



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 mayores de 1 año VIH (+) ¿Se debe “dar TAR de inicio universal” en comparación a “dar TAR según etapificación”?

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

Población: Niños y niñas mayores de 1 año VIH (+).

Intervención: Dar TAR de inicio universal.

Comparación: Dar TAR según etapificación.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, progresión a SIDA, supresión viral, adherencia a tratamiento, resistencia, efectos adversos serios.

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 mayores de 1 año con diagnóstico de VIH, en los cuales se compara un inicio inmediato de tratamiento antirretroviral, contra un inicio más tardío basado en criterios clínicos o de laboratorio. Se identificaron 3 revisiones sistemáticas que incluyeron 5 estudios primarios, de los cuales 4 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Tratamiento antirretroviral inmediato versus diferido en niños con VIH](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	3 [1-3]
Estudios primarios	4 ensayos aleatorizados [4-7], 1 estudio observacional [8]

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.

Además, se analizaron 2 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [7,9]. Uno de ellos [7] ya había sido incorporado al análisis y el segundo [9] corresponde a otra publicación de uno de los ensayos identificados, por lo que también fue incorporado al análisis.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existen 2 de las revisiones sistemáticas [2,3] que en conjunto:

1. Incluyen el total de los estudios posiblemente relevantes [4-7], considerando que según la metodología GRADE² los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
2. Entregan un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

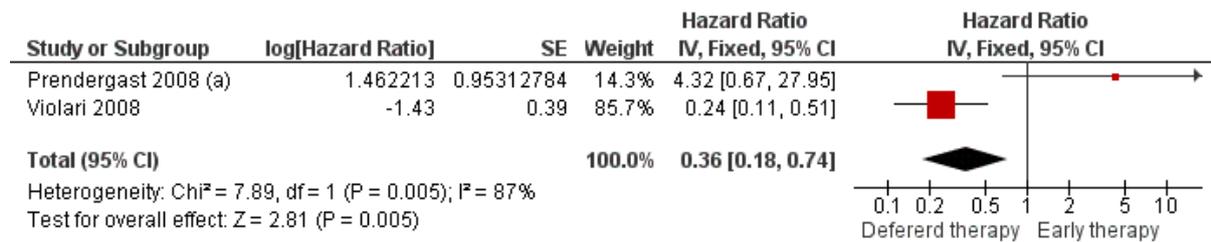
Por lo tanto, se decidió utilizar la información entregada por éstas para construir la tabla de resumen de resultados.

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.

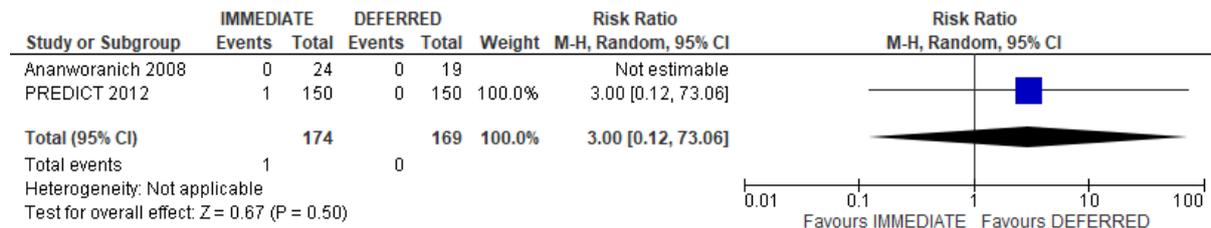
² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Metanálisis

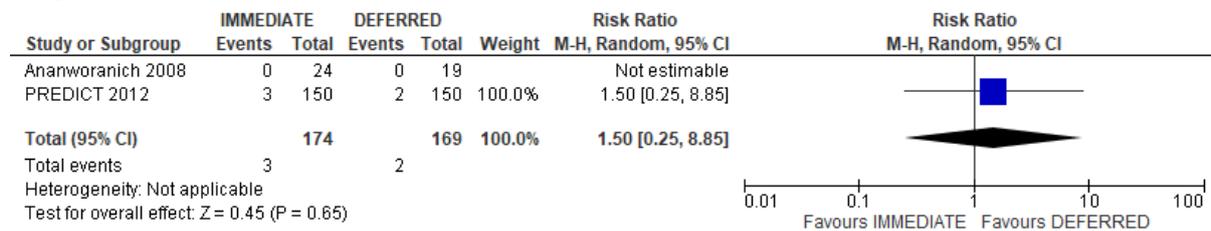
Mortalidad en niños menores de 3 años



Mortalidad en niños entre 3 y 5 años



Progresión a SIDA



Efectos adversos



Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

DAR TAR DE INICIO UNIVERSAL EN NIÑOS Y NIÑAS MAYORES DE 1 AÑO VIH (+).						
Pacientes	Niños y niñas mayores de 1 año VIH (+).					
Intervención	Dar TAR de inicio universal.					
Comparación	Dar TAR según etapificación.					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON iniciar TAR según etapificación	CON iniciar TAR universal	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad en niños menores de 3 años	HR 0,36 (0,18 a 0,74) -- 188 pacientes / 2 ensayos [6,7]	6 por 10.000	2 por 10.000	Diferencia: 4 menos por 10.000 (2 a 5 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Iniciar TAR universal comparado con iniciar TAR según etapificación probablemente tiene poco impacto en la mortalidad.
Mortalidad en niños entre 3 y 5 años	RR 3,00 (0,12 a 73,06) -- 343 pacientes / 2 ensayos [4,5]	3 por 1000	9 por 1000	Diferencia: 6 más (3 menos a 210 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No es posible establecer con claridad si iniciar TAR universal comparado con iniciar TAR según etapificación tiene impacto en mortalidad, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
Progresión a SIDA	RR 1,50 (0,25 a 8,85) -- 343 pacientes / 2 ensayos [4, 5]	12 por 1000	18 por 1000	Diferencia: 6 más (9 menos a 93 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No es posible establecer con claridad si iniciar TAR universal comparado con iniciar TAR según etapificación impacta en progresión a SIDA, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
Supresión viral	El desenlace supresión viral no fue medido o reportado.				--	--
Adherencia a tratamiento	El desenlace adherencia a tratamiento no fue medido o reportado				--	--
Resistencia	El desenlace resistencia no fue medido o reportado.				--	--
Efectos adversos***	RR 0,92 (0,80 a 1,07) -- 43 pacientes / 1 ensayo [4]	1000 por 1000	920 por 1000	Diferencia: 80 menos (200 menos a 70 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	Iniciar TAR universal comparado con iniciar TAR según etapificación podría disminuir la aparición de efectos adversos tales como erupción cutánea y anemia. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos serios	El desenlace efectos adversos serios no fue medido o reportado.				--	--

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

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

*Los riesgos **CON iniciar TAR según etapificación** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON iniciar TAR universal** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**Seguimiento entre 96 y 144 semanas.

***Efectos adversos tales como erupción cutánea y anemia.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que ninguno de los ensayos fue ciego para los padres. Además, en uno de los ensayos [4] no estaba clara la generación de secuencia de aleatorización ni ocultamiento de ésta.

² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva una decisión diferente. Además, hay muy pocos eventos por lo cual no se puede descartar que el resultado sea por azar.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019

REFERENCIAS

1. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams EJ. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age: a systematic review. *AIDS (London, England)*. 2014;28 Suppl 2(SUPPL. 2):S137-46.
2. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;5(5):CD004772.
3. Siegfried N, Davies MA, Penazzato M, Muhe LM, Egger M. Optimal time for initiating antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected, treatment-naive children aged 2 to 5 years old. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;10(10):CD010309.
4. Ananworanich J, Kosalaraksa P, Siangphoe U, Engchanil C, Pancharoen C, Lumbiganon P, Intasan J, Apateerapong W, Chuenyam T, Ubolyam S, Bunupuradah T, Lange J, Cooper DA, Phanuphak P, HIV-NAT 010 Study Team. A feasibility study of immediate versus deferred antiretroviral therapy in children with HIV infection. *AIDS research and therapy*. 2008;5:24.
5. PREDICT. Wongsawat J, Puthanakit T, Kanjanavanit S, Hansudewechakul R, Ngampiyaskul C, Kerr SJ, Ubolyam S, Suwanlerk T, Kosalaraksa P, Luesomboon W, Ngo-Giang-Huong N, Chandara M, Saphonn V, Ruxrungtham K, Ananworanich J, PREDICT Study Group. CD4 cell count criteria to determine when to initiate antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(10):966-8.
6. PRENDERGAST. Prendergast A, Mphatswe W, Tudor-Williams G, Rakgotho M, Pillay V, Thobakgale C, McCarthy N, Morris L, Walker BD, Goulder P. Early virological suppression with three-class antiretroviral therapy in HIV-infected African infants. *AIDS (London, England)*. 2008;22(11):1333-43.
7. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA, CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2233-44.
8. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Cole SR, Adimora A, Behets F, Meyers T. Effect on mortality and virological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *AIDS (London, England)*. 2010;24(9):1341-9.
9. Cotton MF, Violari A, Otjombe K, Panchia R, Dobbels E, Rabie H, Josipovic D, Liberty A, Lazarus E, Innes S, van Rensburg AJ, Pelsler W, Truter H, Madhi SA, Handelsman E, Jean-Philippe P, McIntyre JA, Gibb DM, Babiker AG; CHER Study Team. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children

with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. Lancet. 2013 Nov 9;382(9904):1555-63.
doi: 10.1016/S0140-6736(13)61409-9

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

#1 (HIV* OR (((human AND (virus OR syndrome)) OR acquired) AND (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 (early OR immediate* OR deferred*)

#4 #1 AND #2 AND #3