Lima, diciembre de 2022

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 03-2022

Tratamiento antirretroviral con Dolutegravir en primer nivel de atención para pacientes adultos con infección por VIH

Revisión Rápida

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Tratamiento antirretroviral con Dolutegravir en primer nivel de atención para pacientes adultos con infección por VIH

Revisión Rápida

Ciudad de Lima / Perú /Diciembre 2022

Dr. Víctor Suarez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Maricela Cusirinche Rojas
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autora
Lourdes del Rocío, Carrera Acosta[1]

Revisoras
Karen Huamán Sanchez[1]
Fabiola Huaroto Ramírez[1]

[1] Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de informes y publicaciones del INS:
https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). Tratamiento antirretroviral con Dolutegravir en primer nivel de atención para pacientes adultos con infección por VIH. *Revisión rápida.* Elaborado por Lourdes Carrera. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2022. Serie Revisiones Rápidas Nº 03-2022.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES 7
RESUMEN EJECUTIVO 8
I. INTRODUCCIÓN 9
II. OBJETIVO 10
III. METODOLOGÍA 10
IV. RESULTADOS 11
V. CONCLUSIONES 12
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES 13
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS 13
VIII. FINANCIAMIENTO 13
IX. REFERENCIAS 13
X. ANEXOS 15

MENSAJES CLAVES

- La infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) es una infección crónica. El VIH destruye los linfocitos cooperadores CD4+ con la subsecuente pérdida de la competencia del sistema inmune.
- La enfermedad causada por el VIH se puede tratar con pautas terapéuticas en las que se combinan varios antirretrovirales (TAR). Aunque, por el momento, el TAR no cura la infección, inhibe la replicación del virus en el organismo y permite que el sistema inmunitario recobre fuerza y capacidad para combatir las infecciones oportunistas y algunos cánceres.
- La prestación de servicios diferenciados, también conocida como atención diferenciada, es un enfoque que simplifica y adapta los servicios relacionados con el VIH para satisfacer mejor las necesidades de las personas que viven con el VIH y corren el riesgo de contraerlo y reduce las cargas innecesarias en el sistema de salud.
- Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de transferencia de cadena de integrasa de segunda generación recientemente recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como régimen preferido de primera línea para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH nuevos y experimentados con TAR(1).
- El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral con Dolutegravir en el primer nivel de atención versus el segundo o tercer nivel de atención en pacientes adultos con infección VIH.
- La búsqueda sistemática identificó 122 registros, de ellos 112 tamizados por títulos y resúmenes y 64 a lectura de texto completo. Finalmente, se incluyó una guía de práctica clínica elaborada por la Organización Mundial de la Salud, donde se recomienda brindar el tratamiento antirretroviral descentralizado a los pacientes con VIH, en establecimientos del primer nivel de atención o a nivel de la comunidad. Sin embargo, la evidencia fue de certeza baja y se incluyeron estudios donde los esquemas de tratamiento no incluyeron Dolutegravir.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La prestación de servicios diferenciados, también conocida como atención diferenciada, es un enfoque que simplifica y adapta los servicios relacionados con el VIH para satisfacer mejor las necesidades de las personas que viven con el VIH y corren el riesgo de contraerlo y reduce las cargas innecesarias en el sistema de salud. Por ejemplo, bajo un enfoque de prestación de servicios diferenciados, las personas que están clínicamente estables con el tratamiento tendrían una frecuencia reducida de visitas a la clínica y prescripción de medicamentos.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Dolutegravir en el primer nivel de atención versus el segundo o tercer nivel de atención en pacientes adultos con infección VIH.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión rápida basada en la comparación con el esquema estándar. Para ello, se elaboró una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE/PubMed, LILACS, la Biblioteca Cochrane, además de una búsqueda manual. Luego de eliminar duplicados, fueron seleccionaron los artículos que cumplieran con la pregunta de investigación.

RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 122 registros, de ellos 112 tamizados por títulos y resúmenes y 64 a lectura de texto completo. Finalmente, se incluyeron dos documentos elaborados por la Organización Mundial de la Salud que brinda pautas sobre la organización de los servicios de salud para la entrega de medicamentos antirretrovirales de forma descentralizada en establecimientos del primer nivel de atención o a nivel de la comunidad.

CONCLUSIONES

La guía de práctica clínica de la OMS recomienda que los pacientes con infección por VIH reciban tratamiento antirretroviral en establecimientos del primer nivel de atención o a nivel de la comunidad. Sin embargo, la evidencia fue de certeza baja y estuvo basada en estudios con esquemas de tratamiento que no incluyeron dolutegravir.

PALABRAS CLAVES: Dolutegravir, VIH, entrega, descentralizada

I. INTRODUCCIÓN

La infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) es una infección crónica. El VIH destruye los linfocitos cooperadores CD4+ con la subsecuente pérdida de la competencia del sistema inmune. A medida que el virus destruye las células inmunitarias e impide el normal funcionamiento de la inmunidad, la persona infectada va cayendo gradualmente en una situación de inmunodeficiencia. La fase más avanzada de la infección por el VIH es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que, en ausencia de tratamiento y en función de la persona, puede tardar muchos años en manifestarse(2).

La enfermedad causada por el VIH se puede tratar con pautas terapéuticas en las que se combinan varios antirretrovirales (TAR). Aunque, por el momento, el TAR no cura la infección, inhibe la replicación del virus en el organismo y permite que el sistema inmunitario recobre fuerza y capacidad para combatir las infecciones oportunistas y algunos cánceres(3).

La prestación de servicios diferenciados, también conocida como atención diferenciada, es un enfoque que simplifica y adapta los servicios relacionados con el VIH para satisfacer mejor las necesidades de las personas que viven con el VIH y corren el riesgo de contraerlo y reduce las cargas innecesarias en el sistema de salud. Por ejemplo, bajo un enfoque de prestación de servicios diferenciados, las personas que están clínicamente estables con el tratamiento tendrían una frecuencia reducida de visitas a la clínica y prescripción de medicamentos, lo que permitiría que los recursos de los servicios de salud se centren en la atención de las personas que están enfermas y necesitan un seguimiento clínico intensivo. La prestación de servicios diferenciados se aplica a lo largo de la continuidad de la atención del VIH, incluida la prevención del VIH, las pruebas, la vinculación, el inicio de la terapia antirretroviral (TAR), la prestación de la TAR y la atención crónica, y puede acomodar a las personas que viven con el VIH, ya sean clínicamente estables o inestables, nuevos en el tratamiento o en el seguimiento a largo plazo. En 2016, la OMS publicó directrices consolidadas sobre el uso de medicamentos antirretrovirales (ARV) para tratar y prevenir la infección por el VIH. Como parte de esta revisión, la OMS reconoció que, a medida que se amplíe el TAR y los países adopten la política de "tratar a todos", los servicios de TAR deberán diferenciarse para brindar paquetes de atención adaptados a las personas que viven con el VIH con diversas necesidades clínicas

Las pautas consolidadas de ARV de la OMS de 2016(4) recomiendan que las personas clínicamente estables en TAR tengan visitas clínicas y dispensación de medicamentos menos frecuentes. Estas recomendaciones se diseñaron específicamente para adultos y describen los criterios de lo que constituye la preparación para la atención del cliente clínicamente estable, donde y quién puede brindar esa atención y cuáles deberían ser los componentes esenciales de la atención.

II. OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Dolutegravir en el primer nivel de atención versus el segundo o tercer nivel de atención en pacientes adultos con infección VIH.

III. METODOLOGÍA

3.1. Formulación de pregunta PICO

A) ¿Cuál es el nivel de eficacia de administrar el tratamiento con Dolutegravir en el primer nivel de atención versus el segundo o tercer nivel de atención en pacientes adultos con infección VIH?

P	Personas con VIH adultos
I	Administración de Dolutegravir en el primer nivel de atención
C	Administración de Dolutegravir en el segundo o tercer nivel de atención
O	Desenlaces - Mortalidad (asociada al SIDA) - Tiempo hasta el inicio del tratamiento - Supresión virológica o carga viral - Complicaciones relacionadas al VIH

3.2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con VIH en tratamiento con Dolutegravir.
- Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no aleatorizados.

Criterios de exclusión

- RS de estudios preclínicos o ensayos clínicos no controlados, series de casos, reportes de casos, reportes breves o cartas al editor.

3.3. Estrategia de búsqueda

Se confeccionó la estrategia de búsqueda para las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), LILACS/Biblioteca virtual en salud (BVS), y Cochrane Library, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros, MeSH terms, DeCS terms) según cada base de datos para los términos

de la pregunta PICO elaborada. La búsqueda sistemática se efectuó hasta el día 20 de diciembre de 2022. No se realizó restricción de idioma, año de publicación ni diseño de estudio. Las estrategias de búsqueda para cada base bibliográfica se muestran en el **Anexo 01**.

3.4. Selección de evidencia y extracción de datos

La identificación, tamizaje de registros o artículos, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA en el **Anexo 02**. Luego de la búsqueda, las referencias de los artículos hallados fueron transferidas al gestor de referencias Rayyan®, donde se eliminaron los ítems duplicados. La selección de estudios en las diferentes fuentes de información consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes; seguida de una fase de lecturas a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas; ambas realizadas por un solo revisor. En el caso de no encontrar el documento disponible para lectura a texto completo no se trató de contactar a los autores. La lista de estudios excluidos se muestra en el **Anexo 03**.

IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 122 registros, de ellos 112 tamizados por títulos y resúmenes y 64 a lectura de texto completo. Finalmente, no se incluyó ningún estudio, sin embargo se brindan las recomendaciones de dos documentos elaborados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que brinda pautas sobre la organización de los servicios de salud para la entrega de medicamentos antirretrovirales en establecimientos de salud del primer nivel de atención y a nivel de la comunidad, publicada en el año 2017, con una actualización en el año 2022.

OMS 2017(4)**,** La Organización Mundial de la Salud en conjunto con el CDC de Estados Unidos y USAID elaboraron un documento el año 2017 titulado “Recomendaciones claves para la entrega del tratamiento antirretroviral diferenciado por poblaciones específicas”. En 2016, la OMS publicó directrices consolidadas sobre el uso de medicamentos antirretrovirales (ARV) para tratar y prevenir la infección por el VIH. Como parte de esta revisión, la OMS reconoció que, a medida que se amplíe el tratamiento antirretroviral (TAR) y los países adopten la política de "tratar a todos", los servicios de TAR deberán diferenciarse para brindar paquetes de atención adaptados a las personas que viven con el VIH con diversas necesidades clínicas. En este documento sobre la entrega de medicamentos, menciona que debe ser realizada en el primer nivel de atención, considerando la menor distancia posible al paciente. Asimismo, señala que los trabajadores de la salud en el ámbito comunitario deben estar entrenados para las entregas de estos productos farmacéuticos.

En el caso de personas adolescentes, menciona que debe ser realizada en lugares adaptados para ellos considerando los servicios de telemedicina.

OMS 2021(5), Guía de práctica clínica consolidada para la prevención del VIH, tamizaje, tratamiento, entrega de servicios y monitoreo. Esta guía de práctica clínica actualiza la versión del año 2016, y se encuentra elaborada con metodología GRADE, en el acápite 7.8, brindan recomendaciones en base a lo mencionado por la Guía de Práctica Clínica del año 2013, sobre la descentralización del tratamiento retroviral y establecen tres recomendaciones:

- Iniciar el tratamiento antirretroviral en hospitales con mantenimiento del tratamiento antirretroviral en establecimientos de salud periféricos (recomendación fuerte, baja certeza de la evidencia).
- Iniciar y mantener el tratamiento antirretroviral en establecimientos de salud periféricos (recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja).
- Iniciar el tratamiento antirretroviral en establecimientos de salud periféricos, manteniéndolo a nivel de la comunidad (recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada). *El nivel de comunidad incluye: establecimientos de salud rurales, postas de salud, servicios de salud ofrecido en casa y organizaciones comunitarias. La frecuencia de visita a los establecimientos dependerá del estado de salud del paciente.

Estas recomendaciones fueron formuladas en base a la revisión sistemática de Kredo et al 2013(6), que identificó 16 estudios que reportaron evidencia de la descentralización del tratamiento antirretroviral, de hospitales a centros de salud o centros de salud basados en el cuidado de la comunidad, reduciendo las pérdidas de seguimiento y sin comprometer los desenlaces clínicos. Sin embargo, los esquemas de tratamiento prescritos en los estudios identificados no incluyeron dolutegravir, la recomendación de uso de dolutegravir como parte del esquema del tratamiento antirretroviral inicia a partir del año 2016.

V. CONCLUSIONES

- La guía de práctica clínica de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento del VIH, elaborada con metodología GRADE ofrece recomendaciones fuertes, aunque con certeza de evidencia baja, a favor de brindar el tratamiento antirretroviral descentralizado a los pacientes con VIH en establecimientos de salud a nivel de la comunidad.

- Estas recomendaciones han sido brindadas en el contexto de una revisión sistemática, con estudios incluidos que no contemplaron a Dolutegravir como parte del tratamiento antirretroviral para pacientes con infección VIH.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

LCA realizó la estrategia de búsqueda, la selección de estudios según títulos y resúmenes, la selección de estudios a texto completo, extracción de datos, lectura crítica y redacción de la primera versión del informe. KHS y FHR revisaron la versión final del manuscrito.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection interim guidelines HIV treatment. 2018.
2. World Health Organization. Infección por el VIH [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 27]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids
3. Ryom L, Cotter A, de Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. HIV Med. 2020 Nov 1;21(10):617–24.
4. World Health Organization. Key considerations for differentiated antiretroviral therapy delivery for specific populations: children, adolescents, pregnant and breastfeeding women and key populations. 2017.

5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, PLoS Medicine. 2009.
6. Carr W, Kurbatova E, Starks A, Goswami N, Allen L, Winston C. Morbidity and Mortality Weekly Report Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis-United States, 2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.cdc.gov/tb/topic/
7. Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P, et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
8. Ekollo Mbange A, Malick Diouara AA, Diop-Ndiaye H, Diaw Diouf NA, Ngom-Ngueye NF, Ndiaye Touré K, et al. High HIV-1 Virological Failure and Drug Resistance among Adult Patients Receiving First-Line ART for At least 12 Months at a Decentralized Urban HIV Clinic Setting in Senegal before the Test-and-Treat. Infectious Diseases: Research and Treatment. 2021 Jan;14:117863372110145.

X. ANEXOS

ANEXO 01. Estrategias de búsqueda

Base: LILACS/BVS OPS **Fecha:** 20 de diciembre 2022		
1	dolutegravir OR tivecay) AND (antiretroviral$) OR (art or arv or HAART) (ramdom$ OR trial OR blind$ or control$ or compar$)	61

Base: Cochrane Library **Fecha:** 20 de diciembre 2022		
1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3292
2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	13797
3	HIV or hiv-1 or hiv-2* or hiv1 or hiv2 or hiv infect* or (human immunodeficiency virus) or (human immune deficiency virus) or (human immuno-deficiency virus) or (human immune-deficiency virus)	194215
4	(human immun*) and (deficiency virus) or acquired immunodeficiency syndromes or acquired immune deficiency syndrome or acquired immuno-deficiency syndrome or acquired immune-deficiency syndrome	3504
5	acquired immun* and deficiency syndrome	1917
6	"HIV/AIDS"	2315
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3377834
8	Dolutegravir or tivicay OR DTG	882
9	(health service*) OR decentralizat* OR linkag*	58838
10	#7 AND # 8 AND #9	13

Base: Pubmed **Fecha:** 20 de diciembre 2022		
1	HIV[Title/Abstract] OR hiv-1[Title/Abstract] OR hiv-2*[Title/Abstract] OR hiv1[Title/Abstract] OR hiv2[Title/Abstract] OR hiv infect*[Title/Abstract] OR (human immunodeficiency virus[Title/Abstract]) OR (human immune deficiency virus[Title/Abstract]) OR (human immuno-deficiency virus[Title/Abstract]) OR (human immune-deficiency virus[Title/Abstract])	368,654
2	(human immun*[Title/Abstract]) AND (deficiency virus[Title/Abstract]) OR acquired immunodeficiency syndromes[Title/Abstract] OR acquired immune deficiency syndrome[Title/Abstract] OR acquired immuno-deficiency syndrome[Title/Abstract] OR acquired immune-deficiency syndrome[Title/Abstract]	7,181
3	acquired immun*[Title/Abstract] AND deficiency syndrome[Title/Abstract]	6945
4	"HIV/AIDS"[Title/Abstract]	35,179
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	370,815
6	(dolutegravir[Title/Abstract] OR tivicay[Title/Abstract]) OR DTG[Title/Abstract])	3783
7	health service*[Title/Abstract] OR decentralizat*[Title/Abstract] OR linkag*[Title/Abstract]	294,662
8	#1 AND #6 AND #7	48

ANEXO 02. Flujograma de selección de estudios

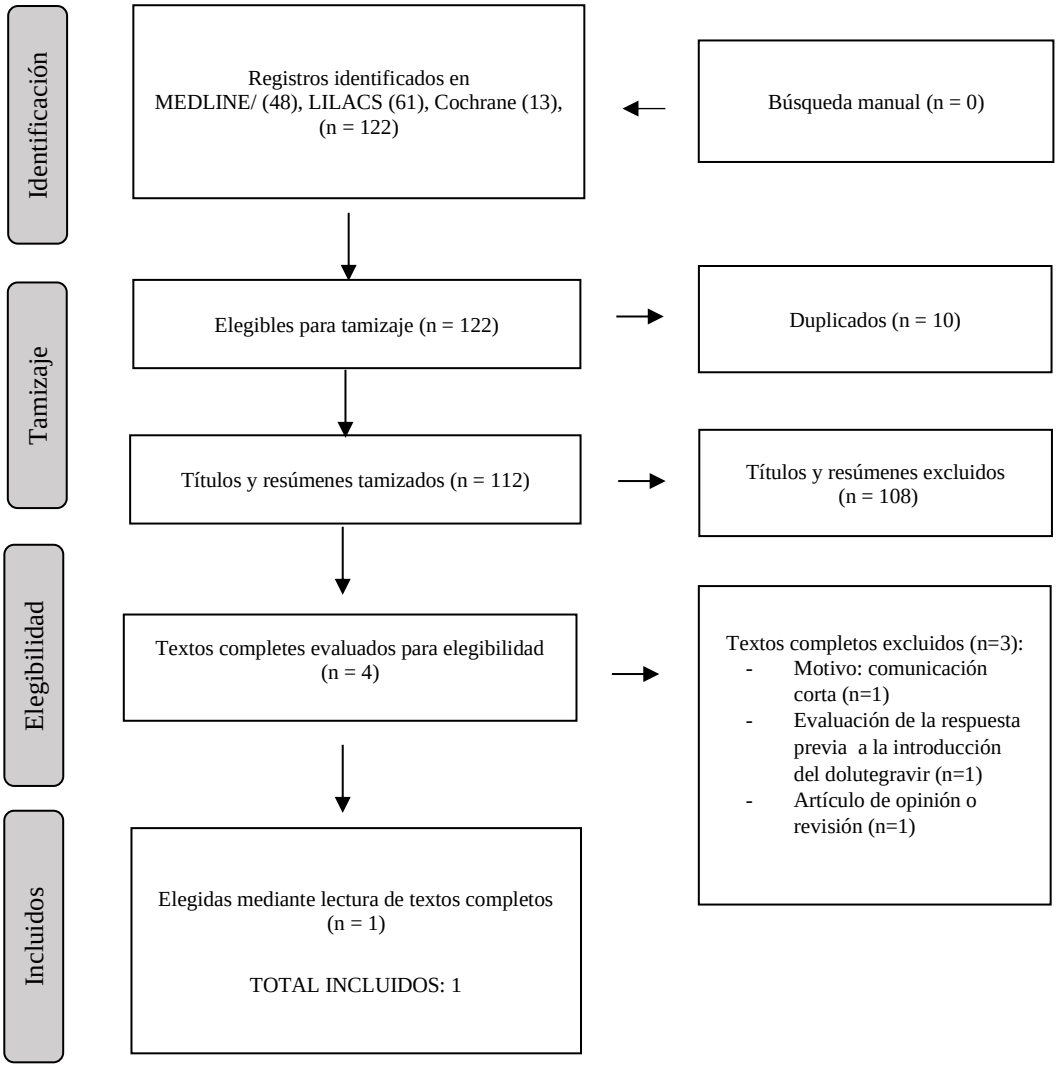

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097(7).

Anexo 03. Tabla con las características de los Estudios EXCLUIDOS.

Autor y año	Título	Razón de EXCLUSION
Ford et al. (2022) (8)	Emerging priorities for HIV service delivery	Artículo de opinión y revisión
Grace et al. (2019) (9)	Global strategy in the treatment of HIV infection in 2022	Artículo de comentario
Ekollo et al (2021) (10)	High HIV-1 Virological Failure and Drug Resistance among Adult Patients Receiving First-Line ART for At least 12 Months at a Decentralized Urban HIV Clinic Setting in Senegal before the Test-and-Trea	Evaluación previa a la introducción del dolutegravir