



RECOMENDACIÓN TRANSMISIÓN VERTICAL

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 RN hijo de madre VIH (+) ¿Se debe “dar AZT 4mg/kg dosis c/12 hrs x 6 semanas” en comparación a “dar AZT 4mg/kg dosis c/12 hrs x 4 semanas”?

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

Población: RN hijo de madre VIH (+).

Intervención: Dar AZT 4mg/kg dosis c/12 hrs x 6 semanas.

Comparación: Dar AZT 4mg/kg dosis c/12 hrs x 4 semanas.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, progresión de la enfermedad, 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 recién nacidos de madres con diagnóstico de VIH, en quienes se compara el uso de zidovudina en periodos más largos y más cortos

de tiempo. Se identificó una revisión sistemática que incluyó 3 estudios primarios, todos correspondientes a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Diferentes esquemas de zidovudina para recién nacidos de madres infectadas por VIH](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	1 [1]
Estudios primarios	3 ensayos aleatorizados [2-4]

Sin embargo, esta evidencia fue desestimada por el panel de expertos, ya que los estudios no evalúan la pregunta de interés: uno compara regímenes de distinta duración aplicados en las madres [3], otro estudio comparó un régimen de 6 semanas versus 3 días [2] y el último evaluó intervenciones tanto en madres como en recién nacidos, pero en estos últimos comparó el uso de zidovudina contra placebo [4].

Selección de la evidencia

Dado que no se identificaron estudios primarios de interés, se extendió la búsqueda a través de síntesis amplias (concepto que incluye guías clínicas, revisiones panorámicas, entre otras), evaluando los siguientes:

- AIDSinfo 2019 [5]
- Ministerio de Salud Presidencia de la Nación Argentina (2016) [6]

Sólo se identificó 1 guía [5], que basaba sus conclusiones en otra guía [7] (sin estudios relevantes), y dos estudios primarios [8-9]. Uno de ellos corresponde a una cohorte de recién nacidos que sólo recibieron profilaxis por 4 semanas [8] y el otro [9] corresponde a una cohorte que logró contrastar los períodos de interés ya que a mitad de su seguimiento el protocolo de tratamiento cambió.

Además, se analizaron 3 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [1,8,9], todos ya identificados previamente.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que los estudios [8-9] no permiten realizar una estimación del efecto asociada a la intervención, debido a que son de carácter no comparativo (reportes o series de caso, estudios no controlados). Por lo tanto, no fue posible confeccionar una tabla de resumen de resultados.

Sin embargo, con el fin de mantener informado al panel de expertos convocado por MINSAL, se presenta un resumen narrativo de la evidencia no comparativa.

Metanálisis

No aplica.

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.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

AZT 4MG/KG DOSIS C/12 HRS POR 6 COMPARADO CON 4 SEMANAS EN RECIÉN NACIDOS HIJOS DE MADRES VIH (+)			
Pacientes	RN hijo de madre VIH (+).		
Intervención	AZT 4mg/kg dosis c/12 hrs x 6 semanas.		
Comparación	AZT 4mg/kg dosis c/12 hrs x 4 semanas.		
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Impacto clínico*	No se identificaron estudios que evalúen la pregunta de interés.	--	--

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

*Impacto clínico se refiere a cualquier desenlace que tenga impacto directo o indirecto en el manejo de los pacientes (mortalidad, progresión de la enfermedad, efectos adversos serios).

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019.

Resumen de estudios no comparativos: Si bien los estudios no comparativos no permiten estimar el efecto de una intervención de manera adecuada por las limitaciones propias de su diseño², se presentan los siguientes resultados:

- Un estudio [9] reportó que no se observaron diferencias entre los recién nacidos que recibieron un régimen de AZT por 4 semanas comparado a los que recibieron AZT por 6 semanas al evaluar niveles de hemoglobina, volumen corpuscular medio de eritrocito (VCM), neutrófilos, linfocitos y conteo de plaquetas. Además, indicó que los valores de VCM estuvieron elevados en todos los recién nacidos hasta las 6 semanas de vida (comparado contra valores de referencia) y que luego se normalizaron.
- Además, el estudio [9] se refiere a niveles de concentración tóxica encontrados en los infantes, pero no compara según la intervención y comparación priorizada por el panel, si no que según las madres de los infantes habían recibido AZT también o no. Sobre esto, indicó que entre las 2 a 3 semanas de vida fueron captados niveles más tóxicos en los hijos de las madres que también habían recibido AZT (OR 4,28; IC 95% 1,01 a 18,05).

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

REFERENCIAS

1. Nandi Siegfried, Lize van der Merwe, Peter Brocklehurst, Tin Tin Sint. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(7):CD003510.
2. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, Phoolcharoen W, Essex M, McIntosh K, Vithayasai V. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. The New England journal of medicine*. 2000;343(14):982-91.
3. Bhoopat L, Khunamornpong S, Lerdsrimongkol P, Sirivatanapa P, Sethavanich S, Limtrakul A, Gomutbuthra V, Kajanavanich S, Thorner PS, Bhoopat T. Effectiveness of short-term and long-term zidovudine prophylaxis on detection of HIV-1 subtype E in human placenta and vertical transmission. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2005;40(5):545-50.
4. Thistle P, Gottesman M, Pilon R, Glazier RH, Arbess G, Phillips E, Wald RL, Chitsike I, Simor A, Chipato T, Silverman M. A randomized control trial of an Ultra-Short zidovudine regimen in the prevention of perinatal HIV transmission in rural Zimbabwe. *The Central African journal of medicine*. 2006;50(9-10):79-84.
5. AIDSinfo. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2019.
6. Dirección de Sida y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación Argentina. Guía para la atención de niños, niñas y adolescentes con VIH y con exposición perinatal. 2016.
7. de Ruiter A, Mercey D, Anderson J, et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. *HIV Med*. 2008;9(7):452-502.
8. Ferguson W, Goode M, Walsh A, Gavin P, Butler K. Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(5):408-412.
9. Lahoz R, Noguera A, Rovira N, et al. Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(4):376-379.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

#1 ((neonat* OR newborn* OR baby* OR babies*) 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 ((dose* OR dosing*) AND (zidovudine* OR ZDV OR azidothymidine* OR AZT))

#3 #1 AND #2