



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 VIH (+) ¿Se debe “usar backbone AZT o Abacavir + 3TC” en comparación a “usar backbone TDF/FTC”?

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

Población: Niños y niñas VIH (+).

Intervención: Usar backbone AZT o Abacavir + 3TC.

Comparación: Usar backbone TDF/FTC.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, progresión de la enfermedad, neurodesarrollo, efectos adversos serios, resistencia.

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 evaluando estudios en niños y niñas VIH (+), en quienes se usa backbone AZT o abacavir + 3TC en comparación con TDF/FTC. 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 adultos VIH (+). Se identificaron 13 revisiones sistemáticas que incluyeron 7 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”¹, en el siguiente enlace: [Backbone AZT o ABC + 3TC comparado con TDF + FTC para pacientes VIH \(+\)](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	13 [1-13]
Estudios primarios	7 ensayos aleatorizados [14-20]

Selección de la evidencia

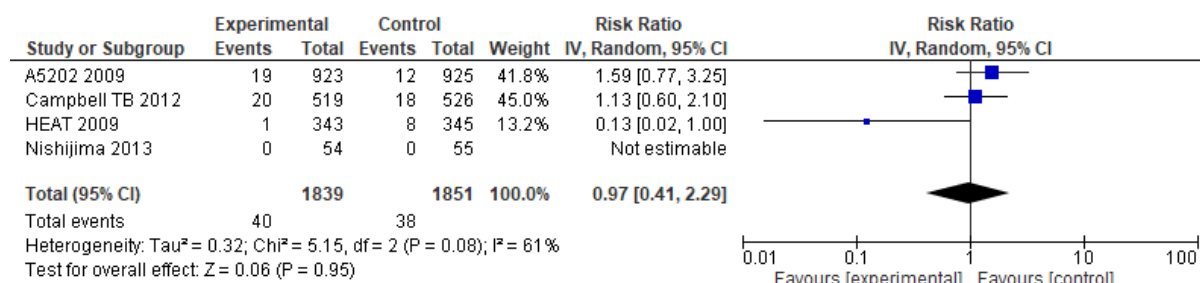
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

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 [14-20] para construir la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

Mortalidad



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.

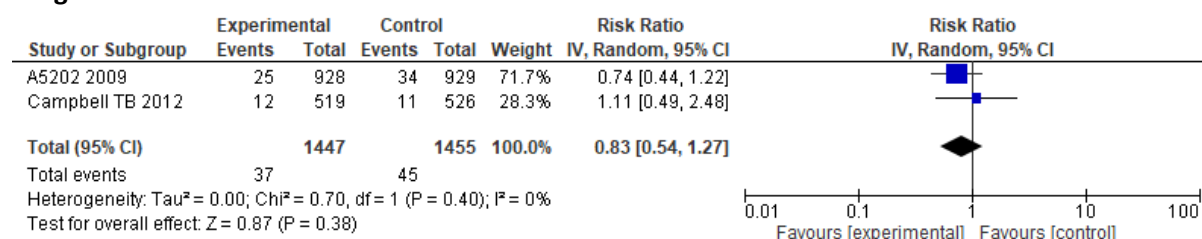
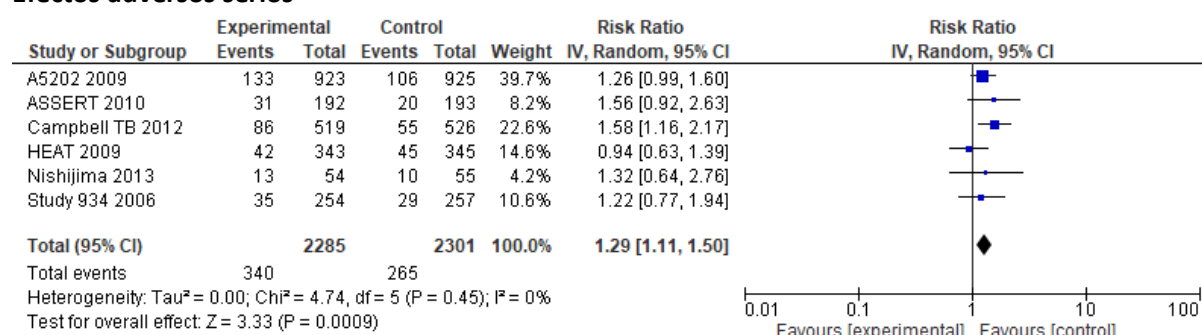
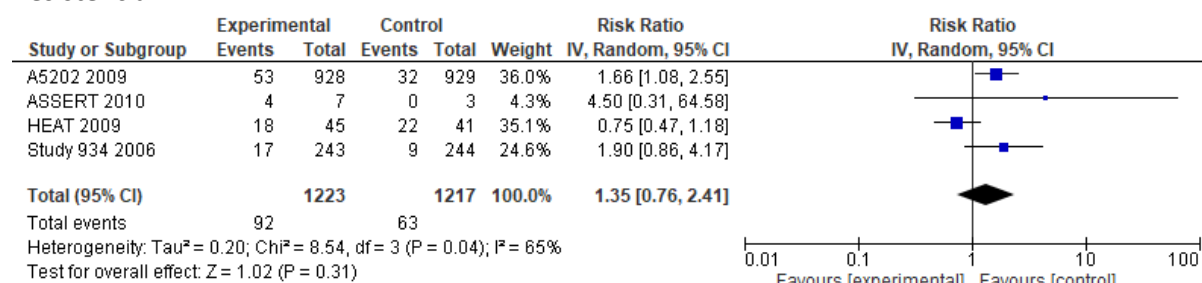
Progresión de la enfermedad**Efectos adversos serios****Resistencia**

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

USAR BACKBONE AZT O ABACAVIR + 3TC COMPARADO CON USAR BACKBONE TDF/FTC EN NIÑOS Y NIÑAS VIH (+).						
Pacientes	Niños y niñas VIH (+).					
Intervención	Usar backbone AZT o Abacavir + 3TC.					
Comparación	Usar backbone TDF/FTC.					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON backbone TDF/FTC	CON backbone AZT o Abacavir + 3TC	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,97 (0,41 a 2,29) -- 3690 pacientes / 4 ensayos [14, 16, 17, 19]	21 por 1000	20 por 1000	Diferencia: 1 menos (12 menos a 26 más)	 ^{1,2,3} Muy baja	Usar backbone AZT + 3TC podría aumentar o disminuir la mortalidad comparado con backbone TDF + FTC. Sin embargo existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Progresión de la enfermedad a SIDA	RR 0,83 (0,54 a 1,27) -- 2902 pacientes / 2 ensayos [14, 16]	31 por 1000	26 por 1000	Diferencia: 5 menos (14 menos a 8 más)	 ^{1,2,3} Muy baja	Usar backbone AZT + 3TC comparado con backbone TDF + FTC podría aumentar o disminuir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Neurodesarrollo	El desenlace neurodesarrollo no fue medido o reportado.				--	--
Efectos adversos serios	RR 1,29 (1,11 a 1,50) -- 4586 pacientes / 6 ensayos [14, 15, 16, 17, 19, 20]	115 por 1000	149 por 1000	Diferencia: 34 más (13 a 58 más)	 ^{1,3} Baja	Usar backbone AZT + 3TC comparado con backbone TDF + FTC podría aumentar los efectos adversos serios, pero la certeza de la evidencia es baja.
Resistencia	RR 1,35 (0,76 a 2,41) -- 2440 pacientes / 4 ensayos [14, 15, 17, 20]	52 por 1000	70 por 1000	Diferencia: 18 más (12 menos a 73 más)	 ^{1,2,3} Muy baja	Usar backbone AZT + 3TC comparado con backbone TDF + FTC podría aumentar la resistencia. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

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

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.*Los riesgos **CON backbone TDF/FTC** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON backbone AZT o Abacavir + 3TC** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**El seguimiento varió entre 38 a 144 semanas.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que ninguno de los ensayos fue ciego.² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva una decisión diferente.

³Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que la evidencia proviene de población de adultos.
Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019.

REFERENCIAS

1. Chowers MY, Gottesman BS, Leibovici L, Pielmeier U, Andreassen S, Paul M. Reporting of adverse events in randomized controlled trials of highly active antiretroviral therapy: systematic review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(2):239-50.
2. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Medicine*. 2015;94(42):e1677.
3. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, Mengoli C, Parisi SG, Moyle G. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS (London, England)*. 2011;25(16):1993-2004.
4. Dadi TL, Kefale AT, Mega TA, Kedir MS, Addo HA, Biru TT. Efficacy and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Based Regimen as Compared to Zidovudine Based Regimens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS research and treatment*. 2017;2017:5792925.
5. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PloS one*. 2013;8(5):e63623.
6. Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Mills EJ, Gray A. Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PloS one*. 2013;8(11):e79981.
7. Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Bühler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, Stöckle M, Briel M, Bucher HC. Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naïve HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. *HIV clinical trials*. 2015;16(5):178-189.
8. Hill A, Sawyer W, Gazzard B. Effects of first-line use of nucleoside analogues, efavirenz, and ritonavir-boosted protease inhibitors on lipid levels. *HIV clinical trials*. 2009;10(1):1-12.
9. Kanfers S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, Popoff E, Bansback N, Nsanzimana S, Thorlund K, Mills EJ. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. HIV*. 2016;3(11):e510-e520.
10. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, Gallant JE, Mugavero MJ, Mills EJ, Giordano TP. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(9):1297-307.
11. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(4):484-8.
12. Pozniak A, Gupta RK, Pillay D, Arribas J, Hill A. Causes and consequences of incomplete HIV RNA suppression in clinical trials. *HIV clinical trials*. 2009;10(5):289-98.
13. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010;(10):CD008740.
14. A5202. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Ha B, Woodward WC, Koletar SL, Johnson VA,

- Geiseler PJ, Daar ES, AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *The New England journal of medicine*. 2009;361(23):2230-40.
15. ASSERT. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, Lazzarin A, Rizzardini G, Sprenger HG, Lambert J, Sture G, Leather D, Hughes S, Zucchi P, Pearce H, ASSERT Study Group. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(8):963-72.
 16. Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, Flanigan T, Klingman KL, Firnhaber C, Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Kumwenda J, Lalloo U, Riviere C, Sanchez J, Melo M, Supparatpinyo K, Tripathy S, Martinez AI, Nair A, Walawander A, Moran L, Chen Y, Snowden W, Rooney JF, Uy J, Schooley RT, De Gruttola V, Hakim JG, PEARLS study team of the ACTG. Efficacy and safety of three antiretroviral regimens for initial treatment of HIV-1: a randomized clinical trial in diverse multinational settings. *PLoS medicine*. 2012;9(8):e1001290.
 17. HEAT. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, Kumar PN, Sutherland-Phillips DH, Vavro C, Yau L, Wannamaker P, Shaefer MS, HEAT Study Team. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS (London, England)*. 2009;23(12):1547-56.
 18. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tebas P, Tierney C, Jahed NC, Myers L, Melbourne K, Ha B, Daar ES. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(2):185-96.
 19. Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Once-daily darunavir/ritonavir and abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve patients with a baseline viral load of more than 100 000 copies/ml. *AIDS (London, England)*. 2013;27(5):839-42.
 20. Study 934. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *The New England journal of medicine*. 2006;354(3):251-60.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

[insertar]

Siento que la intervención en LOVE debería ser: Zidovudine-lamivudine backbone based regimens, pero no tiene estrategia de búsqueda.

#1 ((child* OR boy* OR toddler* OR preschooler* OR infant* OR schoolchildren*) AND (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 tenofovir* OR Viread OR TDF

- #3 emtricitabine* OR Emtriva OR Coviracil OR FTC
- #4 lamivudine* OR 3TC OR Epivir
- #5 zidovudine* OR ZDV OR azidothymidine* OR AZT
- #6 #2 OR #3 OR #4 OR #5
- #7 #1 AND #6