



RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA pediátrico- 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En niños y niñas > 10 años VIH (+) en tratamiento exitoso ¿Se debe “usar triterapia” en comparación a “usar biterapia”.

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Niños y niñas > 10 años VIH (+) en tratamiento exitoso.

Intervención: Usar triterapia.

Comparación: Usar biterapia.

Desenlaces (outcomes): Mantención de supresión virológica, progresión a sida, adherencia, resistencia, progresión a diálisis, fracturas, efectos adversos.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en niños con diagnóstico de VIH en tratamiento exitoso, en quienes se comparara el cambio a biterapia en comparación con la mantención de la triple terapia. Sin embargo no se identificaron revisiones sistemáticas asociadas al tema de interés, por lo que, en consenso con el panel de expertos, se decidió ampliar la búsqueda hacia estudios realizados en población adulta que cumpliera con los criterios de intervención y comparación de la pregunta formulada. Se identificaron 3 revisiones sistemáticas que incluyeron 15 estudios primarios, de los cuales 9 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Doble versus triple terapia antirretroviral para la mantención de supresión en VIH](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	3 [1-3]
Estudios primarios	9 ensayos aleatorizados [4-12], 6 observacionales [13-18]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

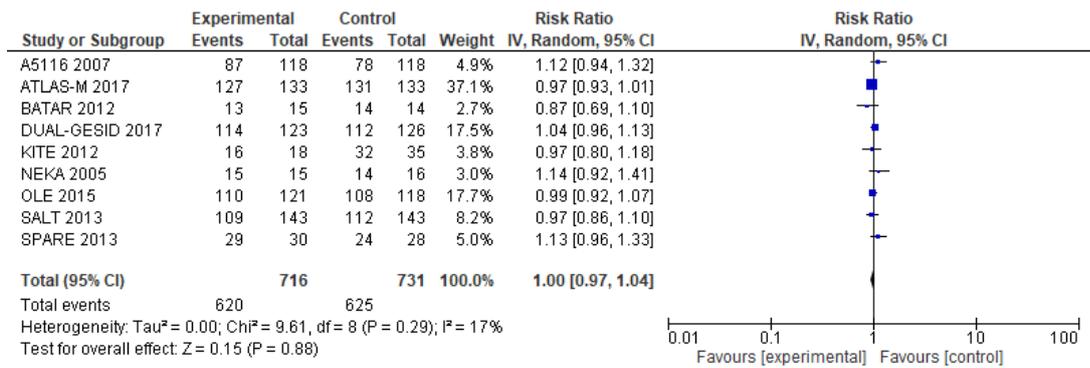
Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que ninguna revisión sistemática cumple con todos los requisitos metodológicos establecidos para el presente informe, es decir, incluir los estudios primarios relevantes y entregar un estimador agregado del efecto para los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió rehacer el metanálisis directamente a partir de los estudios primarios considerados relevantes [4-12] para construir la tabla de resumen de resultados.

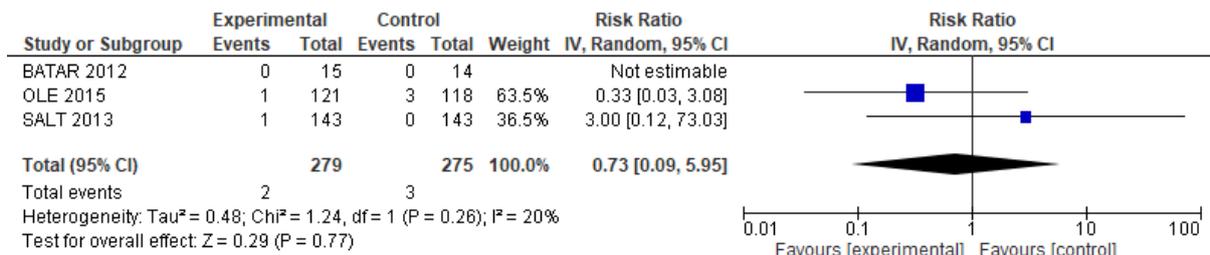
Metanálisis

Mantención de supresión virológica

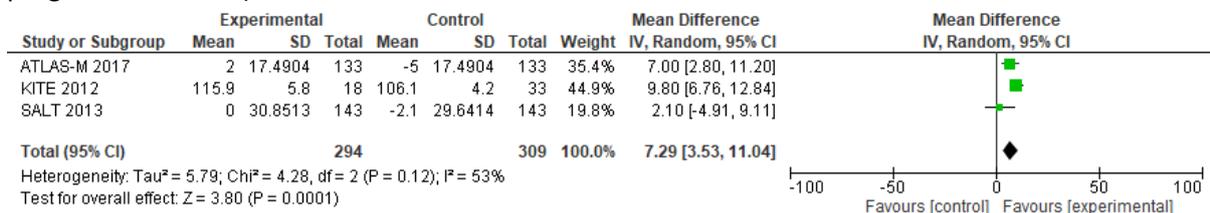
¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.



Resistencia



Función renal (evidencia indirecta para los desenlaces críticos para la toma de decisión, como progresión a diálisis)



Efectos adversos

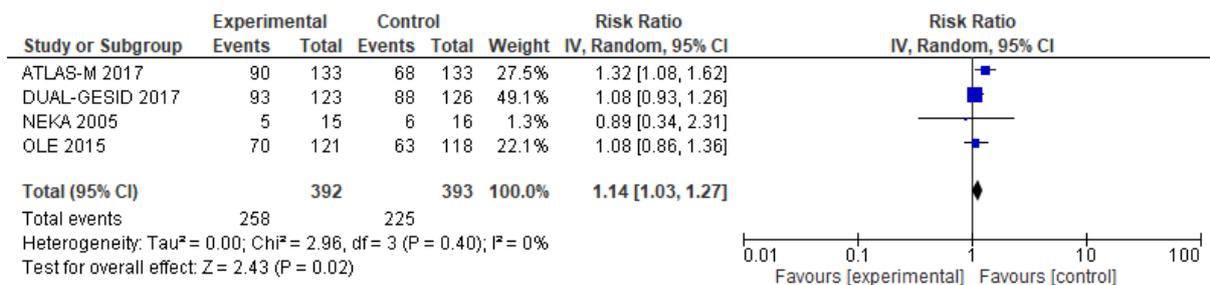


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TRITERAPIA COMPARADO CON BITERAPIA EN NIÑOS Y NIÑAS >10 AÑOS VIH (+) CON TRATAMIENTO EXITOSO						
Pacientes	Niños y niñas > 10 años VIH (+) en tratamiento exitoso.					
Intervención	Triterapia.					
Comparación	Biterapia.					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON biterapia	CON triterapia	Diferencia (IC 95%)		
Mantenimiento de supresión virológica	RR 1,0 (0,97 a 1,04) -- 1447 pacientes / 9 ensayos [4-12]	855 por 1000	855 por 1000	Diferencia: 0 (26 menos a 34 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Mantener triterapia comparado con cambiar a biterapia en niños y niñas con VIH (+) con tratamiento exitoso podría hacer poca diferencia en mantenimiento de supresión virológica.
Progresión a SIDA	Un ensayo [10] con 239 pacientes midió progresión a etapa SIDA, sin embargo no hubo eventos en ninguno de los dos grupos.				⊕⊕○○ ^{1,3} Baja	Mantener triterapia comparado con cambiar a biterapia en niños y niñas con VIH (+) con tratamiento exitoso podría hacer poca diferencia en progresión a SIDA, pero la certeza de la evidencia es baja.
Adherencia	Un ensayo [5] utilizó una escala de autoreporte de adherencia (sin mayor especificación) que reportó una disminución de un 2% (4 menos a 1% más). Otro ensayo [6] evaluando de una forma similar, reporta que no hubo diferencias (sin datos cuantitativos). Finalmente, un tercer ensayo [8] usando escala de autoreporte de 0 a 4 puntos (mayor puntaje peor adherencia), reporta un promedio de 0,32 puntos para triterapia y un promedio 0,06 para biterapia (no reporta desviación estándar).				⊕⊕○○ ^{1,3} Baja	Mantener triterapia comparado con cambiar a biterapia en niños y niñas con VIH (+) con tratamiento exitoso podría hacer poca diferencia en adherencia, pero la certeza de la evidencia es baja.
Resistencia	RR 0,73 (0,09 a 5,95) -- 554 pacientes / 3 ensayos [6,10,11]	11 por 1000	8 por 1000	Diferencia: 3 menos (10 menos a 54 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Mantener triterapia comparado con cambiar a biterapia en niños y niñas con VIH (+) con tratamiento exitoso podría hacer poca diferencia en resistencia.
Progresión diálisis***	No se encontró ningún ensayo evaluando progresión a diálisis. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta: Tres ensayos [5,8,11] reportaron un cambio en la velocidad de filtración glomerular (VFG) de 7,29 ml/min mejor en el grupo triterapia (DM: 7,29; IC 95% 3,53 a 11,04 más).				⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Mantener triterapia comparado con cambiar a biterapia en niños y niñas con VIH (+) con tratamiento exitoso podría disminuir la progresión a diálisis.
Fracturas	No se encontró ningún ensayo evaluando fracturas. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta: Dos ensayos [8, 12] reportaron sin cambios en densidad ósea en pelvis, columna y fémur.				⊕○○○ ^{1,3} Muy baja	Mantener triterapia comparado con cambiar a biterapia en niños y niñas con VIH (+) con tratamiento exitoso podría tener poco impacto en fracturas.
Efectos adversos	RR 1,14 (1,03 a 1,27) -- 785 pacientes / 4 ensayos [5,7,9,10]	573 por 1000	653 por 1000	Diferencia: 80 más (17 a 155 más)	⊕⊕⊕ Alta	Mantener triterapia comparado con cambiar a biterapia en niños y niñas con VIH (+) con tratamiento exitoso aumenta los efectos adversos

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*Los riesgos **SIN biterapia** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON triterapia** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**Seguimiento entre 48 y 110 semanas.

***Función renal medido a través de la velocidad de filtración glomerular, la cual a mayor puntaje mejor función renal. No se identificaron estudios que midan la diferencia mínima clínicamente relevante en esta población.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que ningún ensayo fue ciego. Además, en 4 ensayos [4, 6, 8, 9] no estaba clara la generación de la secuencia de aleatorización ni el ocultamiento de ésta.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva una decisión diferente.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que la evidencia proviene de adultos, excepto en el desenlace de efectos adversos, donde es esperable que incluso los efectos adversos sean mayores. En el desenlace progresión a diálisis y función renal se disminuyó un nivel adicional por reportarse a través de desenlaces sustitutos.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019.

REFERENCIAS

1. Baril JG, Angel JB, Gill MJ, Gathe J, Cahn P, van Wyk J, Walmsley S. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. *PloS one*. 2016;11(2):e0148231.
2. Höring S, Löffler B, Pletz MW, Rößler S, Weis S, Schleenvoigt BT. Dual antiretroviral therapy with tenofovir (TDF) and darunavir/ritonavir (DRV/RTV) in an HIV-1 positive patient: a case report, review, and meta-analysis of the literature on dual treatment strategies using protease inhibitors in combination with an NRTI. *Infection*. 2018;46(5):599-605.
3. Perez-Molina JA, Pulido F, Di Giambenedetto S, Ribera E, Moreno S, Zamora J, Coscia C, Alejos B, Pitch J, Gatell JM, De Luca A, Arribas JR. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted PI plus lamivudine for maintenance of virological suppression: GeSIDA study 9717. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(11):2927-2935.
4. A5116. Fischl MA, Collier AC, Mukherjee AL, Feinberg JE, Demeter LM, Tebas P, Giuliano M, Dehlinger M, Garren K, Brizz B, Bassett R. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. *AIDS (London, England)*. 2007;21(3):325-33.
5. ATLAS-M. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, Castagna A, Orofino G, Francisci D, Chinello P, Madeddu G, Grima P, Rusconi S, Di Pietro M, Mondì A, Ciccarelli N, Borghetti A, Focà E, Colafigli M, De Luca A, Cauda R, Atlas-M Study Group. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(4):1163-1171.
6. BATAR. Cohen C, Green J, Olivet H, Khanlou H, Burman W, Corales R. A randomized pilot study of tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) + boosted atazanavir (ATV/r) vs. raltegravir (RAL BID) + ATV/r vs. RAL BID + ATV BID. *Journal of the International AIDS Society*. 2012;15(suppl 4):18279.
7. DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, Payeras A, Domingo P, Sanz J, Cervero M, Curran A, Rodríguez-Gómez FJ, Téllez MJ, Ryan P, Barrufet P, Knobel H, Rivero A, Alejos B, Yllescas M, Arribas JR, DUAL-GESIDA-8014-RIS-EST45 Study Group. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(12):2112-2118.
8. KITE. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, Eaton ME, Del Rio C, Lennox JL. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS research and human retroviruses*. 2012;28(10):1196-206.
9. NEKA. Negredo E, Moltó J, Burger D, Côté H, Miró O, Ribalta J, Martínez E, Puig J, Ruiz L, Salazar J, López S, Montaner J, Rey-Joly C, Clotet B. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-

- sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2005;38(1):47-52.
10. OLE. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, Zamora FX, Estrada V, Crespo M, Podzamczar D, Portilla J, Dronda F, Iribarren JA, Domingo P, Pulido F, Montero M, Knobel H, Cabié A, Weiss L, Gatell JM, OLE/RIS-EST13 Study Group. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 2015;15(7):785-92.
 11. SALT. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, Estébanez M, Santos J, Sanz-Moreno J, Troya J, Mariño A, Antela A, Navarro J, Navarro J, Esteban H, Moreno S, GESIDA 7011 Study Group. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 2015;15(7):775-84.
 12. SPARE. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, Mitsuya H, Oka S, SPARE study team. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PloS one*. 2013;8(8):e73639.
 13. Calin R, Valantin M-A, Simon A, Paris L, Tubiana R, Schneider L. Raltegravir/etravirine dual therapy as a virologically safe treatment option in suppressed HIV-1- infected patients without previous NNRTI failure. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. 2013;June 30-July 3; Kuala Lumpur, Malaysia.
 14. Calza L, Vanino E, Colangeli V, Manfredi R, Borderi M, Puggioli C. Simplification to dual therapy containing raltegravir and darunavir/ritonavir in HIV-infected patients on virologically suppressed therapy including nucleoside/nucleotide analogues and ritonavir-boosted protease inhibitors. 14th European AIDS Clinical Society Conference. 2013;October 16–19; Brussels, Belgium.
 15. Cotte L, Durant J, Brochier C, Andre P, Cottalorda J, Pradat P. Safety and efficacy of a maraviroc-raltegravir combination following a 6 month induction phase with maraviroc-raltegravir-tenfovir-emtricitabine in naive HIV-1 infected patients with CCR5 virus: interim analysis of the No Nuc No Boost study. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. 2013;June 30-July 3; Kuala Lumpur, Malaysia.
 16. Katlama C, Assoumou L, Valantin M-A, Duvivier C, Soulie C, Chablais L. Maraviroc plus raltegravir dual therapy in aviremic HIV infected patients with lipodystrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2013;March 3–6; Atlanta, GA.
 17. Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, Muret P, Peytavin G, André-Garnier E, Bettinger D, Ferré V, Hoen B, Raffi F. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antiviral therapy*. 2014;19(1):117-23.
 18. Ruane PJ, Wolfe PR. Dual maintenance therapy with raltegravir 400 mg BID with atazanavir 400 mg QD in patients with no prior PI resistance and intolerance to other ATV regimens:

follow up report. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010;September 12–15; Boston, MA.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (immunodeficiency OR "immuno-deficiency" OR "immune-deficiency" OR immunodeficiency OR "immune deficiency") OR (AIDS* AND (immunodeficiency OR "immuno-deficiency" OR "immune-deficiency" OR immunodeficiency OR "immune deficiency" OR infection OR epidemic OR pandemic OR stigma)) OR PLWHIV OR "tb-hiv" OR tbhiv)
- #2 (child* OR boy* OR toddler* OR preschooler* OR infant* OR schoolchildren*)
- #3 (bitherap* OR double* OR dual*)
- #4 (antiretrovir* OR "anti-retroviral" OR ARV OR HAART* OR ARVS OR (art AND hiv*))
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4