportado hasta un 15% en estudios (16) (aunque este fue un valor extremo no confirmado en análisis posteriores más amplios). Se podría decir que entre 2% y 8% de los pacientes podrían llegar a discontinuar DTG por intolerancia neuropsiquiátrica, incluso en comparación con elvitegravir y raltegravir. Estas cifras, aunque corresponden a una minoría, superan lo observado históricamente con otros antirretrovirales modernos y han motivado la investigación sobre una posible relación causal específica entre DTG y dichos síntomas (9,13,16).

Mecanismos propuestos

No se ha explicado aún con certeza por qué dolutegravir podría ocasionar síntomas neuropsiquiátricos en ciertos pacientes. Diversos mecanismos hipotéticos se han planteado a nivel teórico, aunque ninguno ha sido confirmado y es probable que múltiples factores estén involucrados (17). Entre las hipótesis propuestas se encuentran:

Interacción con transportadores o receptores del SNC

Dolutegravir inhibe el transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT2), presente en neuronas y células gliales (18). Esta inhibición podría alterar la recaptación de neurotransmisores monoaminérgicos (dopamina, serotonina,

noradrenalina) u otras moléculas neuroactivas, provocando desbalances que se manifiesten como insomnio, ansiedad o cambios de humor. Asimismo, se ha especulado con posibles interacciones off-target de DTG con canales iónicos o receptores neuronales (por ejemplo, receptores de GABA o NMDA), aunque hasta ahora no hay evidencia directa de que DTG se una con afinidad relevante a dichos sitios (17–19).

Penetración en la barrera hematoencefálica

DTG posee una moderada-alta penetración al sistema nervioso central, alcanzando concentraciones en líquido cefalorraquídeo que oscilan alrededor del 20–30% de las plasmáticas (20,21). Esto es beneficioso para su actividad antirretroviral en el reservorio cerebral, pero también significa que el fármaco está presente en el tejido neural. Se ha propuesto que en individuos susceptibles, la presencia de DTG en el SNC podría desencadenar efectos adversos mediante sutiles alteraciones neuroquímicas, especialmente si se acumula a niveles más altos de lo habitual (por factores farmacocinéticos individuales) (20–23). Estudios in vitro, ex vivo e in vivo en modelos murinos muestran que DTG puede alterar proteínas de unión estrecha y aumentar la permeabilidad de la BHE, con inducción de citoquinas proinflamatorias; estos hallazgos vinculan exposición a INSTIs con disfunción cerebrovascular (2).

Alteraciones en neurotransmisión dopaminérgica o serotoninérgica

Partiendo de los dos puntos anteriores, algunos autores han sugerido que DTG podría inducir un estado de desequilibrio en la modulación de neurotransmisores que regulan el sueño y el estado de ánimo (24). Un ligero aumento de la actividad dopaminérgica central podría explicar insomnio y ansiedad, mientras que impactos en vías serotoninérgicas podrían relacionarse con depresión o sueños vívidos (25–29). Este razonamiento es extrapolado de otros fármacos que causan síntomas neuropsiquiátricos (como ciertos antidepresivos o estimulantes); sin embargo, hasta la fecha no hay datos que demuestren cambios en metabolitos de neurotransmisores o en receptores neuronales en pacientes bajo DTG. Por lo tanto, sigue siendo una hipótesis no comprobada, aunque coherente con algunos de los síntomas observados (21,23,24,30).

Neuroinflamación o toxicidad neuronal indirecta

Otra hipótesis es que DTG pudiera activar vías inflamatorias en el cerebro o afectar a las células de soporte neural (31). Estudios in vitro han mostrado que algunos antirretrovirales pueden activar ligeramente a la microglía (las células inmunitarias residenciales del SNC) o inducir producción de citoquinas proinflamatorias. Si DTG provocara un microambiente proinflamatorio en el cerebro, esto podría traducirse en síntomas neurológicos sutiles (cansancio, trastornos de sueño, ánimo depresivo). Hasta ahora, la evidencia de tal efecto es limitada. Modelos animales o cultivos celulares podrían aclarar este punto en el futuro. También se ha planteado si DTG podría interferir con la función mitocondrial neuronal o con vías endocrinas (por ejemplo, el eje melatonina-cortisol) que regulan los ritmos circadianos, aunque nuevamente son conjeturas (21,31,32).

Evidencia que no encuentra una asociación significativa

Por contraparte, una amplia colección de evidencias —provenientes sobre todo de ensayos clínicos controlados y de análisis poblacionales a gran escala— no han demostrado que dolutegravir aumente sustancialmente el riesgo de efectos neuropsiquiátricos en comparación con otros tratamientos. Los principales argumentos y hallazgos que mitigan la sospecha de neurotoxicidad específica de DTG son los siguientes:

Resultados de ensayos clínicos fase III y metanálisis

En los estudios clínicos pivotaes que evaluaron la seguridad y eficacia de DTG (SINGLE, SPRING-2, FLAMINGO, ARIA, entre otros), la incidencia de síntomas psiquiátricos fue baja y similar a la observada con los fármacos comparadores (18,33). Por ejemplo, en un análisis conjunto de 5 ensayos aleatorizados (incluyendo tres doble ciego) las tasas de insomnio, depresión, ansiedad o ideación suicida reportadas no difirieron significativamente entre los pacientes que recibieron DTG y aquellos en regímenes con atazanavir, darunavir, efavirenz o raltegravir. El insomnio fue el evento más frecuentemente informado, pero apareció con frecuencia comparable en los grupos con DTG (rango 3–8% según el estudio) y en el control (3–7%). De hecho, la mayor proporción de insomnio se observó en el ensayo SINGLE (17% con DTG vs 12% con efavirenz), mientras que en los demás estudios

las cifras para DTG estuvieron por debajo de 10%. Asimismo, las tasas de retiro del tratamiento debido a síntomas psiquiátricos fueron muy bajas con DTG (entre 0% y 0.6% de los pacientes), prácticamente iguales o inferiores a las observadas con otros fármacos de control (efavirenz presentó más abandonos por este motivo que DTG en los ensayos, y raltegravir mostró cifras ligeramente mayores de abandono por eventos neuropsiquiátricos en algunos estudios). Un meta-análisis de ensayos en adultos confirmó que no existe un riesgo aumentado de eventos neuropsiquiátricos con DTG frente a otros antirretrovirales de primera línea. Solo al excluir a efavirenz (fármaco que por sí mismo causa efectos neuropsiquiátricos importantes) de los comparadores, uno de los meta-análisis encontró una señal marginal de mayor riesgo de síntomas depresivos leves con DTG, pero sin significancia clínica clara (34). La evidencia de mayor nivel de calidad (ensayos randomizados) no apoya que DTG tenga una toxicidad neuropsiquiátrica diferenciada: los porcentajes de pacientes con insomnio, ansiedad o depresión fueron similares a los de tratamientos previos y, crucialmente, los abandonos atribuidos a estos efectos fueron infrecuentes (34,35).

Estudios observacionales de gran tamaño sin asociación observada

Aunque varias cohortes europeas señalaron un posible problema (como vimos anteriormente), otros análisis poblacionales más amplios no han reproducido una diferencia sustancial. Por ejemplo, en Estados Unidos, el estudio de cohorte OPERA (una base de datos observacional con decenas de miles de pacientes con VIH) examinó la aparición de síntomas psiquiátricos en pacientes iniciando distintos antirretrovirales anchor (DTG, raltegravir, inhibidores de proteasa, efavirenz) (35). Tras ajustar por variables de confusión, no se detectaron diferencias significativas en la prevalencia ni en la incidencia de insomnio, depresión o ansiedad durante el tratamiento entre DTG y los otros fármacos analizados. Es decir, la probabilidad de desarrollar un síntoma neuropsiquiátrico nuevo mientras se estaba en DTG fue estadísticamente equivalente a la de quienes estaban en regímenes con raltegravir, darunavir/cobicistat u otros comparadores, sugiriendo que los eventos observados podrían deberse al trasfondo general de la población con VIH más que al medicamento en sí.

De hecho, en esa cohorte OPERA los pacientes que recibieron efavirenz tenían menos antecedentes psiquiátricos basales (porque clínicamente se evitaba efavirenz en personas con riesgo mental), pero aún así las incidencias de síntomas durante el seguimiento fueron similares entre grupos. Asimismo, grandes estudios de mundo real en diversas regiones (incluyendo análisis en África y Latinoamérica tras la implementación masiva de DTG) no han documentado señales alarmantes de eventos neuropsiquiátricos: las tasas de discontinuación de DTG por cualquier causa se han mantenido bajas y principalmente atribuidas a causas distintas (como efectos gastrointestinales o interacciones), siendo los motivos neuropsiquiátricos una proporción mínima (23,35).

Comparaciones con otros inhibidores de integrasa de última generación

Otra línea de evidencia proviene de evaluar si este fenómeno es específico de DTG o un efecto de clase de los inhibidores de integrasa. En particular, el bictegravir (BIC), un INI de segunda generación introducido después de DTG, ofrece un punto de comparación relevante. Los ensayos clínicos de BIC (estudios iniciales y comparativos contra DTG) no mostraron diferencias en eventos del SNC: la incidencia de insomnio, depresión u otros síntomas fue igualmente baja con BIC (~0–1%) que con DTG (36). En estudios observacionales recientes, bictegravir ha demostrado excelente tolerabilidad neurológica; por ejemplo, en cohortes europeas se han reportado tasas de EANP menores en pacientes bajo BIC en comparación con DTG. En un análisis multivariado italiano (proyecto SCOLTA), el uso de BIC conllevó un riesgo significativamente menor de presentar eventos neuropsiquiátricos que el uso de DTG (HR ajustado ~0.27), mientras que el uso de raltegravir mostró un riesgo más alto (HR ~2.5). Esto sugiere que no todos los inhibidores de integrasa comparten el mismo perfil y que DTG podría tener un impacto ligeramente mayor que BIC en ciertas personas; sin embargo, cabe destacar que en la práctica bictegravir y dolutegravir se consideran clínicamente equiparables en seguridad general del SNC, dado que ambos presentan incidencias muy bajas de síntomas serios. De hecho, estudios de cambio de tratamiento han explorado si migrar de DTG a BIC mejora los síntomas en pacientes que los

presentaron con DTG. Un ensayo randomizado (DOBINeuro) halló que cambiar de DTG/abacavir/3TC a BIC/TAF/FTC mejoró los trastornos del sueño percibidos por los pacientes, aunque no hubo diferencias en otros síntomas neuropsiquiátricos evaluados, posiblemente por el tamaño muestral limitado (37). En cualquier caso, las comparaciones directas no respaldan la noción de que DTG sea dramáticamente peor que otros fármacos modernos en cuanto a neurotoxicidad; por ejemplo, un estudio europeo no encontró mayor incidencia acumulada de EANP al usar DTG frente a seguir con terapia estándar en adolescentes, y algunas series sugieren que raltegravir y elvitegravir también pueden asociarse con insomnio o síntomas similares en frecuencia modesta. En suma, visto el conjunto de ensayos controlados, datos poblacionales amplios y comparaciones entre fármacos, la hipótesis de que dolutegravir no conlleva un riesgo neuropsiquiátrico clínicamente relevante encuentra un sólido sustento en la evidencia disponible (9,38).

Evidencia que sí apoya la relación de DTG con los síntomas neuropsiquiátricos

Varios estudios observacionales y datos de vida real respaldan la existencia de una asociación significativa entre dolutegravir y la aparición de efectos neuropsiquiátricos en ciertos pacientes. A continuación, resumimos la evidencia clave que sugiere dicha relación:

Cohortes europeas con altas tasas de discontinuación

Investigadores en Europa han sido de los primeros en señalar este problema. En Alemania, un estudio multicéntrico retrospectivo (presentado en 2016) comparó la tasa de eventos neuropsiquiátricos conducentes a interrupción entre DTG y otros INI en más de 1.700 pacientes (39). Los resultados mostraron que aproximadamente 5.6% de los pacientes habían discontinuado DTG dentro de los primeros 12 meses por EANP, una proporción sustancialmente mayor que la observada con elvitegravir (0.7%) o raltegravir (1.9%). Los síntomas más comunes en estos casos fueron insomnio (en 36 pacientes), mareos (13), cefalea/parestesias (16) y problemas de concentración (8), usualmente presentándose combinados. Importante fue que las mujeres, los pacientes de ≥60 años y aquellos que

iniciaron abacavir simultáneamente con DTG tenían un riesgo significativamente más alto de sufrir estos eventos (hazard ratio ~2.5 en cada caso) (40). Del mismo modo, una gran cohorte francesa (presentada en AIDS 2018) analizó >21.000 personas en tratamiento con integrasa: la tasa de discontinuación por neurotoxicidad fue 2.7% en quienes recibían DTG, aproximadamente el doble que en los que recibían raltegravir o elvitegravir (1.7% y 1.3% respectivamente, $p<0.001$) (9). Tras ajustar por edad y comorbilidades, el riesgo de suspender tratamiento por EANP resultó ~2.3 veces mayor con DTG que con los otros INI de la misma clase, consolidando la señal de un posible efecto específico de DTG en SNC (15).

Informes de práctica clínica real

Numerosas publicaciones de centros clínicos han descrito patrones compatibles con neurotoxicidad por DTG. Por ejemplo, en España, un estudio retrospectivo en 283 pacientes que iniciaron DTG reportó eventos neuropsiquiátricos en 5% de los casos, principalmente insomnio, ansiedad y depresión, y aproximadamente un 10% de los pacientes suspendieron DTG por eventos adversos en general (1,11). Se observó que quienes desarrollaron EANP tenían con mayor frecuencia antecedentes psiquiátricos (62% vs 41% en quienes no presentaron EANP, $p=0.002$), lo cual sugiere que estas personas podrían ser más vulnerables a los efectos centrales del fármaco (21,22). De hecho, dichos pacientes utilizaron más los servicios de salud (atención primaria y urgencias) tras iniciar DTG, reflejando el impacto clínico de sus síntomas. Otro informe destacado provino de Países Bajos: en una cohorte inicial (2014–2016) se encontró que 14% de los pacientes que comenzaron DTG terminaron abandonándolo por efectos adversos, predominantemente neuropsiquiátricos (insomnio, ansiedad, depresión e incluso algunos episodios de psicosis). Aunque este porcentaje fue inusualmente alto, sirvió como alerta temprana y fue citado ampliamente en conferencias, motivando una revisión más rigurosa en cohortes más grandes. Estos datos de vida real, a pesar de provenir de muestras y contextos diversos, coinciden en señalar que un subgrupo de pacientes experimenta sintomatología neuropsiquiátrica tras la introducción de DTG y que, en casos no despreciables, ello conlleva la suspensión del

tratamiento (11,34,37)

Sistemas de farmacovigilancia y notificaciones espontáneas

Los programas de vigilancia de seguridad de antirretrovirales han detectado también señales en la línea de lo anterior. Por un lado, los reportes voluntarios al fabricante (ViiV Healthcare) y a agencias reguladoras han incluido síntomas del SNC en pacientes bajo DTG tales como insomnio, ideación suicida, cefaleas, etc., en cantidad mayor a la esperada, si bien sin exceder cifras absolutas bajas (41). Un análisis de la farmacovigilancia global realizado por la compañía integró datos de ensayos, cohortes y notificaciones espontáneas, encontrando que la naturaleza de los eventos neuropsiquiátricos comunicados con DTG era similar a la observada en los estudios (principalmente insomnio, seguido de depresión y ansiedad). Esto sugiere que las señales identificadas no son artefactos aislados de un estudio, sino que se reflejan en distintas fuentes de datos. Adicionalmente, un reciente estudio farmacogenético belga exploró polimorfismos genéticos asociados a intolerancia neuropsiquiátrica a DTG: aunque su objetivo principal era determinar factores de susceptibilidad (ver más adelante), el trasfondo es que hubo suficientes casos de discontinuación por EANP (36 pacientes) para realizar tal comparación, constituyendo evidencia de que el fenómeno es clínicamente reconocido. En conjunto, las observaciones de la vida real y los sistemas de notificación sustentan que existe una relación plausible entre DTG y la aparición de ciertos síntomas neuropsiquiátricos en una minoría de pacientes, relación que merece atención clínica (7).

¿Por qué la evidencia es contradictoria?

Dada la disparidad entre hallazgos de distintos estudios, es fundamental examinar los factores que podrían explicar la evidencia contradictoria acerca de los efectos neuropsiquiátricos de dolutegravir:

Hay demasiadas diferencias entre las poblaciones estudiadas. La susceptibilidad a EANP con DTG podría concentrarse en subgrupos específicos. Los estudios que reportaron altas tasas incluyeron mayor proporción de mujeres y pacientes de edad más avanzada, colectivos en los que se ha sugerido un mayor riesgo. Por ejemplo, Sabranski et al. hallaron un riesgo ~2.6 veces mayor en mujeres respecto a hombres, y ~2.9 veces mayor en pacientes ≥ 60 años (5). Asimismo, tener

comorbilidades psiquiátricas preexistentes parece predisponer a presentar síntomas bajo DTG; en varias cohortes, un historial de depresión o ansiedad se asoció a mayor probabilidad de discontinuar DTG por estos eventos. Otros factores del huésped podrían influir, como polifarmacia (interacciones con psicofármacos: benzodiacepinas, antidepresivos, etc.), consumo de sustancias psicoactivas, o mayores niveles de estrés y vulnerabilidad psicosocial. Es posible que en contextos donde se observaron más EANP, la población tuviese más de estas características de riesgo (ej., pacientes de mayor edad, con coinfecciones o medicación concomitante significativa), en contraste con ensayos clínicos que típicamente inscriben pacientes más jóvenes y seleccionados (36).

De igual forma, hay una variedad entre los diseños metodológicos divergentes (ensayos clínicos vs. estudios de vida real); los ensayos clínicos randomizados proporcionan un control estricto de variables, pero a costa de criterios de inclusión/exclusión que pueden limitar la generalización. Muchos ensayos excluyen a personas con trastornos psiquiátricos graves o inestables, y suelen tener duraciones de seguimiento relativamente cortas (48–96 semanas) para detectar efectos adversos infrecuentes. Además, en ensayos doble ciego el sesgo de expectativa se minimiza, por lo que síntomas subjetivos pueden sub-reportarse si no alcanzan significancia clínica. En cambio, los estudios observacionales registran la experiencia en condiciones reales: incluyen poblaciones heterogéneas (con comorbilidades, distintas edades, etc.) y suelen ser abiertos, lo que puede favorecer la detección de eventos que los pacientes atribuyen al nuevo medicamento. Esta diferencia es crucial para entender la discrepancia: por ejemplo, meta-análisis de ensayos controlados en adultos no mostraron un aumento significativo de EANP con DTG vs. otros antirretrovirales, mientras que estudios de cohortes retrospectivos sí sugieren hasta ~4% de discontinuaciones por estos síntomas (10). Adicionalmente, la definición de “evento neuropsiquiátrico” varía entre estudios. En los ensayos pivotaes, solo se contabilizaron como eventos adversos aquellos síntomas suficientemente intensos que motivaran una acción clínica (p. ej., interrupción del fármaco o tratamiento específico); en cambio, en registros de vida real, cualquier síntoma referido por el paciente puede quedar

consignado como posiblemente relacionado al fármaco. Algunos estudios de cohortes han buscado activamente síntomas subjetivos mediante cuestionarios, detectando una prevalencia mayor de quejas leves que la que emergía de los reportes espontáneos en ensayos.

Factores farmacogenéticos y farmacocinéticos individuales

La variabilidad biológica entre individuos podría resultar en que solo algunos experimenten efectos centrales con DTG. Por ejemplo, se ha planteado que diferencias en la farmacocinética cerebral de DTG influyen: pacientes de mayor edad tienden a presentar concentraciones plasmáticas más altas de DTG (posiblemente por cambios en el metabolismo hepático o función renal con la edad). Un estudio mostró que sujetos ≥ 60 años tenían un pico de concentración de DTG significativamente mayor (~25% más alto) que sujetos más jóvenes, y en ese subgrupo un 4.6% discontinuó el fármaco por insomnio. Así, niveles más elevados de DTG en plasma y, por ende, en SNC, podrían precipitar síntomas en personas mayores o con polimorfismos que ralenticen su eliminación. En cuanto a farmacogenética, se están investigando variantes génicas en enzimas metabolizadoras y transportadores. DTG se metaboliza principalmente por UGT1A1 (y algo por CYP3A); polimorfismos en UGT1A1 (como el alelo *28 asociado al síndrome de Gilbert) podrían teóricamente elevar sus niveles, aunque no hay evidencia contundente de que esto provoque neurotoxicidad(42).

Por otro lado, DTG es inhibidor del transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT2), presente en riñón y también en neuronas. Se especula que al inhibir OCT2 en el SNC, DTG podría interferir con la recaptación de neurotransmisores monoaminérgicos (dopamina, serotonina, norepinefrina) u otras moléculas neuroactivas, contribuyendo a síntomas como insomnio o ansiedad. No obstante, un estudio reciente no encontró asociación entre una variante común del gen SLC22A2 (codificante de OCT2) y la discontinuación de DTG por EANP, lo cual sugiere que si existe un efecto de OCT2, es complejo (42–44). Interesantemente, sí se halló que un polimorfismo en el receptor nuclear PXR (NR1I2), implicado en la inducción de enzimas metabolizadoras, se asoció a menor riesgo de

desarrollar EANP y a menores puntuaciones de ansiedad en pacientes bajo DTG, lo que podría indicar que ciertas configuraciones genéticas que modulan la expresión de proteínas de metabolismo/transportadores confieren protección. Por último, la penetración de DTG en el sistema nervioso central podría jugar un rol: DTG tiene buena penetrancia a líquido cefalorraquídeo (proporción LCR:plasma ~0.2) y se ha reportado que posee alta afinidad de distribución en SNC (45). Esta biodisponibilidad central elevada aseguraría su eficacia contra VIH en el cerebro, pero también podría significar mayores interacciones con el tejido cerebral en personas sensibles. síntomas neuropsiquiátricos bajo DTG mientras la mayoría no (46).

Sesgos de reporte

Un elemento no desdeñable es el contexto en que se recopilaron los datos. La conciencia sobre un posible efecto adverso puede influir tanto en el paciente como en el médico a la hora de reconocerlo y reportarlo. Es notable que los primeros informes europeos sobre neurotoxicidad de DTG generaron alarma en la comunidad médica alrededor de 2016; a partir de entonces, es plausible que en ciertas regiones se adoptara una actitud de mayor vigilancia activa de estos síntomas. Por ejemplo, la gran cohorte francesa deliberadamente solo incluyó datos hasta finales de 2016 para "no sesgar" los resultados con cambios de prescripción motivados por la creciente notoriedad de los efectos de DTG (15). Esto indica que, tras divulgarse los problemas, algunos clínicos pudieron haber sido más propensos a suspender DTG ante síntomas leves que antes habrían pasado inadvertidos o se hubieran tolerado (47). De igual modo, pacientes informados pueden haber atribuido al fármaco sensaciones que quizá hubieran achacado al estrés u otras causas en otro contexto. En ensayos clínicos doble ciego, el efecto expectativa se reduce (ni el paciente ni el evaluador saben si están con DTG o con comparador), lo que tiende a balancear la percepción de síntomas entre grupos.

En cambio, en la práctica abierta, saber que se está tomando un medicamento "nuevo" puede llevar a reportar cualquier malestar reciente como posible efecto de este. Además, los eventos adversos leves transitorios (por ejemplo, sueños vívidos la primera semana, o dos noches de insomnio) probablemente

no quedaron consignados en ensayos, donde se enfocan efectos clínicamente significativos, pero en la vida real un médico cauteloso podría anotar "insomnio" en la historia como posible RAM e incluso cambiar el fármaco por precaución. En esencia, existe un posible sobre-reportaje en estudios observacionales debido a sesgos de notificación. Por otro lado, también pudiera haber ocurrido cierto infra-reportaje en ensayos: pacientes que participan en estudios pueden no informar síntomas menores por no querer abandonar un ensayo, o médicos ocupados en la meta primaria (supongamos, eficacia virológica) pueden pasar por alto preguntas detalladas de sueño/ánimo a menos que el paciente las mencione espontáneamente (48).

Líneas futuras de investigación

La evidencia disponible sobre los efectos neuropsiquiátricos de DTG revela vacíos importantes que justifican nuevas líneas de investigación. Se requiere el desarrollo de estudios prospectivos con evaluaciones neuropsiquiátricas estandarizadas, que incluyan escalas validadas de sueño, ansiedad, depresión y función cognitiva. Este enfoque permitiría cuantificar con mayor precisión la incidencia real de los síntomas y su evolución temporal tras el inicio de DTG.

Otra prioridad es profundizar en la farmacogenética y farmacocinética del SNC. Investigaciones que examinen variantes genéticas en transportadores, enzimas metabolizadoras o receptores neuronales, así como estudios de penetrancia y concentración intracerebral del fármaco, podrían identificar mecanismos subyacentes y subgrupos con mayor susceptibilidad. Complementariamente, estudios de neuroimagen funcional y biomarcadores inflamatorios o neuroquímicos ofrecerían datos objetivos sobre posibles alteraciones cerebrales inducidas por DTG.

Limitaciones

La evidencia disponible presenta limitaciones importantes, como la heterogeneidad metodológica, la ausencia de evaluaciones neuropsiquiátricas estandarizadas y la subrepresentación de mujeres y adultos mayores.

Conclusiones

La relación entre dolutegravir y los efectos neuropsiquiátricos permanece en discusión, con evidencia heterogénea que por momentos parece conflictiva. Por un lado, algunos estudios observacionales y registros clínicos han detectado una incidencia mayor de síntomas como insomnio, ansiedad, depresión o mareos en pacientes que inician DTG, con tasas de discontinuación del fármaco por estas causas que alcanzan a una minoría no despreciable (en torno al 2–5% e incluso más en ciertos contextos). Estos hallazgos sugieren que sí existiría un efecto neuropsiquiátrico relacionado con DTG, particularmente en subgrupos susceptibles (mujeres, adultos mayores, personas con antecedentes psiquiátricos). Por otro lado, la evidencia controlada de ensayos clínicos y meta-análisis no muestra un riesgo significativamente mayor con DTG en comparación con otros tratamientos de primera línea. En dichas investigaciones, los eventos neuropsiquiátricos fueron infrecuentes y de similar frecuencia en los grupos con y sin DTG, indicando que tal vez los síntomas observados en la práctica pudieran atribuirse al azar, a condiciones concomitantes o a percepciones subjetivas.

¿Cómo unir la evidencia? La interpretación más plausible es que dolutegravir es bien tolerado por la mayoría de pacientes, sin efectos neuropsiquiátricos clínicamente relevantes en términos poblacionales, pero existe un subgrupo pequeño de individuos en los que el fármaco sí desencadena síntomas neuropsiquiátricos (en general leves o moderados, ocasionalmente lo suficientemente molestos para ameritar suspensión). Ese subgrupo de riesgo no está todavía claramente identificado en cuanto a perfil; si bien se han propuesto factores como el sexo femenino o la edad avanzada, estos no han sido consistentes en todos los estudios. La disparidad de hallazgos sugiere que necesitamos profundizar más antes de concluir definitivamente. Mientras tanto, desde el punto de vista clínico es razonable mantener la confianza en DTG como antirretroviral de primera línea dada su gran eficacia y la baja incidencia absoluta de efectos serios, pero a la vez estar alerta a síntomas neuropsiquiátricos en pacientes que inician este fármaco, especialmente en aquellos con antecedentes o

factores predisponentes. Reconocer tempranamente signos de insomnio severo, ideación depresiva u otros cambios tras la introducción de DTG permitirá individualizar la decisión de continuar o ajustar la terapia. En definitiva, dolutegravir y sus posibles efectos en el SNC constituyen un área donde la evidencia es mixta y aún en evolución, lo que demanda un análisis crítico (como el aquí realizado) y, sobre todo, nuevos estudios que arrojen más claridad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

Bibliografía

1. Povar-Echeverría M, Comet-Bernad M, Gasso-Sánchez A, Ger-Buil A, Navarro-Aznarez H, Martínez-Álvarez R, et al. Efectos adversos neuropsiquiátricos de dolutegravir en la práctica clínica real. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Nov 13];39(2):78–82. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-efectos-adversos-neuropsiquiatricos-dolutegravir-practica-S0213005X20300525>
2. Jakimiuk A, Piechal A, Wiercińska-Drapała A, Nowaczyk A, Mirowska-Guzel D. Central nervous system disorders after use of dolutegravir: evidence from preclinical and clinical studies. *Pharmacological Reports* 2023 75:5 [Internet]. 2023 Aug 21 [cited 2025 Nov 13];75(5):1138–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43440-023-00515-y>
3. Taramasso L, Orofino G, Ricci E, Menzaghi B, De Socio GV, Squillace N, et al. Reversibility of Central Nervous System Adverse Events in Course of Art. *Viruses* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Nov 13];14(5):1028. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/5/1028/htm>
4. Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric adverse events with dolutegravir and other integrase strand transfer inhibitors. *AIDS Rev*. 2019 Jan 1;21(1):4

–10.

5. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 13];18(1):56–63. Available from: [/doi/pdf/10.1111/hiv.12468](https://doi/pdf/10.1111/hiv.12468)

6. Cabello-Úbeda A, Baeza AG, García JT, de La Fuente Moral S, Mena MN, Martínez AP, et al. Changes in Quality of Sleep, Mood, and Other Neuropsychiatric Symptoms After Switching Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir to Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a Randomized Study of People With Human Immunodeficiency Virus With Poo.... *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Nov 13];9(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36147597/>

7. Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, Givens N, Puccini S, Vannappagari V, et al. Psychiatric symptoms in patients receiving dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Nov 13];74(4):423–31. Available from: https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2017/04010/psychiatric_symptoms_in_patients_receiving.11.aspx

8. Capetti AF, Di Giambenedetto S, Latini A, Sterrantino G, De Benedetto I, Cossu M V., et al. Morning dosing for dolutegravir-related insomnia and sleep disorders. *HIV Med* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Nov 13];19(5):e62–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762661/>

9. Dolutegravir and central nervous system side-effects: abacavir, older age increase the risk | *aidsmap* [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Available from: <https://www.aidsmap.com/news/oct-2016/dolutegravir-and-central-nervous-system-side-effects-abacavir-older-age-increase-risk>

10. Turkova A, White E, Gibb DM, Ford D, Kekitiinwa AR, Bbuye D, et al. Neuropsychiatric manifestations and sleep disturbances with dolutegravir-based antiretroviral therapy versus standard of care in children and adolescents: a secondary analysis of the ODYSSEY trial. *Lancet*

Child Adolesc Health [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Nov 13];7(10):718–27. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2352464223001645>

11. Li J, Chen D, Wen Z, Du Y, Huang Z, Zhong H, et al. Real-world efficacy and safety of dolutegravir plus lamivudine versus tenofovir plus lamivudine and efavirenz in ART-naïve HIV-1-infected adults. *Medicine* [Internet]. 2022 Oct 21 [cited 2025 Nov 13];101(42):E31100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36281149/>

12. Brehm TT, Franz M, Hüfner A, Hertling S, Schmiedel S, Degen O, et al. Safety and efficacy of elvitegravir, dolutegravir, and raltegravir in a real-world cohort of treatment-naïve and -experienced patients. *Medicine* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Nov 13];98(32). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31393378/>

13. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, Cailhol J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis* [Internet]. 2019 Dec [cited 2025 Nov 13];11(4):372–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33380904/>

14. Chan P, Yoon B, Colby D, Kroon E, Sacdalan C, Sriplienchan S, et al. Immunological, Cognitive, and Psychiatric Outcomes After Initiating Efavirenz- and Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy During Acute Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Nov 13];76(3):E718–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35687498/>

15. Neuropsychiatric side-effects lead only 1 in 40 to drop dolutegravir, French study shows | *aidsmap* [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Available from: <https://www.aidsmap.com/news/aug-2018/neuropsychiatric-side-effects-lead-only-1-40-drop-dolutegravir-french-study-shows>

16. Elliot ER, Wang X, Singh S, Simmons B, Vera JH, Miller RF, et al. Increased Dolutegravir Peak Concentrations in People Living With Human Immunodeficiency Virus Aged 60 and Over, and Analysis of Sleep Quality and Cognition. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Nov 13];68(1):87–95. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy426>

17. Yombi JC. Dolutegravir Neuropsychiatric Adverse Events: Specific Drug Effect or Class Effect. *AIDS Rev*. 2018;20(1).
18. Cusato J, Borghetti A, Teti E, Milesi M, Tettoni MC, Bonora S, et al. Dolutegravir Discontinuation for Neuropsychiatric Symptoms in People Living with HIV and Their Outcomes after Treatment Change: A Pharmacogenetic Study. *Metabolites* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 13];12(12):1202. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/12/12/1202/htm>
19. Lepik KJ, Yip B, Ulloa AC, Wang L, Toy J, Akagi L, et al. Adverse drug reactions to integrase strand transfer inhibitors. *AIDS*. 2018 Apr 24;32(7):903–12.
20. Ene L, Duiculescu D, Ruta SM. How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? *J Med Life* [Internet]. 2011 [cited 2025 Nov 13];4(4):432. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3227164/>
21. Huang C, Hoque T, Bendayan R. Antiretroviral drugs efavirenz, dolutegravir and bictegravir dysregulate blood-brain barrier integrity and function. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 8;14:1118580.
22. Animut MD, Sorrie MB, Birhanu YW, Teshale MY. High prevalence of neurocognitive disorders observed among adult people living with HIV/ AIDS in Southern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019 Mar 1;14(3).
23. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. *CNS Drugs*. 2014 Feb;28(2):131–45.
24. Ma Q, Schifitto G, Venuto C, Ocque A, Dewhurst S, Morse GD, et al. Effect of Dolutegravir and Sertraline on the Blood Brain Barrier (BBB). *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2020 15:1 [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2025 Nov 13];15(1):7–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11481-020-09904-z>
25. Nickoloff-Bybel EA, Calderon TM, Gaskill PJ, Berman JW. HIV Neuropathogenesis in the Presence of a Disrupted Dopamine System. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2020 15:4 [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2025 Nov 13];15(4):729–42. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11481-020-09927-6>
26. Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of Abuse, Dopamine, and HIV-Associated Neurocognitive Disorders/HIV-Associated Dementia. *Molecular Neurobiology* 2011 44:1 [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2025 Nov 13];44(1):102–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-011-8195-z>
27. Nestler EJ, Carlezon WA. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2006 Jun 15 [cited 2025 Nov 13];59(12):1151–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322305012436>
28. Dunlop BW, Nemeroff CB. The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2025 Nov 13];64(3):327–37. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/482227>
29. Channer B, Matt SM, Nickoloff-Bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, et al. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Nov 13];75(1):62–158. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36757901/>
30. Griesel R, Sinxadi P, Kawuma A, Joska J, Sokhela S, Akpomiemie G, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic associations with dolutegravir neuropsychiatric adverse events in an African population. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Nov 13];77(11):3110–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36031789/>
31. Anderson AM, Jang JH, Easley KA, Fuchs D, Gisslen M, Zetterberg H, et al. Cognitive and Neuronal Link with Inflammation: A Longitudinal Study in People with and Without HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2025 Nov 13];85(5):617–25. Available from: https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2020/12150/cognitive_and_neuronal_link_with_inflammation__a.16.aspx
32. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, Schifitto G, Zhong J, Daar E, et al. Persistence of HIV-associated

cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS* [Internet]. 2011 Mar 13 [cited 2025 Nov 13];25 (5):625–33. Available from: https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2011/03130/persistence_of_hiv_associated_cognitive.11.aspx

33. Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, Givens N, Puccini S, Vannappagari V, et al. Psychiatric symptoms in patients receiving dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Nov 13];74(4):423–31. Available from: https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2017/04010/psychiatric_symptoms_in_patients_receiving.11.aspx

34. Turkova A, White E, Gibb DM, Ford D, Kekitiinwa AR, Bbuye D, et al. Neuropsychiatric manifestations and sleep disturbances with dolutegravir-based antiretroviral therapy versus standard of care in children and adolescents: a secondary analysis of the ODYSSEY trial. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Nov 13];7(10):718–27. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2352464223001645>

35. Heglar R, Mood R, Priest JL, Schulman KL, Fusco GP. Benchmarking HIV Quality Measures in the US OPERA HIV Cohort. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Nov 13];6(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31660374/>

36. Squillace N, Ricci ED, Orofino G, Forcina G, Albini L, Menzaghi B, et al. Neuropsychiatric adverse events in people with HIV initiating a new integrase strand transfer inhibitor-based regimen in Italy: findings from the NEURO-INSTI study. *BMC Infectious Diseases* 2025 25:1 [Internet]. 2025 May 27 [cited 2025 Nov 13];25(1):763–. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-025-11090-3>

37. Rossetti B, Ferrara M, Taramasso L, Bai F, Lombardi F, Ciccarelli N, et al. Evolution of Self-reported Neuropsychiatric Symptoms After Switching from Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: Results from the Randomized DOBINEuro Trial. *Infectious Diseases and Therapy* 2024 14:1 [Internet].

2024 Nov 29 [cited 2025 Nov 13];14(1):293–304. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-024-01083-1>

38. Dow DE, Bartlett JA, Dow DE, Bartlett JA. Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV. *Infectious Diseases and Therapy* 2014 3:2 [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2025 Nov 13];3(2):83–102. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-014-0029-7>

39. Gesesew HA, Ward P, Hajito KW, Feyissa GT, Mohammadi L, Mwanri L. Discontinuation from Antiretroviral Therapy: A Continuing Challenge among Adults in HIV Care in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 13];12(1):e0169651. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169651>

40. Hughes AJ, Mattson CL, Scheer S, Beer L, Skarbinski J. Discontinuation of antiretroviral therapy among adults receiving HIV care in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) [Internet]. 2014 May 1 [cited 2025 Nov 13];66(1):80–9. Available from: https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2014/05010/discontinuation_of_antiretroviral_therapy_among.11.aspx

41. Youvan DC, Ai Y. A Critique of ViiV Healthcare's Identity-Based HIV Advertising. 2025 [cited 2025 Nov 13]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/392361715>

42. Elliot ER, Neary M, Else L, Khoo S, Moyle G, Carr DF, et al. Genetic influence of ABCG2, UGT1A1 and NR1I2 on dolutegravir plasma pharmacokinetics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Nov 13];75(5):1259–66. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz558>

43. Chen S, St Jean P, Borland J, Song I, Yeo AJ, Piscitelli S, et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Nov 13];15(1):9–16. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/pgs.13.190>

44. Borghetti A, Calcagno A, Lombardi F, Cusato J, Belmonti S, D'Avolio A, et al. SLC22A2 variants and