



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 “usar INNTR como 3ra droga” en comparación a “usar IP como 3ra droga”?

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

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

Intervención: Usar INNTR como 3ra droga.

Comparación: Usar IP como 3ra droga.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, progresión de la enfermedad, neurodesarrollo, resistencia, 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 evaluando estudios en niños y niñas VIH (+) mayores de 1 año, en quienes se usa INNTR en comparación con IP como 3ra droga. Se identificaron 2 revisiones sistemáticas que incluyeron 3 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Inhibidores no nucleósidos o inhibidores de proteasa como tercera droga para VIH en niños.](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	2 [1-2]
Estudios primarios	3 ensayos aleatorizados [3-5]

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 existe una revisión sistemática [1] que:

1. Incluye el total de los estudios posiblemente relevantes [3-5], 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. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

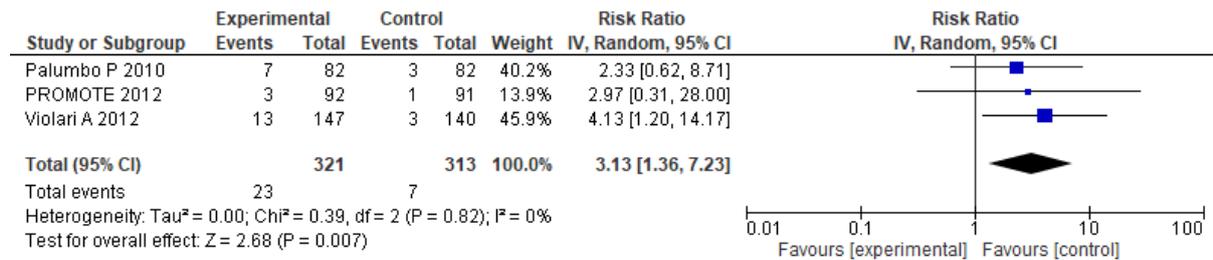
Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión, agregando los datos de los estudios faltantes, para construir la tabla de resumen de resultados.

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.

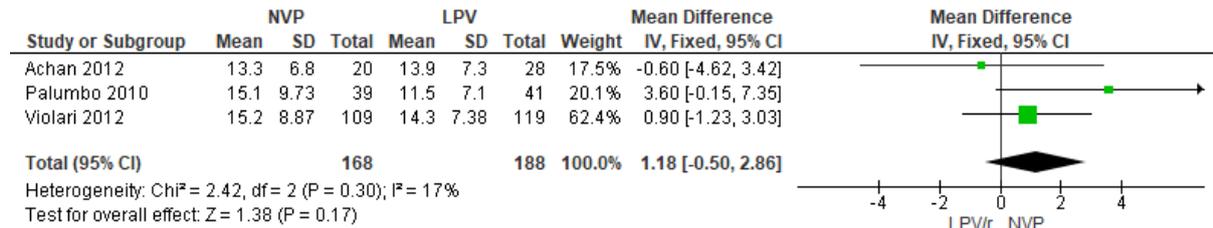
² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15.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

Metanálisis

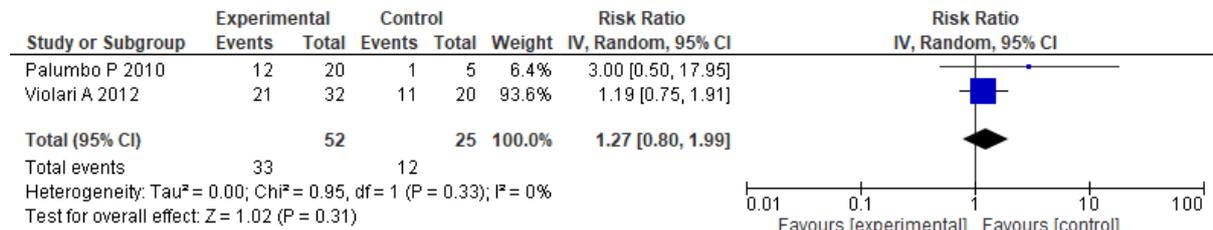
Mortalidad



CD4 (evidencia indirecta para el desenlace progresión de la enfermedad)



Resistencia



Efectos adversos



Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

INNTR COMPARADO CON IP COMO TERCERA DROGA PARA NIÑOS Y NIÑAS MAYORES DE 1 AÑO VIH (+).						
Pacientes	Niños y niñas mayores de 1 año VIH (+).					
Intervención	Usar INNTR como 3ra droga.					
Comparación	Usar IP como 3ra droga.					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON IP	CON INNTR	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 3,13 (1,36 a 7,23) -- 634 pacientes / 3 ensayos [3-5]	22 por 1000	70 por 1000	Diferencia: 48 más (8 a 139 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Usar INNTR comparado con IP como tercera droga en niños y niñas mayores de 1 año VIH(+) probablemente aumenta la mortalidad.
Progresión de la enfermedad***	No se encontró ningún ensayo evaluando progresión de la enfermedad. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta: Tres ensayos [3-5] (356 pacientes) que evaluaron cambio porcentual en CD4 reportando un aumento de 1,18% en CD4 con la intervención (DM 1,18% más; IC 95% 0,5% menos a 2,86% más).				⊕⊕○○ ¹ Baja	Usar INNTR comparado con IP como tercera droga en niños y niñas mayores de 1 año VIH(+) podría tener poco impacto en progresión de la enfermedad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Neurodesarrollo	El desenlace neurodesarrollo no fue medidos por los ensayos.				--	--
Resistencia	RR 1,27 (0,80 a 1,99) -- 77 pacientes / 2 ensayos [4-5]	480 por 100-	610 por 1000	Diferencia: 130 más (96 menos a 475 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Usar INNTR comparado con IP como tercera droga en niños y niñas mayores de 1 año VIH(+) podría aumentar la resistencia, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos totales****	RR 1,21 (0,88 a 1,25) -- 506 pacientes/ 3 ensayos [3-5]	171 por 1000	207 por 1000	Diferencia: 36 más (21 menos a 111 más)	⊕⊕⊕○ ^{2,3} Moderada	Usar INNTR comparado con IP como tercera droga en niños y niñas mayores de 1 año VIH(+) probablemente aumenta el riesgo de efectos adversos tales como erupción cutánea y anemia, pero la certeza de la evidencia es baja.

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

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

*Los riesgos/promedio **CON IP** están basados en los riesgos/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo/promedio **CON INNTR** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su margen de error).

** Seguimiento entre 24 y 96 semanas.

***Cambio de conteo CD4%.

**** Efectos adversos grado 1 a 4 según criterio NIAID, tales como erupción cutánea y anemia.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que la evidencia incluye niños menores a un año. En el desenlace progresión, se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia adicional ya que está informado a través de un desenlace sustituto.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que a cada extremo del intervalo de confianza se tomarían decisiones diferentes.

³ Se decidió no disminuir certeza de evidencia pese a tratarse de evidencia indirecta (ya que la evidencia incluye a niños menores de un año), ya que los efectos adversos debieran ser propios de la intervención y no modificarse sustancialmente por el riesgo basal de la población.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019

REFERENCIAS

1. 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.
2. 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.
3. PROMOTE. Achan, J, Kahuru, A, Ikilezi, G, Ruel, T, Clark, T, Charlebois, E, Rosenthal, P, Dorsey, G, Havlir, D, Kamya, M. Significant reduction in risk of malaria among HIV+ children receiving lopinavir/ritonavir-based ART compared to NNRTI-based ART, a randomized open-label trial. *CROI*. 2012.
4. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, Bwakura-Dangarembizi M, Chi BH, Musoke P, Kamthunzi P, Schimana W, Purdue L, Eshleman SH, Abrams EJ, Millar L, Petzold E, Mofenson LM, Jean-Philippe P, Violari A. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *The New England journal of medicine*. 2010;363(16):1510-20.
5. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, Chi BH, Cotton MF, Moultrie H, Khadse S, Schimana W, Bobat R, Purdue L, Eshleman SH, Abrams EJ, Millar L, Petzold E, Mofenson LM, Jean-Philippe P, Palumbo P. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *The New England journal of medicine*. 2012;366(25):2380-9.

ANEXO 1: 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 ((nonnucleoside OR "non nucleoside" OR "non-nucleoside" OR NNRTI*) AND (protease*))

#3 #1 AND #2