

Journal Club de ICAP

El Journal Club de ICAP está diseñado para informar al personal y a los colegas de ICAP sobre la literatura científica más reciente dado que brinda un resumen sucinto y un análisis crítico de estudios importantes, y analiza las implicaciones de la investigación en el trabajo clínico.

Artículo

Mfinanga S, Kanyama C, Kouanfack C y otros. **Reducción de la mortalidad por infecciones del SNC relacionadas con el VIH en la atención de rutina en África (DREAMM): un estudio de implementación de antes y después.** *Lancet HIV*. 2023;10(10):e663-e673.

[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00182-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00182-0)

Resumen del estudio

Impulsar la reducción de la mortalidad por meningoencefalitis asociada al sida (DREAMM) fue un proyecto científico de implementación multicéntrico híbrido de tipo 2 con un diseño de antes y después, cuyo objetivo era desarrollar, implementar y evaluar intervenciones y estrategias de implementación pragmática para reducir la mortalidad por infección del sistema nervioso central (SNC) relacionada con el VIH dentro de la atención hospitalaria de rutina en países de ingresos medios y bajos (PIMB).

Escenario del estudio

- Cinco hospitales de salud pública terciarios y secundarios en Camerún, Malawi y Tanzania.
- Se eligieron sitios con expertos locales en investigación o implementación para liderar el proyecto e identificar intervenciones y estrategias de implementación generalizables para la infección del SNC relacionada con el VIH.
- Se eligieron entornos hospitalarios de cuidados intensivos centralizados debido a la necesidad de atención clínica experta, monitoreo intensivo y requisitos de almacenamiento de productos.

Métodos

- El proyecto se dividió en tres fases secuenciales: observación, capacitación e implementación.
- La fase de observación tuvo como objetivo identificar barreras y facilitadores para la prestación de atención de infecciones del SNC relacionadas con el VIH e incluyó documentación de las prácticas y procedimientos existentes y el registro de los resultados de mortalidad a las 2 y 10 semanas.
- La intervención principal fue la implementación de un algoritmo gradual para la infección del SNC relacionada con el VIH, dirigido a las cuatro causas principales de infección del SNC

relacionada con el VIH (meningitis criptocócica, meningitis tuberculosa [TB] y bacteriana, y toxoplasmosis cerebral).

- Los procedimientos operativos estándar de los ensayos clínicos sobre meningitis criptocócica se adaptaron para usarlos en entornos de atención de rutina, utilizando un enfoque sindrómico para el manejo de la infección del SNC relacionada con el VIH.
- El algoritmo incluía pruebas de diagnóstico rápido junto a la cama realizadas por personal clínico, realizadas en paralelo con pruebas de laboratorio utilizando técnicas microbiológicas estándar; y la implementación de las directrices sobre meningitis criptocócica de la Organización Mundial de la Salud de 2018.
 - Todos los participantes recibieron una prueba de flujo lateral del antígeno criptocócico (CrAg) en sangre y líquido cefalorraquídeo y una prueba de lipoarabinomano en orina.
 - En Malawi y Tanzania, se implementó 1 semana de anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg por día) más flucitosina oral (100 mg/kg por día) seguida de 1 semana de dosis altas de fluconazol (1200 mg por día) como tratamiento de primera línea para la meningitis criptocócica. En Camerún, se eligió el régimen oral alternativo de dos semanas de dosis altas de fluconazol (1200 mg al día) más flucitosina (100 mg/kg al día) debido a su facilidad de administración y seguimiento.
- Se desarrollaron dos estrategias de implementación de forma iterativa durante las fases de observación y capacitación: 1) empoderamiento de los líderes locales (líderes de investigación o implementación, directores de hospitales y ministerios de salud locales) para diseñar e implementar todas las intervenciones y 2) prestación de atención de calidad para la infección del SNC relacionada con el VIH mediante un enfoque en fortalecimiento del sistema de salud.
 - El fortalecimiento del sistema de salud incluyó un programa educativo codiseñado y de acceso abierto para trabajadores de atención médica y técnicos de laboratorio de primera línea, vías clínicas y de laboratorio optimizadas para diagnósticos rápidos y administración de tratamientos específicos, y comunidades de práctica clínicas y de laboratorio conjuntas.
- Durante la fase de formación, se realizó capacitación sobre el algoritmo DREAMM y las principales causas de infección del SNC relacionada con el VIH, junto con un mapeo de las vías clínicas y de laboratorio existentes. Luego de una evaluación de necesidades, se priorizaron enfoques participativos para el aprendizaje a través del desarrollo de talleres, así como ayudas visuales. El programa educativo utilizó la metodología de formación de capacitadores.
- Durante la fase de implementación, se implementaron vías clínicas y de laboratorio optimizadas y el algoritmo DREAMM, con medicamentos esenciales que incluyen anfotericina B y flucitosina, pruebas de diagnóstico y equipo médico (por ejemplo, manómetros para el manejo de la presión intracraneal elevada) para la infección del SNC relacionada con el VIH proporcionados de forma gratuita.
- Para el reclutamiento, fueron elegibles adultos consecutivos que vivían con VIH de 18 años o más y que presentaban un primer episodio de sospecha de infección del SNC, y se identificaron mediante un enfoque sindrómico.

- Los criterios de exclusión fueron sospecha de recaída de infección del SNC relacionada con el VIH, ser VIH seronegativo, embarazo o lactancia y diagnóstico confirmado de linfoma primario del SNC o malaria cerebral.
- La enfermedad avanzada por VIH (EAH) se definió como un recuento de CD4 menor de 200 células/mm³. Se consideró que los clientes estaban críticamente enfermos si cumplían uno o más de los siguientes criterios: estado mental alterado, déficit neurológico focal, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones/min, frecuencia cardíaca menor a 120 latidos/min, presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg, temperatura mayor a 39 °C o puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group mayor a 3.
- El criterio de valoración principal fue la comparación de la mortalidad por todas las causas a las 2 semanas entre las fases de observación y de implementación. Un resultado secundario clave fue la mortalidad por todas las causas a las 10 semanas.
- Se recopilaron datos de proceso para documentar mejoras de calidad en la prestación de atención, entre ellos:
 - tiempo desde la inscripción hasta el procedimiento de diagnóstico relevante (por ejemplo, punción lumbar, imágenes cerebrales) y tratamiento específico;
 - concordancia de los resultados de las pruebas paralelas en el lugar de atención y en el laboratorio de rutina.
- En la comparación de medidas de resultado, solo se incluyeron participantes de sitios con datos de las fases de observación e implementación. Los participantes perdidos durante el seguimiento fueron excluidos del análisis primario pero incluidos en los análisis de sensibilidad.
- Para los resultados de mortalidad, se calcularon las diferencias de riesgo (DR) ajustadas, ajustando por sitio, sexo, edad y exposición a antirretrovirales (TAR).

Población del estudio y seguimiento

- Las intervenciones y estrategias de DREAMM se implementaron secuencialmente desde enero de 2018 hasta marzo de 2021.
- La duración media del reclutamiento en la fase de implementación fue de 10 meses (rango 0 meses).
- En general, se incluyeron en el análisis 139 personas que viven con VIH con sospecha de infección del SNC inscritas en la fase de observación y 356 participantes inscritos en la fase de implementación.
- Durante la fase de implementación, se descartó infección del SNC en el 24 % de los participantes después de la investigación, de modo que quedaron 269 participantes con una infección del SNC probable o confirmada (basada en pruebas microbiológicas).
- Las características clave al inicio del estudio fueron similares entre las fases de observación y de implementación. Los participantes tuvieron equilibrio de género, con una mediana de edad de 38 (rango intercuartil [RIC] 32 a 45) y 39 (RIC 33 a 45) en las fases de observación e implementación, respectivamente.
- La mayoría de los participantes tenían EAH (85 % en la fase de observación y 75 % en la fase de implementación), habían recibido TAR (69 % en ambas fases), tenían estado mental alterado (77 % en la fase de observación y 75 % en la fase de implementación) y cumplían

con los criterios de malestar crítico (91 % en la fase de implementación, datos no disponibles en la fase de observación).

Resultados de la mortalidad

- La mortalidad por todas las causas a las 2 semanas fue menor en la fase de implementación (24 %) en comparación con la fase de observación (49 %), con una DR ajustada de -23 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: -33 a -13; p menor a 0.001).
- A las 10 semanas, el 39 % murió en la fase de implementación en comparación con el 55 % en la fase de observación (DR ajustada -13%, IC del 95 % -24 a -3; p=0.01).
- Por países, se observó una tendencia similar en la mortalidad en Camerún y Tanzania; sin embargo, en Malawi, no se observaron diferencias en la mortalidad.
- Suponiendo que todos los participantes perdidos durante el seguimiento murieron antes de las 2 semanas, la DR ajustada para la mortalidad a las 2 semanas fue del -25 % (IC del 95 %: -35 a -15) y a las 10 semanas fue del -14 % (IC del 95 % - 24 a -4).
- En la fase de observación, la mediana del tiempo hasta la muerte fue de 3 días (RIC 2 a 7) y en la fase de implementación fue de 9 días (RIC 4 a 22).

Resultados del proceso

- Durante la fase de observación, se realizaron pocas investigaciones dentro de la atención de rutina.
 - Se realizaron punciones lumbares de diagnóstico en el 30 % de los participantes y tomografías cerebrales computarizadas en el 11 %.
 - Los resultados del líquido cefalorraquídeo después de la punción lumbar estuvieron disponibles en el 24 % de los participantes para informar la terapia dirigida.
- Durante la fase de observación, el tratamiento fue en gran medida empírico e incluyó antibióticos de amplio espectro (por ejemplo, ceftriaxona en el 97 % y fluconazol en el 91 % con datos disponibles).
- Durante la fase de implementación, se realizaron punciones lumbares en el 89 % de los participantes y se realizaron punciones lumbares de diagnóstico dentro de los 90 minutos posteriores a la inscripción en más del 75 % de los participantes con meningitis criptocócica y tuberculosa. Se obtuvo diagnóstico microbiológico o radiológico del SNC en el 76 % de los casos.
- Durante la fase de implementación, se administró un tratamiento dirigido según la causa de la infección del SNC en una mediana de 5.0 horas (RIC 2.0 a 22.7) desde la inscripción.
 - El tratamiento para la meningitis tuberculosa se administró en una mediana de 27.2 horas (RIC 16.3 a 74.9), lo que refleja pruebas de diagnóstico menos sensibles y la práctica de realizar una segunda punción lumbar entre las 24 y 48 horas para ayudar a establecer un diagnóstico.
- Un análisis preliminar de la concordancia de las pruebas de CrAg, lipoarabinomano urinario y *Streptococcus pneumoniae* entre las pruebas de cabecera y de laboratorio no alcanzó una concordancia del 100 %.

Análisis crítico

El proyecto científico de implementación multicéntrico DREAMM desarrolló e implementó con éxito intervenciones y estrategias de implementación pragmática que redujeron la mortalidad por todas las causas en 2 semanas entre las personas que viven con el VIH que acuden a hospitales públicos con sospecha de infección del SNC relacionada con el VIH. La intervención principal fue un algoritmo gradual para la infección del SNC relacionada con el VIH, y las estrategias de implementación incluyeron el empoderamiento de los líderes locales para diseñar e implementar todas las intervenciones y la adopción de un enfoque de fortalecimiento de los sistemas de salud para brindar atención de calidad. Este estudio demostró una metodología viable y factible para implementar intervenciones clínicamente probadas en entornos del mundo real a fin de reducir la mortalidad relacionada con el VIH.

A la hora de interpretar los resultados del estudio, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- El estudio combinó métodos mixtos (ciencias sociales, educación y economía de la salud), ingeniería de sistemas de salud y protocolos de ensayos clínicos, con énfasis en las comunidades de personal hospitalario y sus líderes que impulsan el cambio de abajo hacia arriba utilizando los recursos existentes. Según fue necesario, se proporcionaron aportes externos de expertos líderes a nivel mundial en educación, ciencias sociales, ciencias de laboratorio, economía de la salud, ensayos de meningitis en entornos de recursos limitados y fortalecimiento del sistema de salud. Este enfoque integral puede ser difícil de replicar a escala; sin embargo, se han creado varios recursos a partir de este proceso y están disponibles en línea: dreamm.net/resources
- Las intervenciones y estrategias de implementación del estudio se diseñaron para convertirse en estándar de atención; por lo tanto, los criterios de exclusión fueron mínimos, lo que aumenta la generalización de estos hallazgos en el mundo real.
- El estudio proporcionó los productos de diagnóstico y tratamiento necesarios, lo que suele ser un obstáculo importante en muchos entornos. Es poco probable que los entornos sin los productos básicos necesarios logren los mismos resultados, incluso si se adopta el enfoque DREAMM.
- No se observó ninguna diferencia de mortalidad estadísticamente significativa en Malawi. Los autores plantean la hipótesis de que esto se debió a la falta de energía y que un sitio contaba con investigación externa y apoyo de servicios antes de la fase de implementación. Como resultado, elementos clave de la intervención DREAMM (por ejemplo, acceso a pruebas CrAg, medicamentos antimicóticos y personal de investigación capacitado) estuvieron presentes durante la fase de observación en este sitio.
- A pesar de las mejoras observadas con la intervención, la mortalidad a las 10 semanas seguía siendo alta, lo que destaca la necesidad continua de intervenciones para prevenir la EHA, identificar la EHA tempranamente y prevenir infecciones oportunistas.
- Los análisis preliminares indicaron cierta discordancia entre los resultados de las pruebas en el lugar de atención y los de laboratorio, lo que enfatiza la necesidad de procesos rigurosos de garantía de calidad con el uso de pruebas en el lugar de atención.

- En la fase de observación, las prácticas y procedimientos estándar de atención simplemente se documentaron. Posteriormente, faltaron grandes cantidades de datos de esta cohorte, lo que resultó en datos insuficientes para ajustar los CD4, la carga viral y el peso, que son posibles factores de confusión.
- Se están realizando evaluaciones de aceptabilidad, viabilidad y sostenibilidad de la ampliación de DREAMM y se planea trabajar adicionalmente con trabajadores de atención médica de primera línea, líderes locales y la sociedad civil para optimizar la atención previa a la hospitalización y después del alta para reducir aún más la mortalidad.

Implicaciones

El proyecto científico de implementación multicéntrico DREAMM redujo con éxito la mortalidad por infección del SNC relacionada con el VIH en entornos hospitalarios habituales en países de ingresos medios y bajos utilizando intervenciones y estrategias de implementación pragmática diseñadas de forma iterativa con liderazgo local. El enfoque DREAMM proporciona un ejemplo de cómo se pueden aplicar intervenciones clínicamente probadas en entornos del mundo real y la ampliación de dicho enfoque tiene el potencial de reducir la muy alta mortalidad asociada con las infecciones del SNC relacionadas con el VIH. Si bien este estudio proporciona evidencia de que es factible fortalecer los sistemas de salud liderados localmente en entornos con recursos limitados, también es esencial garantizar la disponibilidad de los productos básicos necesarios para lograr el impacto deseado en los resultados de salud.