

Lima, diciembre de 2022

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 15-2022

Uso de Dolutegravir a doble dosis en el paciente coinfectado por TB/VIH



UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Uso de Dolutegravir a doble dosis en el paciente coinfectado por TB/VIH

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 Curisinche 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

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección de Prevención y Control de VIH-SIDA, Enfermedades de Transmisión Sexual y Hepatitis (DPVIH) del Ministerio de Salud.

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.

Autores

Lourdes del Rocio, Carrera Acosta ¹

Revisores

Karen Huamán ¹

Fabiola Huaroto Ramírez¹

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

Repositorio general de documentos técnicos INS:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/218>



<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). Uso de Dolutegravir a doble dosis en el paciente coinfectado por TB-VIH. 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 Evaluación de Tecnología Sanitaria Rápida N° 15-2022

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVO	10
III. METODOLOGÍA.....	11
IV. RESULTADOS	13
V. CONCLUSIONES.....	14
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	14
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	14
VIII. FINANCIAMIENTO	14
IX. REFERENCIAS	14
X. ANEXOS.....	16

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 tuberculosis (TB) sigue siendo la principal causa de muerte de personas infectadas por el VIH en todo el mundo. La infección aumenta el riesgo de progresión a la enfermedad de TB activa, incluso entre los que están bien controlados con TAR contra el VIH. No obstante, el TAR reduce la morbilidad y está indicado para todos los pacientes coinfectados por TB/VIH.
- 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. Sin embargo, los primeros estudios indican que las interacciones farmacológicas entre DTG y Rifampicina pueden resultar en una disminución de las concentraciones de DTG, lo que plantea preocupaciones sobre la seguridad y el desarrollo potencial de resistencia en el contexto de niveles subterapéuticos de DTG.
- El objetivo de este informe es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la doble dosis de Dolutegravir (100 mg) en comparación con la dosis habitual (50 mg) en pacientes con infección por TB/VIH que se encuentran recibiendo el esquema estándar de tratamiento para tuberculosis.
- No se identificaron ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de la dosis de 100mg de dolutegravir comparada con la dosis de 50 mg en pacientes con infección por TB/VIH. Actualmente, se encuentra en desarrollo el ensayo clínico fase 2 RADIANT-TB que compara la doble dosis de dolutegravir (100 mg) vs la dosis habitual (50 mg) en pacientes con coinfección por TB/VIH.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) sigue siendo la principal causa de muerte de personas infectadas por el VIH en todo el mundo. VIH. La infección aumenta el riesgo de progresión a la enfermedad de TB activa, incluso entre los que están bien controlados con la terapia antirretroviral (TAR) contra el VIH. No obstante, el TAR reduce la morbilidad y está indicado para todos los pacientes coinfectados por TB/VIH. 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). Sin embargo, los primeros estudios indican que las interacciones farmacológicas entre DTG y Rifampicina pueden resultar en una disminución de concentraciones de DTG, lo que plantea preocupaciones sobre la seguridad y el desarrollo potencial de resistencia del VIH en el contexto de niveles subterapéuticos de DTG.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la doble dosis de dolutegravir (100 mg) en comparación con la dosis habitual (50 mg) en pacientes con infección por VIH y tuberculosis que se encuentran recibiendo el esquema estándar de tratamiento para tuberculosis.

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 (BVS), la Biblioteca Cochrane, además de una búsqueda manual. Luego de eliminar duplicados, fueron seleccionados los artículos que cumplieran con la pregunta de investigación.

RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 139 registros, de ellos 120 fueron tamizados por títulos y resúmenes, solo dos artículos pasaron a lectura de texto completo. Finalmente, no se incluyó ningún estudio con evidencia tanto para el desenlace de eficacia y seguridad.

CONCLUSIONES

No se identificaron ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de la dosis de 100mg de dolutegravir vs la dosis de 50 mg en pacientes coinfectados por TB/VIH. Actualmente, se encuentra en

desarrollo el ensayo clínico fase 2 RADIANT-TB que compara la doble dosis dolutegravir (100 mg) vs la dosis habitual de 50 mg en pacientes con coinfección por TB/VIH (ID: NCT03851588).

PALABRAS CLAVES: Dolutegravir, doble dosis, VIH, Tuberculosis

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 tuberculosis (TB) sigue siendo la principal causa de muerte de personas infectadas por el VIH en todo el mundo. La infección aumenta el riesgo de progresión a la enfermedad de TB activa, incluso entre los que están bien controlados con la terapia antirretroviral (TAR) contra el VIH. No obstante, el TAR reduce la morbimortalidad y está indicado para todos los pacientes coinfectados por TB/VIH.

1.1. Descripción de la tecnología

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). Sin embargo, los primeros estudios indican que las interacciones farmacológicas entre DTG y Rifampicina pueden resultar en una disminución de las concentraciones de DTG, lo que plantea preocupaciones sobre la seguridad y el desarrollo potencial de resistencia en el contexto de niveles subterapéuticos de DTG (4–6).

II. OBJETIVO

Identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la doble dosis de dolutegravir (100 mg) en comparación con la dosis habitual de 50 mg dolutegravir en pacientes con infección por VIH y tuberculosis que se encuentran recibiendo el esquema estándar de tratamiento para tuberculosis.

III. METODOLOGÍA

3.1. Formulación de pregunta PICO

A) ¿Cuál es la efectividad y seguridad de empezar tratamiento antirretroviral con Dolutegravir a 100 mg/día vs Dolutegravir 50mg/día en personas con TB/VIH adultos (personas que reciben esquema para TB sensible) sin tratamiento antirretroviral previo?

P	Personas con TB/VIH adultos (personas que reciben esquema para TB sensible) sin tratamiento antirretroviral previo
I	Inicio de TAR Dolutegravir 100 mg/día
C	Inicio de TAR Dolutegravir 50 mg/día
O	Desenlaces de eficacia <ul style="list-style-type: none">- Mortalidad (asociada al SIDA o a la tuberculosis o por todas las causas)- Progresión a SIDA o complicaciones relacionadas al VIH (enfermedades oportunistas)- Carga viral- Libre de enfermedad TB (clínica o microbiológica) Desenlace de seguridad <ul style="list-style-type: none">- Efectos adversos:- Síndrome reconstitución inmunológica (IRIS)

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Pacientes con TB-VIH que inician tratamiento antirretroviral con dolutegravir 100 mg y que reciben el esquema para TB sensible.
- 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.

3.2. 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**.

3.3. 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**.

3.4. Evaluación de calidad de la evidencia

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas: Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (7) . Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas). Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (8), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (9), compuesto por 23 ítems organizados en seis

dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 139 registros, de ellos 120 fueron tamizados por títulos y resúmenes y 2 a lectura de texto completo. Finalmente, no se incluyó ningún estudio con evidencia tanto para el desenlace de eficacia y seguridad.

Dolutegravir es un inhibidor de la integrasa del VIH cuyas concentraciones también se afectan con la coadministración de rifampicina (10). El área de acción bajo la curva de dolutegravir se reduce un 54% al administrarlo conjuntamente con rifampicina en voluntarios sanos. Este descenso se compensa duplicando la dosis de dolutegravir (50 mg/12h) tal como se demostró en estudios fase I (6). De acuerdo a las fichas técnicas vigentes de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (11) y de la Agencia Europea de Medicamentos (12), señalan que la dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina en la ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Adicionalmente, la Organización Mundial de la Salud, en su documento *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*(13), del 16 de julio de 2021, precisa que la dosis de dolutegravir de 50 mg dos veces al día es adecuada cuando se coadministra con rifampicina en dosis de 35 mg/kg. La dosis de 50 mg de dolutegravir dos veces al día debe mantenerse durante otras 2 semanas después de suspender la rifampicina debido al efecto inductor persistente tras la interrupción de un inductor potente.

Actualmente, se encuentra en desarrollo el ensayo clínico fase 2 RADIANT-TB que compara la doble dosis dolutegravir (100 mg) vs la dosis habitual de 50 mg en pacientes con coinfección TB/VIH NCT03851588(14).

V. CONCLUSIONES

- De acuerdo a la OMS y agencias reguladoras de medicamentos como FDA y la EMA, la dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina en la ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa.
- Actualmente, se encuentra en desarrollo el ensayo clínico fase 2 RADIANT-TB que compara la doble dosis dolutegravir (100 mg) vs la dosis habitual de 50 mg en pacientes con coinfección TB/VIH (ID: NCT03851588). Los resultados aún no han sido publicados hasta la fecha de este informe.

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. Albermann N, Schmitz-Winnenthal FH, Z'graggen K, Volk C, Hoffmann MM, Haefeli WE, et al. Expression of the drug transporters MDR1/ABCB1, MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2, and PXR in peripheral blood mononuclear cells and their relationship with the expression in intestine and liver. *Biochem Pharmacol.* 2005 Sep 15;70(6):949–58.
5. Zhang J, Hayes S, Sadler BM, Minto I, Brandt J, Piscitelli S, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-infected treatment-naive patients. 2015;
6. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir Given Twice Daily With Rifampin or Once Daily With Rifabutin: Results of a Phase 1 Study Among Healthy Subjects [Internet]. 2012. Available from: www.jaids.com
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online).* 2017;358:1–9.
8. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Online).* 2011 Oct 29;343(7829).
9. AGREE Next Steps Consortium. El instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. 2009.
10. Wright A, Zignol Matteo, WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world : fourth global report : the World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (WHO/UNION) Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 2002-2007. World Health Organization; 2008. 151 p.
11. Food Drug Administration (FDA), cder. Highlights of prescribing information for TIVICAY (Dolutegravir) [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204790s030,213983s0031bl.pdf
12. European Medicine Agency (EMA). Tivicay [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tivicay#product-information-section>
13. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring : recommendations for a public health approach. 2022. 548 p.
14. Kawuma AN, Wasmann RE, Dooley KE, Boffito M, Maartens G, Denti P. Population Pharmacokinetic Model and Alternative Dosing Regimens for Dolutegravir Coadministered with Rifampicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Jun 1;66(6).
15. 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.

X. ANEXOS

ANEXO 01. Estrategias de búsqueda

Base: LILACS/BVS OPS		
Fecha: 20 de diciembre 2022		
1	dolutegravir OR tivicay) AND (antiretroviral\$) OR (art or arv or HAART) AND (rapid OR accelerat\$ OR early OR fast Or immediate) AND (ramdom\$ OR trial OR blind\$ or control\$ or compar\$)	61

Base: Cochrane Library		
Fecha: 19 de octubre 2022		
1	MeSH descriptor: [tuberculosis] explode all trees	2986
2	(Tuberculosis ti,ab)	173
3	#1 OR #2	3138
4	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3292
5	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	13797
6	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
7	(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
8	acquired immun* and deficiency syndrome	1917
9	"HIV/AIDS"	2315
10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3377834
11	Dolutegravir or tivicay	743
12	#3 AND # 10 AND #11	20

Base: PubMed		
Fecha: 11 de octubre 2022		
1	((Tuberculosis [MeSH]) OR tuberculosis[Title/Abstract])	271,320
2	hiv[MeSH Terms]	106,573
3	hiv infection[MeSH Terms]	311,564
4	hiv infections	331,966
5	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
6	(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
7	acquired immun*[Title/Abstract] AND deficiency syndrome[Title/Abstract]	6945
8	"HIV/AIDS"[Title/Abstract]	35,179
9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	370,815
10	(dolutegravir[Title/Abstract] OR ticvay[Title/Abstract])	1703
11	#1 AND #9 AND 10	58

ANEXO 02. Flujograma de selección de estudios

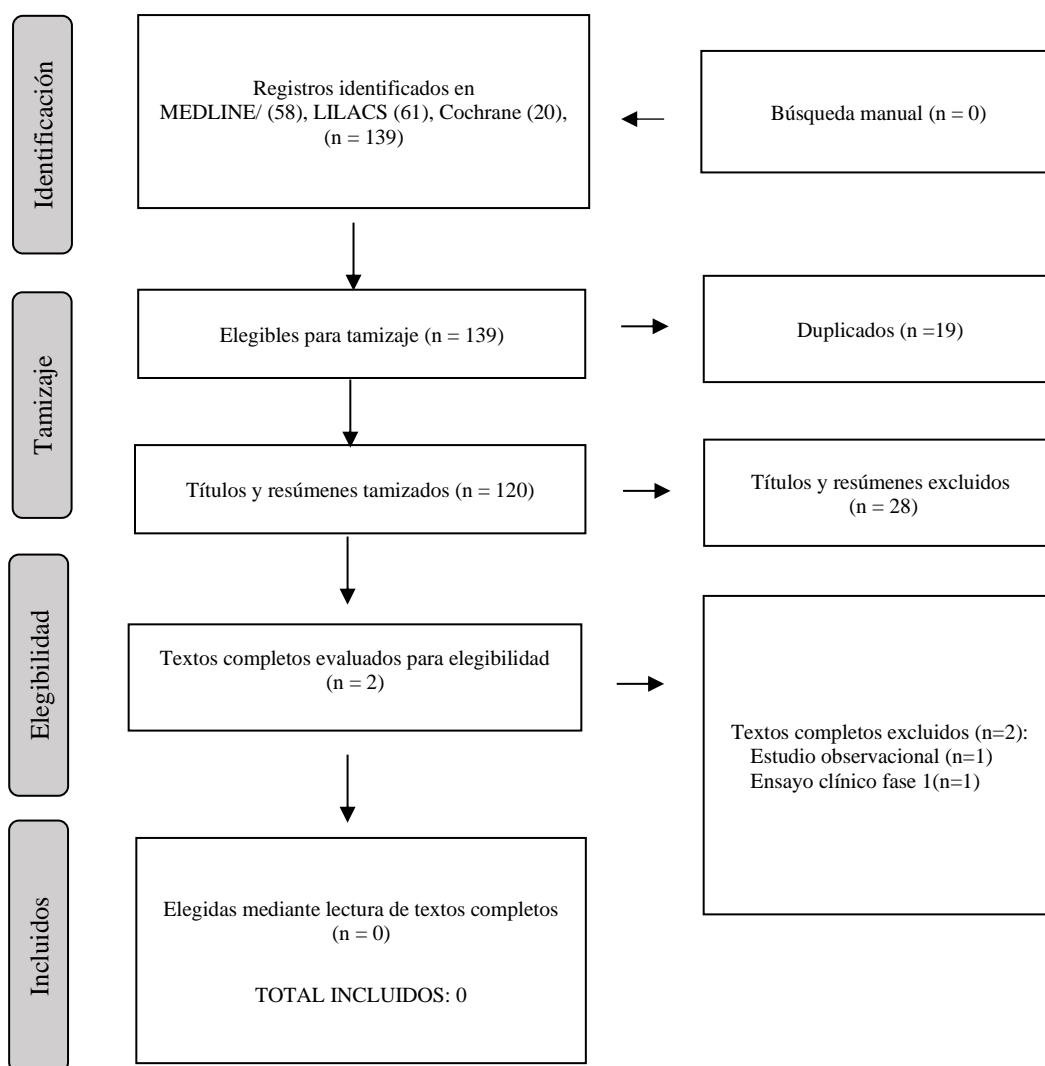


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097(15).

Anexo 03. Tabla con las características de los Estudios EXCLUIDOS

Autor y año	Título	Razón de EXCLUSIÓN
Chawangna Modongo et al. (2022) (13)	Clinical and virological outcomes of TB/HIV co-infected patients treated with dolutegravir-based HIV antiretroviral regimens: Programmatic experience from Botswana	Estudio observacional
Dooley et al. (2019) (6)	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir Given Twice Daily With Rifampin or Once Daily With Rifabutin: Results of a Phase 1 Study Among Healthy Subject	Es un ensayo clínico fase 1 de un solo brazo