



# Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

Guía completa

GPC-2014-40

© Ministerio de Salud y Protección Social  
© Fondo de Poblaciones de las Naciones Unidas - UNFPA  
*Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica  
para la atención de la infección por VIH en niñas y niños  
menores de 13 años de edad*  
GPC-2014-40  
*Guía completa*

ISBN: 978-958-8735-91-7

Bogotá, Colombia  
Noviembre de 2014

**Nota legal**

Queda prohibida la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio escrito o virtual, sin previa autorización del Ministerio de Salud y Protección Social.



**MINSALUD**

---

**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

**ALEJANDRO GAVIRIA URIBE**

*Ministro de Salud y Protección Social*

**FERNANDO RUIZ GÓMEZ**

*Viceministro de Salud y Prestación de Servicios*

**NORMAN JULIO MUÑOZ MUÑOZ**

*Viceministro de Protección Social*

**ELKIN DE JESÚS OSORIO SALDARRIAGA**

*Director de Promoción y Prevención*

**JOSÉ LUIS ORTIZ HOYOS**

*Jefe de la Oficina de Calidad*



Fondo de Población  
de las Naciones Unidas

## **FONDO DE POBLACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS - UNFPA**

**LUCY WARTENBERG**

*Representante auxiliar*

**MARTHA LUCÍA RUBIO MENDOZA**

*Asesora de Salud Sexual y Reproductiva*

**PATRICIA BELALCÁZAR ORBES**

*Consultora Técnica de la Línea de VIH/Sida*

Convenio 036 de 2012



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD**

**HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO**

*Director Ejecutivo*

**AURELIO MEJÍA MEJÍA**

*Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud*

**JAVIER ORLANDO CONTRERAS ORTÍZ**

*Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica*

**DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ**

*Subdirectora de Participación y Deliberación*

**SANDRA LUCÍA BERNAL**

*Subdirección de Difusión y Comunicación*



## ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA

Junta Directiva Nacional

**CARLOS ÁLVAREZ MORENO**

*Presidente*

**PIO LÓPEZ LÓPEZ**

*Vicepresidente*

**IVAN ZULUAGA DE LEÓN**

*Tesorero*

**FRANCO MONTUFAR ANDRADE**

*Secretario*

**OTTO SUSSMANN PEÑA**

*Fiscal Médico*

## **AGRADECIMIENTOS**

### **FONDO DE POBLACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS (UNFPA)**

**ELVA PATRICIA BELALCÁZAR ORBES**

*Consultora Técnica VIH/SIDA Convenio 036*

**MARTHA LUCÍA RUBIO MENDOZA**

*Asesora Salud Sexual y Reproductiva*

### **MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

**SIDIA CAICEDO TRASLAVIÑA**

*Consultora VIH/Sífilis gestacional y congénita*

**LILIANA ANDRADE FORERO**

*Consultora VIH/Sida*

**RICARDO LUQUE NÚÑEZ**

*Asesor Dirección de Promoción y Prevención*

**ABEL ERNESTO GONZÁLEZ**

**INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO**

## CONFORMACIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR

---

### **Líder proyecto Guía de Práctica Clínica VIH**

**Carlos Álvarez Moreno. MD. MSc**

*Médico y cirujano, especialista en  
Infectología, magíster en Epidemiología  
Clínica  
Director Científico, Clínica Universitaria  
Colombia, Colsanitas, S.A.  
Profesor titular, Facultad de Medicina,  
Universidad Nacional de Colombia*

### **Líder Guía de Práctica Clínica VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad**

**Sandra Beltrán Higuera. MD**

*Médico y cirujano, Pediatra e infectóloga  
pediatra  
Asociación Colombiana de Infectología,  
ACIN  
Infectóloga pediatra, Clínicas Reina  
Sofía y Clínica Universitaria Colombia -  
Organización Sanitas Internacional  
Miembro, Sociedad Latinoamericana de  
Infectología pediátrica (SLIPE)  
Miembro Comité Prácticas de  
Inmunizaciones del Ministerio de Salud y  
Protección Social de Colombia*

### **Coordinadora de la guía**

**Magda Cepeda. MD. MSc cPhD**

*Médico y cirujano, MSc, cPhD en  
Epidemiología  
Asesor Metodológico, ACIN*

### **Grupo de expertos temáticos**

**Germán Camacho Moreno. MD**

*Médico y cirujano, Infectólogo pediatra  
Docente, departamento de Pediatría,  
Universidad Nacional de Colombia  
Fundación Hospital de la Misericordia,  
Fundación Hospital Infantil de San José y  
Hospital San Rafael de Facatativá*

**Juan Carlos López García. MD**

*Médico, especialista en Pediatría y en  
Enfermedades Infecciosas del Niño  
Hospital Universitario San Ignacio, Hospital  
Universitario Fundación Santafé de Bogotá*

**Jaime Alberto Patiño Niño. MD MSc**

*Médico y cirujano, Pediatra e Infectólogo,  
Magister en Epidemiología Clínica  
Fundación Valle del Lili, Cali (Colombia)*

**Andrés Felipe Zapata Marín. MD**

*Médico experto en VIH/Sida  
Clínica VIH Pediátrico – Programa VIDA –  
Hospital Universitario del Valle - REVIVA  
Asociación Colombiana de Infectología, ACIN*

**Pío López López . MD**

*Pediatría - Infectología pediátrica  
Profesor titular de pediatría Universidad del  
Valle  
Director del programa de especialización en  
Infectología pediátrica Universidad del Valle  
Director del capítulo de Sida de la sociedad  
latinoamericana de Infectología pediátrica  
(SLIPE)  
Director de la Clínica de Sida pediátrico de Cali*

**Tailandia María Rodríguez Gutiérrez. MD**

*Médica Infectóloga Pediatra  
Asociación Colombiana de Infectología  
(ACIN)  
Asociación Latinoamericana de  
Infectología Pediátrica (SLIPE)  
Máster en Infección VIH (Esther)  
Docente adscrito al programa de Pediatría  
de la Universidad El Bosque  
Infectóloga pediatra - Hospital Simón  
Bolívar, Clínica Colsubsidio Orquídeas*

**Grupo técnico metodológico**

**María Ximena Rojas Reyes.MSc.MPH. PhD**

*Enfermera, Magister en Epidemiología  
Clínica, Salud Pública y Metodología de  
Investigación Biomédica  
Departamento de Epidemiología Clínica  
y Bioestadística, Pontificia Universidad  
Javeriana*

**Viviana Alejandra Rodríguez Romero. MSc.**

*Estadística, Magister en Epidemiología  
Clínica  
Departamento de Epidemiología Clínica  
y Bioestadística, Pontificia Universidad  
Javeriana*

**Pablo Vázquez Hoyos. MD. MSc**

*Médico y cirujano  
Pediatra. Magister en Epidemiología  
Clínica  
Departamento de Epidemiología Clínica  
y Bioestadística, Pontificia Universidad  
Javeriana*

**Laura Patricia Charry Anzola. MD. MSc**

*Médico y cirujano  
Dermatóloga. Magister en Epidemiología  
Clínica  
Departamento de Epidemiología Clínica y  
Bioestadística,  
Pontificia Universidad Javeriana*

**Barbarita Mantilla. MD.**

*Médico y cirujano  
Candidato a Magister en Epidemiología  
Clínica  
Departamento de Epidemiología Clínica y  
Bioestadística,  
Pontificia Universidad Javeriana*

**Asesor metodológico**

**Carlos Gómez Restrepo. MD MSc**

*Médico psiquiatra, magister en  
Epidemiología Clínica  
Director Departamento de Epidemiología  
Clínica y Bioestadística  
Pontificia Universidad Javeriana*

**Fuerza de tarea ampliada**

**Paula Andrea Hoyos Hernández. MSc**

*Psicóloga, magister en Familia  
Docente Pontificia Universidad Javeriana,  
Seccional Cali*

**Laura Juliana Valderrama Orbezo**

*Psicóloga, master(c) Psicología Clínica  
Infanto Juvenil  
Clínica de VIH Pediátrico*

**Patricia Olaya. MSc**

*Bacterióloga Magister en Microbiología y  
Magister en Química  
Directora Científica del Centro de Análisis  
Molecular*

**Natalia Sánchez Díaz**

*Médico Psiquiatra, máster en Salud  
Pública Internacional  
Pontificia Universidad Javeriana  
Experta en implementación*

**Chantal Aristizabal Tobler. MD MSc DrPH**

*Médica internista, Magíster en Bioética,  
Doctorado en Salud Pública.  
Docente Ocasional Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia,  
Bogotá.  
Profesora de Bioética, Escuela de Medicina  
y Ciencias de la Salud, Universidad del  
Rosario, Bogotá.  
Médica Internista Hospital Central Policía  
Nacional y Cafam, Bogotá.*

**María Ines Céspedes Hernández. RN**

Enfermera Profesional con  
Especialización en Docencia Universitaria  
Enfermera Coordinadora Programa VIH/  
Sida. EPS Sanitas

**Sonia Guerrero Lozano**

Administradora Pública  
Gerente  
Asociación Colombiana de Infectología

**Carlos Andrés Valencia Hernández**

Médico  
Máster en Salud Pública

**Andrés Felipe Zapata Marín. MD**

Médico Universidad del Cauca.  
Clínica VIH Pediátrico  
Programa VIDA - Hospital Universitario  
del Valle.  
ACIN – REVIVA

**Dos representantes de los cuidadores**

**Grupo de análisis económico**

**Dario Londoño Trujillo. MD. MSc**

Médico Internista y Neumólogo  
Economista de la Salud  
Hospital Universitario San Ignacio  
Profesor Titular  
Pontificia Universidad Javeriana

**Alejandra Taborda Restrepo. MPH**

Administradora en Salud y Magíster en  
Salud Pública  
Universidad de Antioquia  
Especialista en Economía  
Pontificia Universidad Javeriana  
Consultora independiente

**Coordinación editorial**

**Elva Patricia Belalcázar Orbes**

**Corrección de estilo**

**Verónica Bermúdez**

**Diagramación**

**Fabio Rodríguez**

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES**

Todos los miembros del GDG, tanto participantes directos como asesores de los procesos de consenso y generación de recomendaciones realizaron la declaración de conflictos de interés al inicio del proceso y previo a las sesiones de generación de recomendaciones. Se empleó la herramienta 2 de la Guía Metodológica para este fin y cada uno de los conflictos fueron evaluados por un grupo designado para tal fin. El análisis y manejo de estos documentos se encuentra en el anexo 1.

## **DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL**

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de la Guía de la Asociación Colombiana de Infectología. El Ministerio de Salud y Protección Social como entidad financiadora realizó junto con el UNFPA el seguimiento a la elaboración del documento, para garantizar la libertad no condicionada de los contenidos de la misma. Todos los miembros del GDG, los participantes directos de los procesos de desarrollo y las personas que participaron en la revisión externa realizaron la declaración de conflictos de intereses.

## **FINANCIACIÓN DE LA GPC**

Esta guía fue financiada por el Ministerio de Salud y Protección Social en el marco del convenio de cooperación técnica N°036 de 2012, celebrado con el Fondo de Población de Naciones Unidas – UNFPA, y a través de la suscripción de una Carta de Entendimiento entre el UNFPA y la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), como socio estratégico para la elaboración de esta GPC; y el acompañamiento metodológico del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

## AGRADECIMIENTOS

---

*Agradecemos la contribución a las personas que, en carácter de representantes de expertos temáticos, usuarios, población blanco o grupos de interés, participaron o asistieron a las diferentes reuniones de socialización realizadas durante el proceso de desarrollo de la presente guía. Especialmente agradecemos la participación de los pacientes y sus cuidadores, cuyo aporte fue muy valioso para el Grupo Desarrollador de la Guía. Así mismo, agradecemos los aportes y sugerencias de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud.*

### Nota legal

En el evento en que se llegaren a generar derechos propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo del presente convenio de financiamiento resultante de el, estos serán del Ministerio de Salud y Protección Social, de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

# Contenido

---

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES	11
DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL	11
FINANCIACIÓN DE LA GPC	11
LISTADO DE ABREVIATURAS	19
<b>1. Introducción</b>	<b>23</b>
1.1 Antecedentes	24
1.2 Justificación de la guía	24
1.3 Marco teórico	25
1.4 Referencias	27
<b>2. Alcance y objetivos</b>	<b>29</b>
2.1 Objetivo general	30
2.2 Objetivos específicos	30
2.3 Ámbito asistencial	31
2.4 Aspectos clínicos centrales	31
Aspectos clínicos abordados por la guía	31
Aspectos clínicos no cubiertos por la guía	31
2.5 Usuarios de la guía	32
2.6 Población	32
Grupo de pacientes considerados en la guía	32
Grupo de pacientes no considerados en la guía	32
<b>3. Actualización de la GPC</b>	<b>33</b>
<b>4. Metodología</b>	<b>35</b>
4.1 Constitución del grupo desarrollador de la guía	36
4.2 Declaración y análisis de conflictos de interés	37
4.3 Formulación de la guía de práctica clínica	38
Definición de alcances y objetivos	38
Formulación de las preguntas y graduación de los desenlaces	38
4.4 Desarrollo de la guía de práctica clínica	40

	Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	40
	Desarrollo de las recomendaciones	44
4.5	Participación de los implicados	51
4.6	Referencias	53

## **5 Preguntas clínicas abordadas por la guía 55**

5.1	Prevención de la transmisión materno infantil	56
	Pregunta 1. ¿Cuál es el mejor esquema de profilaxis antirretroviral en recién nacidos, hijas e hijos de madres con VIH/Sida en Colombia?	56
	Pregunta 2. ¿En niñas y niños menores de 12 meses de edad, hijas e hijos de madre con infección por VIH/Sida cual es la mejor estrategia de alimentación para reducir la transmisión materno infantil y otros desenlaces indeseables?	57
5.2	Diagnóstico de la infección por VIH/Sida	58
	Pregunta 3. ¿Cuál es el mejor algoritmo de diagnóstico de infección por VIH/Sida en niñas y niños menores de 18 meses de edad?	58
	Pregunta 4. ¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de 18 meses de edad en quienes se sospecha infección por VIH?	58
5.3	Tratamiento antirretroviral de la infección por VIH/Sida	59
	Pregunta 5. ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?	59
	Pregunta 6. ¿Cuál debe ser el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?	60
5.4	Tratamiento antirretroviral del fracaso terapéutico del manejo de la infección por VIH/Sida	61
	Pregunta 7. ¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea de acuerdo con la terapia previa en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla terapéutica?	61

## **6. Resumen de recomendaciones 63**

6.1	Prevención de la transmisión materno infantil	64
-----	---	----

	Pregunta 1. ¿Cuál es el mejor esquema de profilaxis antirretroviral en recién nacidos, hijas e hijos de madres con VIH/Sida en Colombia?	64
	Pregunta 2. ¿En niñas y niños menores de 12 meses de edad, hijas e hijos de madre con infección VIH/Sida, cuál es la mejor estrategia de alimentación para reducir la transmisión materno infantil y otros desenlaces indeseables?	66
6.2	Diagnóstico de la infección por VIH/Sida	68
	Pregunta 3. ¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de infección por VIH/Sida en niñas y niños menores de 18 meses de edad?	68
	Pregunta 4. ¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de 18 meses de edad, en quienes se sospecha infección por VIH?	73
6.3	Tratamiento antirretroviral de la infección por VIH/Sida	73
	Pregunta 5. ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?	73
	Pregunta 6. ¿Cuál debe ser el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?	75
6.4	Tratamiento antirretroviral del fracaso terapéutico del manejo de la infección por VIH/Sida	76
	Pregunta 7. ¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea de acuerdo con la terapia previa en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla terapéutica?	76
<b>7.</b>	<b>Recomendaciones</b>	<b>81</b>
7.1.	Recomendaciones sobre estrategias para la prevención de la transmisión materno infantil	82
	Pregunta clínica. ¿Cuál es el mejor esquema de profilaxis antirretroviral en recién nacidos, hijas e hijos de madres con VIH/Sida en Colombia?	82
	Pregunta clínica. ¿En niñas y niños menores de 12 meses de edad, hijas e hijos de madre con infección por VIH/Sida cuál es la mejor estrategia de alimentación para reducir el porcentaje de transmisión materno infantil y otros desenlaces indeseables?	100

7.2	Recomendaciones sobre diagnóstico de la infección por VIH/Sida	122
	Pregunta clínica. ¿Cuál es el mejor algoritmo de diagnóstico de infección por VIH/Sida en niñas y niños menores a 18 meses de edad?	122
	Pregunta clínica. ¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de los 18 meses de edad en quienes se sospecha infección por VIH?	145
7.3	Recomendaciones sobre Tratamiento antirretroviral de la infección por VIH/Sida	148
	Pregunta clínica. ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?	148
	Pregunta clínica. ¿Cuál debe ser el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?	171
7.4	Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral del fracaso terapéutico del manejo de la infección por VIH/Sida	199
	Pregunta clínica. ¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea de acuerdo con la terapia previa en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla terapéutica?	199

## **8. Análisis de costo-efectividad de los esquemas de tratamiento antirretroviral para niñas y niños residentes en Colombia con diagnóstico de VIH/Sida en menores de 13 años de edad** **219**

8.1	Resumen	221
8.2	Priorización y enmarcación de la evaluación económica	222
8.3	Revisión de la evidencia económica	226
	Bases de datos utilizadas en la búsqueda	226
	Estrategia de búsqueda	226
	Resumen y discusión de la evidencia económica	236
8.4	Metodología	239
	Perspectiva	239
	Población objeto de estudio	239
	Horizonte de tiempo	239
	Tipo de evaluación económica	239
	Desenlaces	240

	Comparadores	240
	Efectividad	241
	Probabilidades incluidas en el modelo	242
	Tasa de descuento	244
	Diseño y aplicación del modelo de decisión	244
	Uso de recursos y costos	248
	Costos incluidos en el modelo	250
	Análisis de sensibilidad	253
8.5	Resultados	253
	Relación Costo-Efectividad	253
	Resultados del análisis de sensibilidad	255
8.6	Discusión	260
	Resumen de resultados	260
	Limitaciones del estudio	260
	Futuras investigaciones	261
8.7	Conclusiones	261
8.8	Referencias	262
8.9	Anexos	267
<b>9.</b>	<b>Consideraciones sobre la equidad en la infección por VIH/Sida</b>	<b>277</b>
9.1	Conceptos y definiciones	278
9.2	Equidad en salud y determinantes sociales en salud	279
9.3	Inequidad y VIH/Sida	279
9.4	Conclusión	281
9.5	Referencias	282
<b>10.</b>	<b>Recomendaciones para diseminación, difusión, adopción e implementación de la GPC de atención integral del VIH/Sida en niñas y niños menores de 13 años de edad</b>	<b>285</b>
10.1	Introducción	286
10.2	Definición de términos utilizados referentes a implementación	287
10.3	Objetivos	288
10.4	Identificación de barreras y facilitadores	288
10.5	Priorización de recomendaciones	290
10.6	Identificación de potenciales barreras y estrategias de solución y facilitadores para la implementación de las recomendaciones priorizadas	293

10.7	Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC de VIH para niñas y niños	297
10.8	Evaluación GLIA	314
10.9	Referencias	317

## **11. Anexos 321**

Anexo 1.	Formato de conflicto de interés	322
Anexo 2.	Gradación de desenlaces	326
Anexo 3.	Resultado de evaluación de la calificación de guías de práctica clínica	328
Anexo 4.	Matriz de priorización de recomendaciones	330
Anexo 5.	Matriz de agregación y calificación de opiniones	331
Anexo 6.	Categorías médico tratante para la atención de pacientes con Infección VIH/Sida según consenso Ministerio de Salud y Protección Social y ACIN	342
Anexo 7.	Cálculo de suministro de fórmula láctea	343
Anexo 8.	Clasificación clínica e inmunológica de la infección por VIH/Sida para niñas y niños menores de 13 años de edad	345
Anexo 9.	Plan de seguimiento clínico de la niña o niño con VIH/Sida	351
Anexo 10.	Vademécum de medicamentos antirretrovirales en pediatría	374
Anexo 11.	Acciones para favorecer la adherencia al tratamiento antirretroviral	420
Anexo 12.	Tabla de correlación de logaritmos en base 10 (Log10) de carga viral según número de copias/ml.	439
Anexo 13.	Documentos de soporte de la recomendación 1. Profilaxis en recién nacido expuesto	440
Anexo 14.	Documentos de soporte recomendación 2. Alimentación láctea en niñas y niños hijas e hijos de madre con infección VIH/Sida	474
Anexo 14.1.	Tabla de evidencia	474
Anexo 14.2.	Marco de "Evidencia a recomendaciones" EtR y tablas GRADE	481
Anexo 15.	Documentos de soporte recomendación 3. Diagnóstico en niñas y niños menores de 18 meses de edad.	515
Anexo 16.	Documentos de soporte recomendación 5. Tiempo de inicio de la terapia antirretroviral	540
Anexo 17.	Documentos de soporte recomendación 6. Esquema inicial de la terapia antirretroviral	561
Anexo 18.	Documentos de soporte recomendación 7. Esquema de terapia antirretroviral de segunda línea en casos de falla terapéutica	599

## LISTADO DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AcSHB	Anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B
AcCHB	Anticuerpos contra el core del virus de la hepatitis B
AgSHB	Antígeno de superficie hepatitis B
AgEHB	Antígeno E de hepatitis B
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGREE	Instrumento evaluador de calidad de estudios (del inglés <i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation</i> )
ALT	Alanina-aminotransferasa
AST	Aspartato-aminotransferasa
ARN	Ácido ribonucleico
ATV	Atazanavir
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AZT	Zidovudina
CCR5	Receptor C-C quimiocina de tipo 5
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (del inglés, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CMV	Citomegalovirus
CT	Colesterol total
CV	Carga viral
D4T	Estavudina
DAD	Colección de datos sobre los eventos adversos de los fármacos anti- VIH (del inglés, <i>Data Collection on Adverse Events of Anti-VIH Drugs Study</i> )
DAH	Demencia asociada a VIH (del inglés HAD: <i>VIH associated dementia</i> )
DDI	Didanosina
DHHS	Departamento de Salud y Servicios Humanos de <i>of Health and Human Services</i> )
DMO	Densidad mineral ósea
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
ECG	Electrocardiograma
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECV	Enfermedad cardiovascular
IFGR	Índice de filtración glomerular
EFV	Efavirenz

ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (del inglés, <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
EMBASE	Metabuscador (del inglés, <i>Experta medica data base</i> )
ENF	Enfuvirtide
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
ETV	Etravirina
EtR	Evidence to Recommendation (de la evidencia a la recomendación)
FDA	Agencia de alimentos y medicamentos (del inglés <i>Food and Drug Administration</i> )
FTA-ABS	Prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (del inglés <i>fluorescent treponemal antibody absorption</i> )
FPV	Fosamprenavir
FRAX	Herramienta para la evaluación del riesgo de fractura de la OMS
FTC	Emtricitabina
GDG	Grupo desarrollador de la guía
GPC	Guía de Práctica Clínica
GM	Guía Metodológica
GRADE	Sistema GRADE para elaborar guías de práctica clínica y clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. (del inglés, <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HLA B*5701	Haplotipo HLA B*5701
HR	Razón de peligro (del inglés <i>Hazard ratio</i> )
HSH	Hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres
IC	Intervalo de confianza
ICCR5	Antagonistas de CCR5
ICER	Razón de costo efectividad incremental (de su sigla en inglés)
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de fusión
II	Inhibidores de la integrasa
IMC	Índice de masa corporal
IP	Inhibidores de proteasa
IP/r	Inhibidores de proteasa inversa potenciados con Ritonavir
INTR	Inhibidores nucleós(t)idos de la transcriptasa inversa
INNTR	Inhibidores nucleós(t)idos no análogos de la transcriptasa inversa
ITS	Infección de transmisión sexual

LDL	Lipoproteína de baja densidad
LPV	Lopinavir
LT CD4	Linfocitos T CD4 +
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
MeSH	lista de términos médicos usada para describir el contenido de los artículos (del inglés <i>Medical Subject Heading</i> )
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
TMI	Transmisión materno infantil
MVC	Maraviroc
NAVIH	Nefropatía asociada al VIH
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Razón de odds o de momios
PCR	Reacción en cadena de polimerasa (en inglés, <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
PEP	Profilaxis post-exposición VIH
PICO	Población, Intervención, Comparador, y Desenlace (del inglés <i>Population, Intervention, Comparison and Outcomes</i> )
PPD	Prueba cutánea con derivado proteico purificado (del inglés, <i>Tuberculin purified protein derivative</i> )
PSA	Antígeno prostático específico
PTMI	Prevención de la transmisión materno infantil
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RAL	Raltegravir
RBV	Ribavirina
RCE	Razón de costo efectividad
RCEI	Razón de Costo Efectividad Incremental (del inglés, <i>Incremental cost effectiveness ratio</i> )
RPR	Prueba de reagina plasmática rápida
RPV	Rilpivirina
RR	Riesgo relativo
RTV	Ritonavir (usado como potenciador = /r)
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
Sida	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIGN	Organismo generador de GPC (del inglés, <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
SISMED	Sistema de información de precios de medicamentos
SNC	Sistema nervioso central

SOAT	Seguro obligatorio de accidentes de tránsito
SQV	Saquinavir
TAM	Mutaciones asociadas a timidina (del inglés, <i>thymidine analogue mutation</i> )
TAR	Tratamiento antirretroviral
TDF	Tenofovir
TPV	Tripanavir
TSH	Hormona estimulante del tiroides
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on VIH/AIDS</i>
UNICEF	<i>United Nations Children's Fund</i>
UNODC	<i>United Nations Office on Drugs and Crime</i>
VDRL	Prueba serológica para sífilis (del inglés <i>Venereal Disease Research Laboratory</i> )
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHS	Virus herpes simplex
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
WB	<i>Western Blot</i>
WHO	Organización Mundial de Salud (del inglés <i>World Health Organization</i> )

# 1

## Introducción

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica  
para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

## 1.1 Antecedentes

---

El Ministerio de Salud y Protección Social y el Fondo de Población de Naciones Unidas – UNFPA, a través del convenio de cooperación N° 036 de 2012, ha encargado a la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) el desarrollo de una guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, tratamiento antirretroviral de primera y segunda línea de niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico y/o exposición a VIH/Sida. La guía proporcionará recomendaciones en los tópicos mencionados, basadas en la mejor evidencia disponible y la evaluación económica de una recomendación clave en el proceso, según la recomendación de la Guía metodológica para el desarrollo de guías de práctica clínica de Colombia.

Esta guía será material de consulta y referencia para la práctica clínica en los diferentes niveles de atención del Sistema General de Seguridad Social en Salud, basada en recomendaciones extraídas de evidencia de alta calidad y el concurso de expertos en la materia, tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico y metodológico.

## 1.2 Justificación de la guía

---

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) ha trabajado en la elaboración de guías en enfermedades infecciosas (VIH, neumonía adquirida en la comunidad, toxoplasmosis, influenza, recomendaciones para vacunación en adultos) y recientemente varios de sus miembros presentaron un libro actualizado sobre los principales tópicos en el área del VIH pediátrico (1). La guía proporcionará recomendaciones en los tópicos mencionados, basado en la mejor evidencia disponible y la evaluación económica de una recomendación clave en el proceso, según la recomendación de la Guía metodológica para el desarrollo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia.

Para el 2012 se reportaron en promedio 260.000 niñas y niños en países de bajos y medianos ingresos que adquirieron la infección por VIH en el mundo, 35% menos que en 2009. Esto significa que hubo una reducción del 52% en nuevas infecciones por VIH en niñas y niños desde el año 2001; esto debido principalmente a la implementación y mejor acceso de las estrategias de Prevención de

la Transmisión Materno Infantil (PTMI), con lo cual se previnieron 670.000 infecciones por VIH en niñas y niños en países de medianos y bajos ingresos desde 2009 a 2012. Por otra parte, la proporción de mujeres gestantes viviendo con VIH que reciben tratamiento antirretroviral efectivo para reducir la transmisión materno infantil en el 2012 fue cercana al 62% a nivel global, mientras que para Latinoamérica se calcula en 83% (2).

En Colombia desde 1985 hasta el 31 de diciembre del año 2013, se han notificado 92.379 casos de VIH/Sida, desde 1985 hasta el año 1992 la tendencia de notificación de casos estuvo en ascenso, sin embargo entre 1994 y el año 2000 el número de casos notificados se mantuvo constante con un promedio de 2.665 casos al año. Desde el 2001 hasta el 2007 el comportamiento en la notificación de casos no es clara encontrando picos y descensos. Por último, desde el año 2008 hay una tendencia creciente de notificación, en el año 2008 se notificaron 5.695 casos, en el año siguiente hubo 6.379, en el 2010 se notificaron 6.801 casos, en el 2011 hubo 7.382 casos, en el año 2012 se notificaron 7.624 casos y el año 2013 se cerró con 8.208 casos notificados de VIH/Sida. Para el año 2011 se registraron 39 niños menores de 2 años infectados con VIH, de 849 expuestos, lo cual arroja un porcentaje de transmisión materno infantil del 4.6%, cifra que varía por entidad territorial (3).

## 1.3 Marco teórico

---

La infección por VIH/Sida en niñas y niños puede ser adquirida primordialmente por transmisión materno infantil; la infección puede llevarse a cabo durante la gestación, el parto o la lactancia materna, siendo el momento del parto la situación que más aporta casos, con un porcentaje de 60 – 70% del total de los casos, seguido de la lactancia y la transmisión intrauterina, en un 30 a 40% y 10%, respectivamente. La fisiopatología de la infección y las bases del tratamiento antirretroviral son similares a los descritos para los adultos; sin embargo, las manifestaciones clínicas, la respuesta inmunológica, los niveles de LT CD4 y CV (carga viral), la progresión de la enfermedad, la experiencia terapéutica y disponibilidad de presentaciones de medicamentos antirretrovirales para niñas y niños, así como las características del manejo multidisciplinario, evidencian ciertas características que lo diferencian de la infección crónica por VIH/Sida en adultos. Dentro de las manifestaciones clínicas de más relevancia en las niñas y niños se

encuentran: retraso en el crecimiento y desarrollo psicomotor, la frecuencia de manifestaciones inespecíficas de enfermedad y la recurrencia, presentación atípica y de mayor severidad de las enfermedades propias de la infancia. La infección por VIH en niñas y niños tiene un periodo de latencia más corto, especialmente si es por transmisión materno infantil, la progresión de la enfermedad es más rápida y los parámetros de laboratorio son menos predictores del riesgo de progresión y muerte. Los recuentos de LT CD4 en niñas y niños son mayores que en adultos, por lo tanto un valor de LT CD4 en adultos que indica un estado inmune relativamente conservado, en niñas y niños menores de 5 años de edad se traduce en un deterioro inmunológico severo, razón por la cual se prefiere el uso de porcentajes de LT CD4. Los niveles de CV son considerablemente más altos que en adultos y especialmente en pacientes menores de 2 años de edad.

El manejo de la infección por VIH y el cuidado médico de las hijas e hijos de madres con infección por VIH/Sida es complejo y debe enfatizar el cuidado en aspectos como enfermedades propias de la infancia, comorbilidades y coinfecciones, desarrollo psicomotor, nutrición, inmunizaciones, formulaciones y palatabilidad de los antirretrovirales que impactan en la adherencia, opciones futuras de tratamiento antirretroviral, adherencia y riesgo de toxicidad a largo plazo, así como la atención por un equipo multidisciplinario.

La relevancia de elaborar una GPC para atención de VIH en niñas y niños se centra en la necesidad para el país de establecer unas directrices basadas en la evidencia que faciliten el diagnóstico, manejo clínico de la infección por el VIH de una manera homogénea en todo el territorio nacional en niñas y niños menores de 13 años de edad; este límite de edad corresponde tanto a las características contempladas en la Clasificación Clínica e Inmunológica para niñas y niños con infección por VIH/Sida (anexo 8); como en las diferencias en forma de presentación ya mencionadas.

## 1.4 Referencias

---

1. López P, Beltrán S, Sierra A, Echeverri L, Zapata AF, Laura Valderrama L. “Recomendaciones para el abordaje, diagnóstico y tratamiento del niño con VIH/Sida en Colombia 2011.ed: Casa Editorial Catorse ISBN: 978-958-8404-11-0. pags. 128
2. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida. Informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de Sida. [Geneva]: ONUSIDA, 2012. Available from: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_with\\_annexes\\_es.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_es.pdf)
3. Sierra-Alarcón C., Boletín epidemiológico de VIH/Sida 2013. Situación de VIH/Sida 2013. MSPS. Colombia, 2014.



# 2

## Alcance y objetivos

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica  
para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

## 2.1 Objetivo general

---

Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica para el diagnóstico y manejo de la infección por VIH/Sida en niñas y niños menores de 13 años de edad, con el fin de disminuir la morbilidad, mortalidad, comorbilidades infecciosas y no infecciosas, eventos adversos, resistencia y falla terapéutica.

## 2.2 Objetivos específicos

---

- Determinar cuál es el rendimiento de los conteos de carga viral vs. pruebas convencionales (ELISA y Western Blot) para diagnóstico de VIH/Sida en niñas y niños menores de 18 meses de edad.
- Determinar cuál es el rendimiento de las pruebas rápidas basadas en ELISA vs. pruebas convencionales (ELISA y Western Blot) para diagnóstico de VIH/Sida en niñas y niños a partir de los 18 meses edad.
- Determinar las estrategias de prevención más eficientes para reducir la transmisión materno infantil en los primeros meses de vida de las hijas e hijos de madres con diagnóstico de VIH/Sida
- Determinar cuándo debe iniciarse el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida.
- Determinar cuál debe ser el esquema con el que debe iniciarse el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida.
- Determinar cuál debe ser el esquema con el que debe continuarse el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan fracaso terapéutico la primera vez.

## 2.3 Ámbito asistencial

---

Las recomendaciones que se encuentran en esta guía son susceptibles de ser aplicadas en todos los niveles de atención dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Su aplicación está sujeta a la disponibilidad de recursos en el escenario donde se requiera, así como a las competencias del quien aplica las recomendaciones.

## 2.4 Aspectos clínicos centrales

---

### Aspectos clínicos abordados por la guía

La guía hace referencia al diagnóstico, manejo farmacológico y seguimiento de pacientes con diagnóstico de infección por VIH/Sida. Aborda los siguientes aspectos del manejo clínico:

- Estrategias para la prevención de la transmisión materno infantil en los primeros meses de vida de las hijas e hijos de madres con diagnóstico de VIH/Sida
- Diagnóstico de la infección por VIH/Sida
- Tratamiento antirretroviral de la infección por VIH/Sida
- Tratamiento antirretroviral del fracaso terapéutico del manejo de la infección por VIH/Sida

### Aspectos clínicos no cubiertos por la guía

La guía no generará recomendaciones para los siguientes aspectos del manejo clínico:

- Factores de riesgo para infección por VIH/Sida
- Prevención de la infección por VIH/Sida en contextos diferentes al materno infantil en los primeros meses de vida
- Profilaxis de la infección por VIH/Sida
- Diagnóstico y manejo de comorbilidades relacionadas con VIH/Sida
- Diagnóstico y manejo de oportunistas relacionadas con VIH/Sida
- Manejo de eventos adversos derivados del manejo de VIH/Sida

- Prevención de la infección y transmisión de VIH/Sida en gestantes y manejo clínico de niñas y niños expuestos al VIH por vía materno infantil

Todos los anteriores aspectos, que no son contemplados en la presente guía, pero que se encuentran en otros documentos emitidos por el Ministerio de Salud y Protección Social y que se encuentren vigentes, deberán seguir siendo abordados con las mismas directrices.

## 2.5 Usuarios de la guía

---

La presente guía presenta una serie de recomendaciones para el manejo clínico de niñas y niños menores de 13 años de edad con exposición al virus de VIH/Sida o con diagnóstico de infección por VIH/Sida. Las cuales pueden apoyar la toma de decisiones por parte de médicos generales, médicos expertos y especialistas de áreas clínicas relacionadas con el manejo de pacientes con VIH/Sida, profesionales de enfermería y demás integrantes de grupos interdisciplinarios de salud implicados en la atención de esta enfermedad, en los niveles de baja, mediana y alta complejidad (1, 2 y 3) en tratamiento ambulatorio y hospitalario.

## 2.6 Población

---

### Grupo de pacientes considerados en la guía

Las recomendaciones relacionadas con diagnóstico y prevención van dirigidas a población menor de 18 meses de edad con exposición al VIH.

Las recomendaciones relacionadas con tratamiento antirretroviral de primera y segunda línea van dirigidas a niñas y niños con edad menor de 13 años con diagnóstico confirmado de infección por VIH/Sida.

### Grupo de pacientes no considerados en la guía

No se consideran exclusiones.

# 3

## Actualización de la GPC

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica  
para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

Debido a que no existe consenso sobre cuál debe ser el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una guía de práctica clínica, el grupo desarrollador considera que estos procesos deben ocurrir según sea requerido en un término no mayor a dos años, teniendo en cuenta la generación de nueva evidencia que pueda modificar o implicar el desarrollo de nuevas recomendaciones. Dado que esta guía no aborda todos los aspectos de la atención integral del paciente con infección por VIH/Sida, se sugiere realizar en la menor brevedad posible esfuerzos similares que permitan la generación de recomendaciones en los aspectos no cubiertos por esta guía.

# 4

## Metodología

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica  
para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) fue desarrollada por la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en alianza con la Pontificia Universidad Javeriana (PUJ), como socios desarrolladores para el Ministerio de Salud y Protección Social y el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) en el marco del convenio de cooperación técnica N°036 de 2012 y con el acompañamiento del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) como referente Metodológico.

Los pasos seguidos para su desarrollo se basaron en los lineamientos de la Guía Metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano (1). Cada uno de los pasos llevados a cabo para el desarrollo de esta guía ha sido publicado en la página de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), que conforma el GDG (2).

## 4.1 Constitución del grupo desarrollador de la guía

---

Se conformó un grupo multidisciplinario, por convocatoria de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) a los expertos metodológicos y expertos clínicos (académicos y especialistas miembros de la sociedad científica) de todas las regiones del país, así como representantes de usuarios y pacientes, para generar una guía de práctica clínica para la atención integral en VIH para niñas y niños. Se presentó una propuesta para responder a la convocatoria generada en el marco del convenio de cooperación técnica N° 036 de 2012 entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el Fondo de Población de las Naciones Unidas para desarrollar la Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia para la atención integral en VIH para niñas y niños, adultos hombres y mujeres.

Una vez seleccionada la propuesta, mediante convocatoria pública por redes sociales y en la página de ACIN se realizaron invitaciones a los interesados en la participación del desarrollo de la guía como parte de la fuerza de tarea ampliada. En cada caso se estudiaron las hojas de vida de los postulantes, hasta seleccionar las personas que por su formación profesional, experiencia y relación con los pacientes blanco de la guía se consideraron de vital importancia para participar dentro del grupo. Se seleccionaron así dos representantes o cuidadores de los pacientes, una psicóloga dedicada al manejo de pacientes con VIH/Sida y

una enfermera con experiencia en atención de pacientes con infección VIH/Sida. Estas personas acompañaron al grupo desarrollador en todas sus reuniones y participaron activamente en los diferentes procesos que compromete el desarrollo de las recomendaciones basadas en la evidencia, desde el establecimiento de las preguntas que abordaría la guía en forma prioritaria, hasta la definición final de las recomendaciones. Las tareas asignadas para cada uno de los participantes del GDG fueron las descritas en la Guía Metodológica, entre las que se cuentan la definición y valoración de los desenlaces críticos para cada pregunta clínica, participación activa y votaciones durante las reuniones de formulación de recomendaciones, lectura y corrección de documentos preliminares de la guía (en sus tres versiones: reporte metodológico, versión para profesionales de la salud y documento de información para pacientes y cuidadores) y priorización de las recomendaciones para identificación y descripción de barreras y facilitadores. El rol de los participantes es descrito a lo largo de la metodología para el desarrollo de la presente guía.

## 4.2 Declaración y análisis de conflictos de interés

---

En la postulación a la convocatoria y a lo largo del proceso, los participantes realizaron una declaración de intereses sobre temas relacionados o no con la condición de la guía. Esta declaración fue realizada específicamente en el inicio de las actividades de la elaboración de la guía y en las reuniones de consenso para la formulación de las recomendaciones. Se empleó el formato para la declaración de intereses sugerido por la Guía Metodológica, que incluye la declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, económicos no personales o no económicos personales (Anexo 1). Las diferentes declaraciones fueron analizadas por un comité conformado por los líderes de la guía y dos participantes del GDG sin conflictos de interés reportados, quienes por medio de consenso no formal analizaron las declaraciones hechas por el resto del GDG para definir las implicaciones en el proceso a llevar a cabo. Los documentos de declaración de conflictos de interés están disponibles para consulta de los interesados. A partir del análisis de dichas declaraciones, se tomaron las decisiones sobre la conformación final del GDG y sobre cuáles participantes tendrían limitaciones parciales para la formulación de recomendaciones.

## 4.3 Formulación de la guía de práctica clínica

---

### Definición de alcances y objetivos

Sobre la propuesta presentada en convocatoria para el desarrollo de la guía, se llevaron a cabo acuerdos con el Ministerio de Salud y Protección Social - MSPS, UNFPA y el IETS para la definición de los alcances y objetivos de la guía a desarrollar. Estos fueron divulgados a la comunidad por medio de dos eventos de socialización abierta, con amplia convocatoria, en los que con participación de pacientes, instituciones de salud, profesionales interesados, y estudiantes, entre otros, se discutieron los contenidos de la guía propuesta. Adicionalmente, el documento de alcance y objetivos fue publicado en la página web de ACIN, junto con el formato para la formulación de preguntas, sugerencias o comentarios al documento. Todos los comentarios y preguntas generadas tanto en las sesiones de divulgación como en la página web fueron analizados y evaluados con el fin de hacer modificaciones al documento en caso de que fuera considerado pertinente y necesario por el GDG. La guía de práctica clínica se desarrolló siguiendo los lineamientos nacionales para el desarrollo de guías de práctica clínica (1)

### Formulación de las preguntas y graduación de los desenlaces

De una serie de preguntas formuladas por el GDG, que consideraban diferentes puntos críticos en la atención de pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por VIH, se realizó una priorización de las mismas mediante consenso formal entre el MSPS, el UNFPA y el GDG. Se definieron como preguntas prioritarias para responder en esta guía:

- ¿Cuál es el mejor esquema de profilaxis antirretroviral en recién nacidos, hijas e hijos de madres con VIH/Sida en Colombia?
- ¿En niñas y niños menores de 12 meses de edad, hijas e hijos de madre con infección VIH/Sida cuál es la mejor estrategia de alimentación para reducir el porcentaje de transmisión materno infantil del VIH y otros desenlaces indeseables?

- ¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños menores de 18 meses de edad en quienes se ha documentado exposición al VIH?
- ¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de 18 meses de edad en quienes se sospecha infección por VIH?
- ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?
- ¿Cuál debe ser el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años edad con diagnóstico de VIH/Sida?
- ¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla terapéutica?

Dado que la confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de los 18 meses de edad en quienes se ha documentado exposición al VIH, es igual al proceso diagnóstico que se debe seguir en adolescente y adultos, y ésta pregunta se resolvería como parte de la guía “Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en adolescentes (13 años y más de edad) y adultos”, se acordó que el GDG de adultos realizaría la recomendación sobre este aspecto del diagnóstico y la misma recomendación se incluiría en ambas guías.

En una primera reunión del GDG, se formularon los esquemas PICO de las preguntas clínicas priorizadas. Este esquema permite identificar para cada pregunta los componentes de la pregunta que guiarán la(s) búsqueda(s) en la literatura necesaria para responderlas desde los resultados de la investigación. Dichos componentes son: P: Población, I: Intervención, prueba u opción a elegir, C: Comparador y O: Desenlaces o variables de resultado que se espera modificar con la intervención. La definición de los desenlaces, siguió la recomendación de Guía metodológica (1) y se priorizaron los desenlaces centrados en la enfermedad, centrados en salud y centrados en el paciente. Posteriormente, en reunión presencial el GDG calificó la importancia de los desenlaces siguiendo el sistema de calificación propuesto por el marco de trabajo GRADE, que es el sugerido por la Guía Metodológica (1). Este sistema propone para la calificación una escala de 1-9 en la que los puntajes entre 1-3 se consideran como de baja importancia para

tomar una decisión, de 4 a 6 como importantes aunque no críticos para tomar una decisión y 7 a 9 como críticos para tomar una decisión (3). La calificación se realizó por votación, usando el sistema de votación electrónico. Se calcularon las frecuencias relativas para cada una de las categorías mencionadas. Cada desenlace fue clasificado en la categoría que alcanzara por lo menos el 70% de los votos. En caso de no conseguir un acuerdo mayor al 70% en una categoría luego de dos votaciones, el desenlace era clasificado según la opinión de los representantes o cuidadores de los pacientes.

Las preguntas formuladas y la lista de los desenlaces a evaluar en cada una (tanto los críticos como importantes), fueron sometidos a un proceso de socialización abierta presencial y electrónica, donde se obtuvo retroalimentación de diferentes actores implicados y grupos de interés. Los comentarios y sugerencias fueron evaluados por el GDG para su incorporación dentro del desarrollo de la guía en caso de ser considerado pertinente, como se describe en la metodología (ver Anexo 5)

## 4.4 Desarrollo de la guía de práctica clínica

### Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Con las preguntas definidas, se procedió a realizar una búsqueda exhaustiva de guías de práctica clínica para la atención de la infección por VIH. La búsqueda se hizo dirigida a identificar las guías basadas en evidencia, tanto nacionales como internacionales, publicadas desde el año 2000. Para esta búsqueda se recurrió a páginas especializadas en manejo de la infección por VIH tanto nacionales como internacionales, además de organismos compiladores e instituciones generadoras de guías basadas en evidencia, recomendadas por la Guía Metodológica (1).

#### Fuentes de información

- Bases de datos de literatura biomédica (Tabla 1)
- Buscadores de guías de práctica clínica: *TRIP Database*, *Guidelines International Network (G-I-N)* y *National Guidelines Clearinghouse (NGC)*.
- Páginas Web de organizaciones que desarrollan guías de práctica clínica reconocidas internacionalmente: *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* y *New Zealand Guidelines Group (NZGG)*.

- Publicaciones en páginas Web de asociaciones científicas y otras instituciones que producen recomendaciones para la práctica clínica.
- Documentos sugeridos por los expertos clínicos y guías referidas en otras guías de práctica clínica.

#### Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda manual en todas las fuentes, excepto bases de datos, se rastrearon las palabras “HIV”, “AIDS” y “Children” or “Child” or “Infant”, tanto en los buscadores como en los listados de publicaciones. Para la búsqueda en BVS, todas las palabras clave fueron traducidas al español (incluyendo términos DeCS) y se corrió la estrategia en todos los campos en lugar de especificar campos de búsqueda debido a limitaciones del buscador. No se usaron filtros en las búsquedas de guías de práctica clínica. Se establecieron límites de idioma (español, inglés) y año de publicación (2006 en adelante) para todos los buscadores excepto BVS.

#### Criterios de inclusión

Se seleccionaron para evaluación las guías que cumplieron con los siguientes criterios:

- Ser una GPC en cualquiera de sus versiones (corta, para pacientes o resumida), o consenso de expertos con metodología formal.
- GPC basadas en evidencia cuyas estrategias de búsqueda y tablas de resumen de evidencia permitieran evaluar y replicar los pasos sistemáticos en su elaboración.
- GPC publicadas en inglés o español, con fecha de publicación no mayor a 5 años del año de inicio de desarrollo de la GPC (2013).
- GCP que tuviera relación a uno de los temas definidos por el alcance y objetivos de la guía.

#### Criterios de exclusión

Texto completo no disponible.

Tabla 1. Bases de datos consultadas para la búsqueda de guías existentes.

Buscador	Bases de datos
Embase.com	Excerpta Medica Data Base (EMBASE)
Ovid	American College of Physicians (ACP) Journal Club Cochrane Central Register of Controlled Trials Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Methodology Register Database of Resumes of Reviews of Effects (DARE) Health Technology Assessment (HTA) National Health Service (NHS) Economic Evaluation Da- tabase Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) MEDLINE In-Process & Other Non- Indexed Citations Ovid MEDLINE Daily Update Ovid Nursing Database
Biblioteca virtual en salud (BVS)	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) MEDLINE Scientific Electronic Library Online (SciELO) Biblioteca Cochrane Ciudades/Municípios Saudáveis (CidSaúde) Literatura del Caribe en Ciencias de la Salud (MedCarib) Pan American Health Organization (PAHO) World Health Organization Library Information System (WHOLIS) Repositorio del Campus Virtual en Salud Pública (CVSP)
PubMed	MEDLINE PubMed In-process citations OLDMEDLINE Life science journals PubMed Central National Center for Biotechnology Information (NCBI) Bookshelf

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Evaluación de calidad de guías de práctica clínica

La evaluación de calidad de las guías se realizó por dos evaluadores independientes usando la herramienta AGREE II propuesta por la Guía Metodológica (1). Las guías se clasificaron en tres grupos a partir de los criterios descritos a continuación:

*Muy recomendada*, cuando la GPC puntuó alto en la mayoría de los ítems evaluados en los dominios de rigor en la elaboración e independencia editorial definidos por el AGREE II (más del 60%), lo que indicaba que tiene una alta calidad general y que podría ser considerada para su uso en la práctica sin modificaciones.

*Recomendada* (con condiciones o modificaciones) es aquella guía que puntuó alto o bajo en un número similar de ítems en los dominios de rigor en la elaboración e independencia editorial definidos por el AGREE II y la mayoría de las puntuaciones de las otras áreas se encuentran entre el 30 y el 60%. Esto indicaba que la guía tiene una calidad general moderada, pero se considera que introduciendo algunas modificaciones (siempre que la información sobre el método de elaboración esté bien descrita) la guía puede ser considerada para su uso, especialmente cuando no hay otras disponibles sobre el mismo contenido clínico.

*No recomendada* es aquella guía que puntúa bajo en la mayor parte de los ítems en los dominios de rigor en la elaboración e independencia editorial definidos por el AGREE II y la mayoría de las puntuaciones de las otras áreas son inferiores al 30%. Esto se traduce en una baja calidad general de la guía y serias deficiencias, por lo que no debería ser recomendada para su uso en la práctica.

Los resultados del proceso de selección y evaluación de guías existentes se encuentran en el Anexo 3. Solamente dos guías tuvieron una calificación suficiente para considerarlas como fuente de evidencia para el desarrollo de la guía propuesta: la guía publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para manejo con antirretrovirales en niños y adultos (4) calificada como “muy recomendada” y la guía desarrollada por el Instituto Nacional de los Estados Unidos de América (NIH) que fue calificada como “recomendada” (5). Se intentó localizar con los desarrolladores de estas dos guías las tablas de evidencia para aquellas preguntas de interés en esta GPC sin éxito. Por tanto, ante la falta de disponibilidad de las tablas de evidencia, se procedió a realizar la búsqueda y síntesis de la evidencia de nuevo. En todos los casos, se incluyó la revisión sistemática realizada por la guía de la OMS 2013 (6), como una revisión sistemática más a ser evaluada dentro del proceso de identificación y calificación de la evidencia.

## Desarrollo de las recomendaciones

### Descripción general

El grupo metodológico (técnico) estuvo a cargo de realizar la búsqueda y evaluación de la evidencia para cada pregunta PICO definida por el GDG. Además de la búsqueda de efectividad sobre los desenlaces calificados como críticos y prioritarios, se realizaron búsquedas específicas de estudios que aportaran evidencia para los aspectos de valores y preferencias de los pacientes e impacto económico de las intervenciones en comparación.

La evidencia encontrada se recopiló en el marco de trabajo para la formulación de recomendaciones clínicas: “De la evidencia a las recomendaciones” (EtR) sugerido por el GRADE-DECIDE *working group* para todas las preguntas (7). Este formato permite recopilar la evidencia así como la información adicional que el panel del GDG puede necesitar para formular las recomendaciones con base en los aspectos de:

- Tamaño del efecto y certidumbre global en la evidencia (perfil GRADE)
- Valores y preferencias de las personas sobre los desenlaces principales
- Balance entre los beneficios y los riesgos
- Los recursos requeridos para implementar la estrategia a recomendar
- El impacto en el costo (balance de costos vs beneficios)
- El impacto en las inequidades en salud
- La aceptación por parte de los implicados
- La factibilidad de su implementación

Adicionalmente éste formato permite consignar el juicio que cada miembro del panel da sobre los aspectos y sobre el balance final acerca de las consecuencias potenciales de la recomendación (consecuencias deseables vs indeseables).

Los miembros del panel expertos en sociología y equidad fueron contactados por el grupo técnico metodológico durante el proceso de preparación del EtR con antelación suficiente para obtener de ellos la información pertinente a estos dos aspectos para cada pregunta; los artículos enviados por estos expertos fueron evaluados en su calidad metodológica por el grupo metodológico y de acuerdo a esta evaluación la información obtenida fue asignada a las columnas de “evidencia” o “información adicional” del EtR.

Las reuniones del panel para generación de las recomendaciones se realizaron cada dos meses. Los panelistas recibieron vía correo electrónico, los formatos EtR diligenciados por parte del grupo técnico metodológico para cada pregunta a discutir durante la reunión. Este envío se realizó con al menos 8 días de antelación a la reunión del panel. En un mensaje de correo electrónico se motivaba a los miembros del panel a leer la información y preparar con antelación tanto la información adicional que consideraran pertinente como la votación (juicio) que darían a cada aspecto contemplado en el formato.

Durante cada reunión del panel se realizó la votación sobre cada aspecto a través del sistema de votación electrónico que mantiene anónimo el voto. El grupo coordinador de la guía en colaboración con el grupo técnico, se encargó de generar el formato EtR definitivo en el que se incorporaron los aportes adicionales de los panelistas (si era pertinente) y se incluyó el juicio final al que llegó el panel durante la reunión. Estos formatos hacen parte de los anexos de cada pregunta como documentación del proceso de generación de las recomendaciones.

#### Búsqueda de la evidencia

Para cada pregunta a responder por la guía, se generaron los términos de búsqueda a partir del (de los) formatos PICO definido(s) para cada pregunta. Estos términos fueron adaptados según las diferentes bases de datos exploradas. En todos los casos se condujo una búsqueda sistemática a través del metabuscador OVID en las siguientes bases de datos: *MEDLINE*, *ACP Journal Club*, *Cochrane Central Register*, *Health Technology Assessment*, *NHS Economic Evaluation Database*, *Global Health*. Separadamente se corrió una segunda búsqueda en *EMBASE* y una tercera en Biblioteca Virtual en Salud (BVS-BIREME). Las descripciones completas de los términos y estrategia de búsqueda usadas en cada caso hacen parte del protocolo de cada recomendación. Adicionalmente, se hicieron búsquedas manuales en las listas de referencias de documentos encontrados mediante la búsqueda sistemática y consultas a expertos internos y externos al GDG.

Se realizó una búsqueda inicial de revisiones sistemáticas. Si en el proceso de selección no se identificaron RSL para las intervenciones y desenlaces de interés de la pregunta, se pasó a realizar una RSL nueva a partir de la búsqueda de estudios primarios publicados desde 2010.

El proceso de cada nueva RSL se acogió a los estándares de calidad internacional y satisfizo los requisitos y estrategias enumerados en la Guía metodológica (1)

Para la identificación de estudios de evaluación económica que hubiesen evaluado las estrategias de intervención objeto de cada pregunta, se condujeron búsquedas específicas en las bases de datos: *Health Technology Assessment 1st Quarter 2013*, *EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2013*, *DARE*, *NHS EED*, y *HTA*.

### Selección de estudios

Se tamizaron el total de referencias obtenidas con las estrategias de búsqueda, se escogieron los títulos relevantes de acuerdo con los criterios de selección pre-establecidos y se buscaron los textos de las publicaciones seleccionadas para revisión de texto completo. Inicialmente se excluyeron todas las revisiones que no cumplieran con los estándares metodológicos para ser una revisión sistemática de la literatura-RSL, las revisiones sistemáticas en VIH, o aquellas RSL que no incluían los desenlaces escogidos por el grupo desarrollador.

Al menos dos miembros del grupo técnico metodológico revisaron los títulos y resúmenes obtenidos a partir de las búsquedas de la literatura. En caso de duda o discrepancia, se recuperaron los artículos en texto completo para su evaluación definitiva. Los artículos seleccionados pasaron a ser evaluados en su calidad por uno de los miembros del grupo técnico metodológico.

### Evaluación de la calidad metodológica de los estudios individuales

Para la evaluación de calidad y extracción de datos se usaron los formatos propuestos por SIGN traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la Guía Metodológica (1). Las RSL o en su defecto los experimentos clínicos aleatorios (ECA) escogidos para valoración de calidad, fueron excluidos si cumplían con el criterio de “baja calidad metodológica” según criterios SING. Las referencias de estos estudios se muestran como parte de la documentación del proceso en el formato de cada recomendación.

### Síntesis de los resultados

Los artículos seleccionados y evaluados como evidencia pertinente para dar respuesta a la pregunta en cada caso, fueron usados para obtener los datos necesarios para determinar el tamaño del efecto de las intervenciones (en las preguntas de intervención o de riesgo) o del desempeño de la prueba diagnóstica (en el caso de las preguntas de diagnóstico). Esta información, generalmente provino de RSL publicadas por lo que se utilizó la síntesis de evidencia reportada por los autores. En los casos en que las RSL seleccionadas no reportaron resultados del efecto de las intervenciones sobre los desenlaces de interés o en los subgrupos definidos

por el GDG, se optó por revisar el texto original de los estudios incluidos en la RSL en busca de dicha información. La información encontrada fue extraída de cada estudio y registrada en un formato prediseñado en Excel para esta tarea. Cuando fue pertinente la información se meta-analizó usando el programa Revman 5 de la Colaboración (8).

En el caso de la pregunta de diagnóstico, fue necesario realizar la síntesis de la evidencia por parte el grupo técnico metodológico para los desenlaces definidos por el GDG. La información se meta-analizó usando el programa Revman 5 de la Colaboración Cochrane (8).

#### Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia científica

La información agrupada se usó para la construcción de perfiles de evidencia utilizando la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE (9). La tabla 2 muestra los criterios y calificación que se consideran al valorar la “certidumbre” en la evidencia con esta metodología.

En el caso de la pregunta sobre diagnóstico, se utilizó parcialmente la propuesta GRADE y se suplementó con estrategias de análisis formal de decisiones en las cuales se realizó el balance de los pesos relativos de los errores de mala clasificación (falsos negativos y falsos positivos) y utilidad de la prueba para el paciente.

Las tablas GRADE fueron el insumo principal para evaluar los aspectos de: tamaño del efecto, certidumbre global en la evidencia y balance entre los beneficios y los riesgos, que hacen parte del formato EtR para cada una de las preguntas, y por tanto se encuentran contenidos como parte del mismo formato anexo a cada recomendación.

Tabla 2. Calificaciones de la certidumbre respecto a la evidencia (GRADE)\*\*

Calificación	Definiciones	Implicaciones
⊕⊕⊕⊕ Alta	La investigación provee un muy buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy baja.	La evidencia es una excelente base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que no se requiera evaluación de impacto ni monitoreo del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕⊕○ Moderada	La investigación provee un buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es moderada.	La evidencia es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se requiera monitoreo del impacto y podría justificarse una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕○○ Baja	La investigación provee alguna indicación del efecto probable; sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es alta.	La evidencia provee alguna base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.

Calificación	Definiciones	Implicaciones
⊕○○○ Muy baja	La investigación no provee una indicación confiable sobre el efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy alta.	La evidencia no es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es altamente probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
* Sustancialmente diferente = una diferencia tal que podría tener efectos en la decisión tomada.		

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Formulación de recomendaciones

Durante las reuniones del panel, el grupo técnico presentó la evidencia obtenida, evaluada y valorada en su integralidad, pertinencia y certidumbre de acuerdo con lo obtenido en los procesos mencionados anteriormente y que había sido entregada con anterioridad al GDG en el formato EtR.

En los casos en que no se encontró evidencia proveniente de la investigación sobre el efecto de las intervenciones en los desenlaces de interés (graduados como críticos e importantes previamente), el panel, en reunión presencial formuló las respectivas recomendaciones por consenso, teniendo como base su experticia en el tema y la información contenida en el EtR sobre los demás aspectos: valores y preferencias de las personas sobre los desenlaces principales, balance entre los beneficios y los riesgos, los recursos requeridos para implementar la estrategia a recomendar, el impacto en el costo (balance de costos vs beneficios), el impacto en las inequidades en salud, la aceptación por parte de los implicados y la factibilidad de su implementación.

Con base en el juicio que se obtuvo sobre cada uno de los aspectos mencionados, el GDG formuló las recomendaciones de acuerdo con los criterios que se presentan en la tabla 3.

En todos los casos se empleó un sistema de votación electrónico para obtener el juicio de cada miembro del GDG, tanto para cada uno de los puntos a tener en cuenta para la generación de la recomendación, así como para la votación final.

Tabla 3. Fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Definición
Recomendación fuerte a favor	Los beneficios de la intervención superan claramente los efectos indeseables.
Recomendación débil a favor	Los efectos indeseables superan claramente los beneficios de la intervención
Recomendación débil en contra	Los beneficios de la intervención probablemente superan los efectos indeseables.
Recomendación fuerte en contra	Los efectos indeseables de la intervención probablemente superan los beneficios.

Fuente: *Guía Metodológica para la elaboración de GPC.*

### Validación de las recomendaciones

Una vez formuladas las recomendaciones se realizó un nuevo proceso de socialización con dos componentes:

#### a. Reunión presencial de socialización:

Se realizó una reunión presencial pública de socialización en la que el GDG presentó la calidad de la evidencia y recomendaciones asociadas, junto con su fortaleza. A dicha reunión fueron convocados todos los grupos de interés y actores interesados entre los que se encontraban: representantes de la industria de la salud (tecnologías diagnósticas, medicamentos y otros), representantes de EPS e IPS, estamento académico (asociaciones académicas, facultades de medicina, sociedades científicas), usuarios (asociaciones médicas y de profesionales de la salud), y representantes de los pacientes y asociaciones de pacientes, además de aquellos que fueron parte del GDG.

Los participantes de dicha reunión presencial podían hacer preguntas y comentarios o registrar sus opiniones en formatos diseñados para este fin. Todas las opiniones preguntas y/o sugerencias recibidas fueron analizadas por el GDG e incorporadas en el documento final de la guía en caso de ser considerado pertinente y necesario.

#### b. Publicación electrónica:

El documento con las recomendaciones finales, la calidad de la evidencia y fortaleza de la recomendación asociada fue publicado en la página web de la ACIN por dos semanas para recepción de comentarios, preguntas o sugerencias. Todos los aportes que fueron recibidos por este medio fueron analizados por el GDG e incorporados en el documento final de la guía en caso de ser considerado pertinente y necesario.

El análisis de los aportes recibidos durante el proceso de socialización de recomendaciones está disponible en el anexo 5 del presente documento.

Una vez finalizado el proceso de socialización de recomendaciones se procedió a la producción de documento final en sus tres versiones:

- Documento de soporte metodológico,
- Guía para uso por parte de profesionales de la salud
- Documento de información para pacientes y cuidadores.
- Evaluación por pares externos

El documento completo derivado del desarrollo de la guía fue sometido a una revisión por pares externos en sus dos componentes: recomendaciones clínicas y evaluación económica. Dicho proceso fue ejecutado y coordinado por el Fondo de Población de Naciones Unidas

Los pares externos encargados de la revisión del documento realizaron de manera previa al proceso una declaración de intereses con el fin de evitar conflictos con el interés primario de la guía y de darle transparencia al proceso de validación social y metodológica de las recomendaciones formuladas.

Una vez recibidos los resultados de dicha evaluación, el GDG analizó los comentarios y realizó los ajustes y modificaciones que fueran considerados pertinentes y que estuviera acorde al proceso realizado durante la elaboración de la guía. Se hicieron ajustes y mejoras en el reporte y documentos producidos de acuerdo a sugerencias de los evaluadores.

## 4.5 Participación de los implicados

---

En relación con la inclusión de los grupos interesados, se dispuso de múltiples escenarios para su participación en el desarrollo de la guía. Por una parte fueron invitados desde el principio a ser parte del GDG como se expuso anteriormente y quienes estuvieron interesados enviaron sus hojas de vida para evaluación como miembros del GDG. En las reuniones de socialización, se estimuló la participación de los grupos interesados haciendo invitaciones específicas y publicaciones de la fecha y hora de las reuniones a las instituciones prestadoras de salud, representantes de la industria farmacéutica, comunidad académica, asociaciones de pacientes y representantes de los mismos entre otros. Adicionalmente, como ya se mencionó anteriormente, a través de la web de la ACIN se publicaron las preguntas a responder por la guía, así como sus recomendaciones preliminares, con el fin de obtener retroalimentación de los grupos de interés sobre los contenidos de la guía mediante la modalidad con voz pero sin voto.

Al ser la población blanco de la guía las niñas y niños menores de 13 años de edad, la perspectiva de los cuidadores de los pacientes fue tomada en cuenta a lo largo del desarrollo de toda la guía. Se utilizó la estrategia de participación directa, por medio de la inclusión de dos representantes de los pacientes como parte del GDG. La participación de los dos cuidadores de las niñas y niños con VIH/Sida tuvo especial importancia en la definición de los desenlaces críticos sobre los cuales se basarían las recomendaciones, dando así prioridad a los desenlaces centrados en el paciente. También participaron de manera activa tanto en las sesiones de formulación de recomendaciones, en las que se priorizó la perspectiva de los mismos sobre la dirección y fuerza de las recomendaciones cuando hubo desacuerdos entre el resto del GDG; como en la revisión de documentos preliminares. Se contó con un interlocutor durante las reuniones que garantizó la participación efectiva de los pacientes y facilitó la comprensión de sus puntos de vista dentro del grupo. La perspectiva de los pacientes fue privilegiada a lo largo de las reuniones incentivando su participación activa y solicitando de manera directa sus opiniones en todos los puntos de discusión tratados durante los procesos críticos del desarrollo de la guía.

En relación con las sesiones de socialización, las opiniones y preguntas de los representantes de los pacientes y sociedades representadas fueron identificadas para analizarlas y definir su incorporación al documento. El proceso seguido en este último caso hace parte del Anexo 5.

## 4.6 Referencias

---

1. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano - Tercer borrador: COLCIENCIAS; 2013.
2. Asociación Colombiana de Infectología. Documentos preliminares - Guías de práctica clínica para el manejo de infección por VIH de adolescentes y adultos hombres y mujeres con 13 o más años de edad; y para niños y niñas menores a 13 años: ACIN; 2013. Available from: <http://www.acin.org/new/>.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.
4. WHO. Antirretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach. – 2010 version. Geneva: World Health Organization; 2010 2005-02-17 17:25:57.
5. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2012 [updated 2012; cited 2013 Septiembre]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
6. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO. 2013.
7. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence. Work Package 1: Health professional focussed strategies for communicating evidence-based recommendations: DECIDE; 2013. Available from: <http://www.decide-collaboration.eu/WP1>.
8. Cochrane informatics and knowledge management department. Review Manager (RevMan): the software used for preparing and maintaining Cochrane Reviews: Cochrane Collaboration; 2012. Available from: <http://tech.cochrane.org/revman>.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2.



# 5

## Preguntas clínicas abordadas por la guía

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

Esta guía incluye preguntas relativas a la prevención de la transmisión materno infantil, el diagnóstico de la infección por VIH/Sida, el tratamiento antirretroviral de la infección por VIH/Sida y el tratamiento antirretroviral del fracaso terapéutico del manejo de la infección por VIH/Sida, en niñas y niños menores de 13 años de edad.

## 5.1 Prevención de la transmisión materno infantil

### Pregunta 1

#### ¿Cuál es el mejor esquema de profilaxis antirretroviral en recién nacidos, hijas e hijos de madres con VIH/Sida en Colombia?

La población, las alternativas y los desenlaces que se abordan en esta pregunta se presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Esquema PICO de la pregunta 1.

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Recién nacidos, hijas e hijos de madres con VIH/Sida en tratamiento o profilaxis, o sin tratamiento durante el embarazo.	No tratamiento. Tratamiento corto. Solo Nevirapina. Combinación de Nevirapina con Zidovudina	Zidovudina por 6 semanas	Transmisión materno infantil. Toxicidad. Mortalidad. Eventos adversos serios. Adherencia. Resistencia.

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Pregunta 2

### ¿En niñas y niños menores de 12 meses de edad, hijas e hijos de madre con infección por VIH/Sida cual es la mejor estrategia de alimentación para reducir la transmisión materno infantil y otros desenlaces indeseables?

Para dar solución a ésta pregunta se formularon tres preguntas específicas. La población, las alternativas y los desenlaces que se abordan en estas preguntas se presentan en el cuadro 2.

Cuadro 2. Esquema PICO de la pregunta 2.

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños desde 0 meses no infectados, hijas e hijos de madres con diagnóstico de VIH/Sida.	Leche de fórmula por 6 meses o más <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con tratamiento antirretroviral</li> <li>• Sin tratamiento antirretroviral</li> </ul>	Leche materna hasta por 6 meses <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con tratamiento antirretroviral</li> <li>• Sin tratamiento antirretroviral</li> </ul>	Transmisión materno infantil
Niñas y niños de 0 meses infectados, hijas e hijos de madres con diagnóstico de VIH/Sida.	Leche de fórmula/ alimentación mixta por más de 6 meses <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con tratamiento antirretroviral</li> <li>• Sin tratamiento antirretroviral</li> </ul>	Leche materna por más de 6 meses <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con tratamiento antirretroviral</li> <li>• Sin tratamiento antirretroviral</li> </ul>	Mortalidad Neurodesarrollo Crecimiento y desarrollo Calidad de vida Enfermedad diarreica aguda
Niñas y niños de 0 meses infectados, hijas e hijos de madres con diagnóstico de VIH/Sida.	Destete temprano de leche materna	Destete tardío de leche materna	

Fuente: elaboración propia del GDG.

## 5.2 Diagnóstico de la infección por VIH/Sida

### Pregunta 3

#### ¿Cuál es el mejor algoritmo de diagnóstico de infección por VIH/Sida en niñas y niños menores de 18 meses de edad?

Para dar solución a ésta pregunta se formularon dos preguntas específicas. La población, las alternativas y los desenlaces que se abordan en estas preguntas se presentan en el cuadro 3.

Cuadro 3. Esquema PICO de la pregunta 3.

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños con menos de 18 meses de edad en quienes se sospecha exposición	PCR ADN	Carga viral ARN	Mortalidad Calidad de vida Neurodesarrollo
Niñas y niños con menos de 18 meses de edad en quienes se sospecha exposición	Pruebas para descartar la presencia de VIH/Sida (pruebas seriadas negativas a diferentes edades)	No seriadas o únicas	Reducir morbilidad asociada (infecciones)

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Pregunta 4

#### ¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de 18 meses de edad en quienes se sospecha infección por VIH?

Para dar solución a ésta pregunta se formularon tres preguntas específicas de acuerdo a los posibles resultados para así generar un algoritmo diagnóstico. La población, las alternativas y los desenlaces que se abordan en estas preguntas se presentan en el cuadro 4.

Cuadro 4. Esquema PICO de la pregunta 4.

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños a partir de 18 meses de edad en quienes se sospecha infección por VIH	Inmunoensayo	prueba rápida de tercera o cuarta generación	Calidad de vida Discapacidad Inicio de tratamiento
Niñas y niños a partir de 18 meses de edad con sospecha de VIH/Sida en quienes se obtuvo una prueba presuntiva reactiva	Inmunoensayo	prueba rápida diferente a la prueba presuntiva	temprano Morbilidad Mortalidad Rendimiento operativo para confirmación
Niñas y niños a partir de 18 meses de edad con sospecha de VIH/Sida en quienes se obtuvo una prueba presuntiva reactiva y una segunda prueba no reactiva	Carga viral (ARN viral),	Western Blot, inmunoensayo convencional o prueba rápida	Rendimiento operativo para diagnóstico

Fuente: elaboración propia del GDG.

Dado que la confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de 18 meses de edad en quienes se ha documentado exposición al VIH, es igual al proceso diagnóstico que se debe seguir en adolescentes y adultos, remitirse a la Pregunta 1 de la “Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en adolescentes (13 años y más) y adultos” (1).

## 5.3 Tratamiento antirretroviral de la infección por VIH/Sida

### Pregunta 5

#### ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?

La población, las alternativas y los desenlaces que se abordan en esta pregunta se presentan en el cuadro 5.

Cuadro 5. Esquema PICO de la pregunta 5.

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida	Según criterios: Clínicos: CDC (N, A, B, C) Inmunológico: LT CD4 menor del <25% Viroológico: número de copias Psicológicos	Desde la confirmación diagnóstica	Calidad de vida Mortalidad Neurodesarrollo Crecimiento y desarrollo Reducir morbilidad asociada (infecciones) Adherencia Resistencia Eventos adversos

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Pregunta 6

### ¿Cuál debe ser el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?

La población, las alternativas y los desenlaces que se abordan en esta pregunta se presentan en el cuadro 6.

Cuadro 6. Esquema PICO de la pregunta 6.

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida	Dos análogos nucleósidos (AZT/ABC, 3TC) más un inhibidor de proteasa (Lopinavir/Ritonavir)	Dos análogos nucleósidos (AZT/ABC, 3TC) más un no nucleósido (Efavirenz, Nevirapina)	Calidad de vida Mortalidad Neurodesarrollo Crecimiento y desarrollo Reducir infecciones Adherencia Resistencia Eventos adversos

Fuente: elaboración propia del GDG.

## 5.4 Tratamiento antirretroviral del fracaso terapéutico del manejo de la infección por VIH/Sida

### Pregunta 7

**¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea de acuerdo con la terapia previa en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla terapéutica?**

La población, las alternativas y los desenlaces que se abordan en estas preguntas se presentan en el cuadro 7.

Cuadro 7. Esquema PICO de la pregunta 7.

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla terapéutica	Esquema de tratamiento basado en resultados genotipo	Esquemas de tratamiento basados en medicación previa; No cambio de esquema terapéutico	Mortalidad Morbilidad asociada (infecciones) Eventos adversos Interacciones medicamentosas Adherencia Resistencia Neurodesarrollo Calidad de vida

Fuente: elaboración propia del GDG.



# 6

## Resumen de recomendaciones

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica  
para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

## 6.1 Prevención de la transmisión materno infantil

---

### Pregunta 1

#### ¿Cuál es el mejor esquema de profilaxis antirretroviral en recién nacidos, hijas e hijos de madres con VIH/Sida en Colombia?

Con el fin de reducir la transmisión materno infantil, se sugiere:

##### RECOMENDACIÓN 1

---

Iniciar la profilaxis neonatal lo más cerca al nacimiento, idealmente en las primeras 6 a 12 horas de vida.

*Fuerza y dirección de la recomendación: FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte la recomendación-Consenso del GDG)*

---

Al iniciar la profilaxis se recomienda tener en consideración los siguientes subgrupos de neonatos según el estado de tratamiento de la madre:

##### RECOMENDACIÓN 2

---

Para hijas e hijos de madres que reciben tratamiento antirretroviral adecuado, y con evidencia de supresión viral en las últimas 8 semanas del embarazo, se recomienda: el uso de Zidovudina postnatal por 6 semanas (42 días).

---

##### RECOMENDACIÓN 3

---

Para hijas e hijos de madres que no recibieron tratamiento antirretroviral durante el embarazo o no se alcanzó supresión viral en la medición realizada en las últimas 8 semanas del embarazo, se recomienda: que el recién nacido reciba 3 dosis de Nevirapina (1ª dosis al nacimiento, 2ª dosis a las 48 horas de la primera dosis

y una 3ª dosis a las 96 horas de la 2ª dosis) en conjunto con Zidovudina por 6 semanas (42 días).

**Fuerza y dirección de la recomendación:** FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)

Las dosis recomendadas de Zidovudina y Nevirapina se presentan en los cuadros 8 y 9.

Cuadro 8. Dosis recomendadas de Zidovudina según edad del lactante

Tipo de paciente	Oral	Endovenosa	Frecuencia
Recién nacidos a término (Mayor a 35 semanas edad gestacional [EG])	4mg/kg/ dosis	3mg/kg/ dosis***	Cada 12 horas*
Recién nacidos pretérmino al nacimiento (Menor o igual a 35 semanas EG)	2mg/kg/ dosis **	1.5mg/kg/ dosis**	Cada 12 horas**
<i>De 30 a 35 semanas EG</i> Aumentar dosis a la segunda semana de vida	3mg/kg/ dosis ***	2.3mg/kg/ dosis***	Cada 12 horas**
<i>Menor de 30 semanas EG</i> Aumentar dosis a la cuarta semana de vida			
*Dosis y frecuencias utilizadas en los estudios clínicos controlados. (1–3) (4–6)			
**Dosis y frecuencias sugeridas basados en estudios de farmacocinética (8)			
***Definido por consenso- dosis y frecuencia sugerida en la guía americana 2012 (7)			

Fuente: elaboración propia del GDG.

Cuadro 9. Dosis recomendadas de Nevirapina según edad del lactante

Tipo de paciente	Oral	Frecuencia
Recién nacidos a término		3 dosis: primera dosis al nacimiento; segunda dosis a las 48 horas de la primera dosis y la tercera dosis a las 96 horas de la segunda dosis
Peso mayor a 2 kg al nacimiento	12 mg*	
Peso 1,5 kg a 2 kg al nacimiento	8 mg*	1.5mg/kg/dosis** 2.3mg/kg/dosis***
Recién nacidos pretérmino	NA**	NA**
*Dosis y frecuencia utilizada en un estudio clínico controlado (6)		
**No hay información ni estudios. Debe ser definido por un médico experto en VIH.		

Fuente: elaboración propia del GDG.

#### Puntos de buena práctica clínica

- En caso de recién nacidos prematuros o con otras comorbilidades es altamente deseable consultar a un médico experto en VIH para definir esquema de profilaxis a utilizar y su dosificación. En el Anexo 6 se presentan las categorías de médico tratante para los pacientes con VIH/Sida en Colombia, según consenso entre el Ministerio de Salud y Protección Social, el Fondo de Población de Naciones Unidas, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y la Asociación Colombiana de Infectología.
- Los recién nacidos, así se encuentren recibiendo profilaxis antirretroviral, deben seguir las mismas recomendaciones para la confirmación diagnóstica de la infección por VIH dadas en la pregunta 3 (ver pregunta de diagnóstico)

## Pregunta 2

### ¿En niñas y niños menores de 12 meses de edad, hijas e hijos de madre con infección VIH/Sida, cuál es la mejor estrategia de alimentación para reducir la transmisión materno infantil y otros desenlaces indeseables?

Para evitar la transmisión postnatal de VIH, reducir el porcentaje de transmisión materno infantil y asegurar un adecuado estado nutricional en las niñas y niños menores de 1 año de edad, hijas e hijos de madres con infección por VIH/Sida, se recomienda:

#### RECOMENDACIÓN 4

---

Dar leche de fórmula\* durante todo el periodo de lactancia, desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)

---

#### RECOMENDACIÓN 5

---

Independientemente de si la madre recibe tratamiento antirretroviral o si la niña o el niño se encuentra en profilaxis antirretroviral, se recomienda no dar leche materna.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)

---

\* El Anexo 7 contiene la información para calcular el suministro de fórmula láctea requerido por edad de la niña o niño.

#### Puntos de buena práctica clínica

Con el fin de asegurar el aporte nutricional adecuado, es necesario:

- Dar entrenamiento a las madres sobre las buenas prácticas de preparación y reconstitución de las leches de fórmula.
- Asegurar que las niñas y niños, hijas e hijos de madres con infección por VIH asistan a los programas de control de crecimiento y desarrollo y reciban la alimentación complementaria necesaria para su adecuado desarrollo al igual que la población general.

Con el fin de evitar transmisión materno infantil del VIH por otros medios, se sugiere:

- Establecer un programa de acompañamiento de las madres durante los primeros meses después del parto con el fin de garantizar la adherencia a la leche de fórmula y evitar la alimentación mixta (combinada con leche materna).
- Aconsejar a las madres evitar la pre masticación de alimentos y medicamentos como una posible forma de transmisión del VIH.

## 6.2 Diagnóstico de la infección por VIH/Sida

---

### Pregunta 3

#### ¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de infección por VIH/Sida en niñas y niños menores de 18 meses de edad?

En niñas y niños con edad menor a 18 meses de edad, en quienes se ha documentado o se sospecha exposición materna por infección VIH/Sida, se recomienda:

#### RECOMENDACIÓN 6

---

Realizar pruebas de tecnología molecular (detección de ácidos nucleicos o carga viral), en sangre total o plasma, sea la muestra en tubo o papel de filtro.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)

---

Se consideran los siguientes grupos de pacientes sobre los cuales se emitirá una recomendación específica:

En niñas y niños expuestos a VIH/Sida desde el nacimiento, se recomienda: (ver algoritmo figura 1)

#### RECOMENDACIÓN 7

---

Realizar una prueba de tecnología molecular a las 4 semanas de vida (1 mes de edad) y si es no detectable menor de <50 copias/ml, repetirla a los 4 meses de edad.

---

#### RECOMENDACIÓN 8

---

En caso de que la prueba sea detectable mayor o igual  $\geq 5.000$  copias/ml, se recomienda realizar una segunda prueba de tecnología molecular confirmatoria inmediatamente.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** *FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)*

---

En niñas y niños menores de 18 meses de edad con criterios clínicos de VIH, sin conocimiento de estado serológico de la madre, se recomienda:

#### RECOMENDACIÓN 9

---

Hacer una tamización con un inmunoensayo convencional para VIH-1 y VIH-2 (v.g. ELISA) o prueba rápida para VIH.

---

#### RECOMENDACIÓN 10

---

Ante un resultado reactivo en un inmunoensayo convencional para VIH-1 y VIH-2 (v.g. ELISA) o prueba rápida, se sugiere la confirmación diagnóstica con una prueba de carga viral.

---

#### RECOMENDACIÓN 11

---

Ante un resultado no reactivo en un inmunoensayo convencional para VIH-1 y VIH-2 (v.g. ELISA) o prueba rápida, si persiste alta sospecha clínica, se sugiere realizar carga viral. (ver algoritmo figura 2)

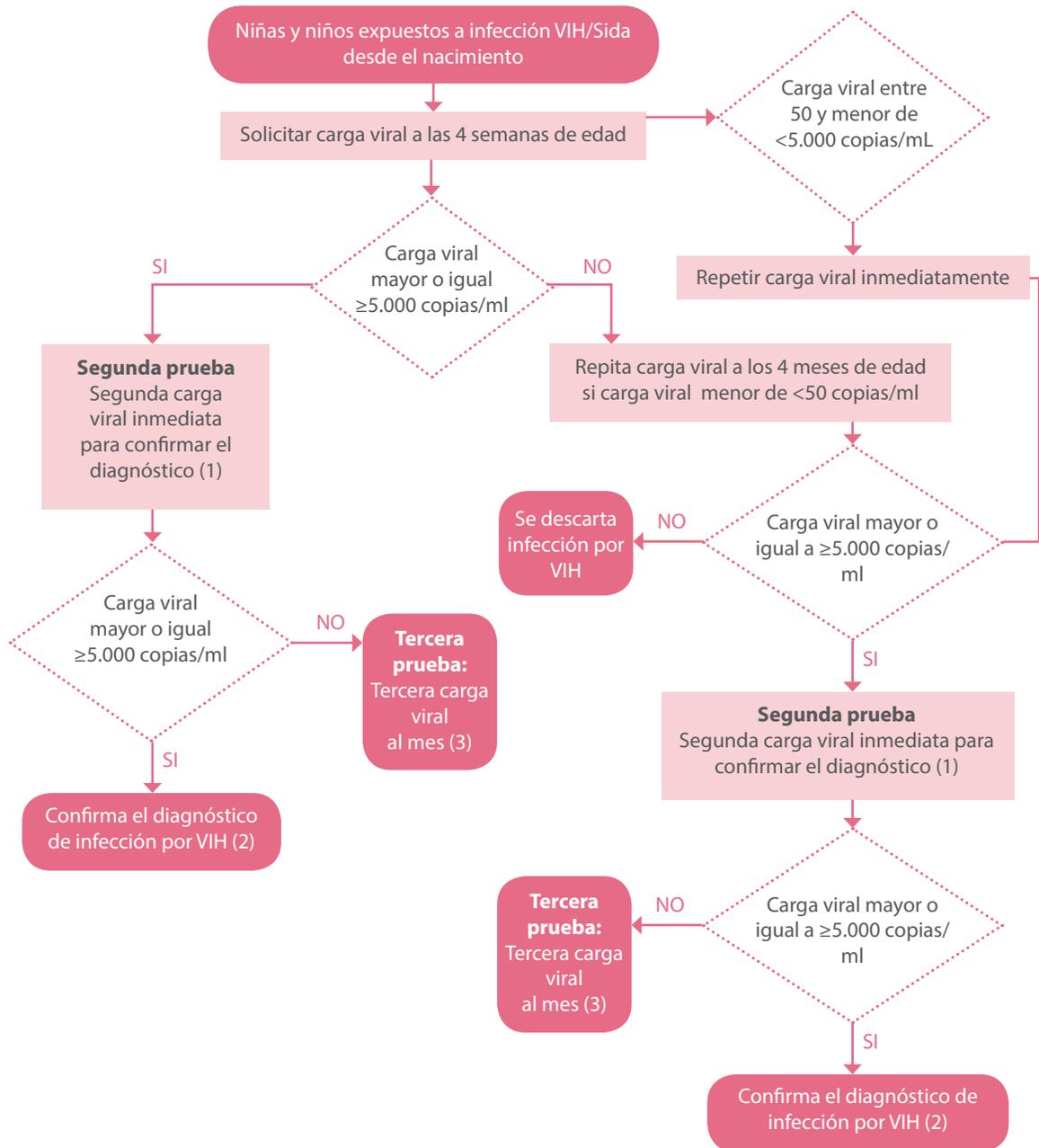
**Fuerza y dirección de la recomendación:** *FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte la recomendación-Consenso del GDG)*

---

### Puntos de buena práctica clínica

- Se considera una mala práctica tomar pruebas de carga viral en recién nacidos a quienes se les ha documentado exposición materna o se sospecha infección por VIH/Sida desde el nacimiento o antes de las 4 semanas de vida porque el rendimiento operativo de estas pruebas en las primeras 4 semanas de vida es muy pobre (4,32–39).
- Se considera una mala práctica realizar en las niñas y niños menores de 18 meses de edad una segunda prueba serológica, ya sea un inmunoensayo convencional para VIH-1 y VIH-2 (v.g. ELISA) o prueba rápida, como método de confirmación diagnóstica ante prueba presuntiva serológica reactiva.

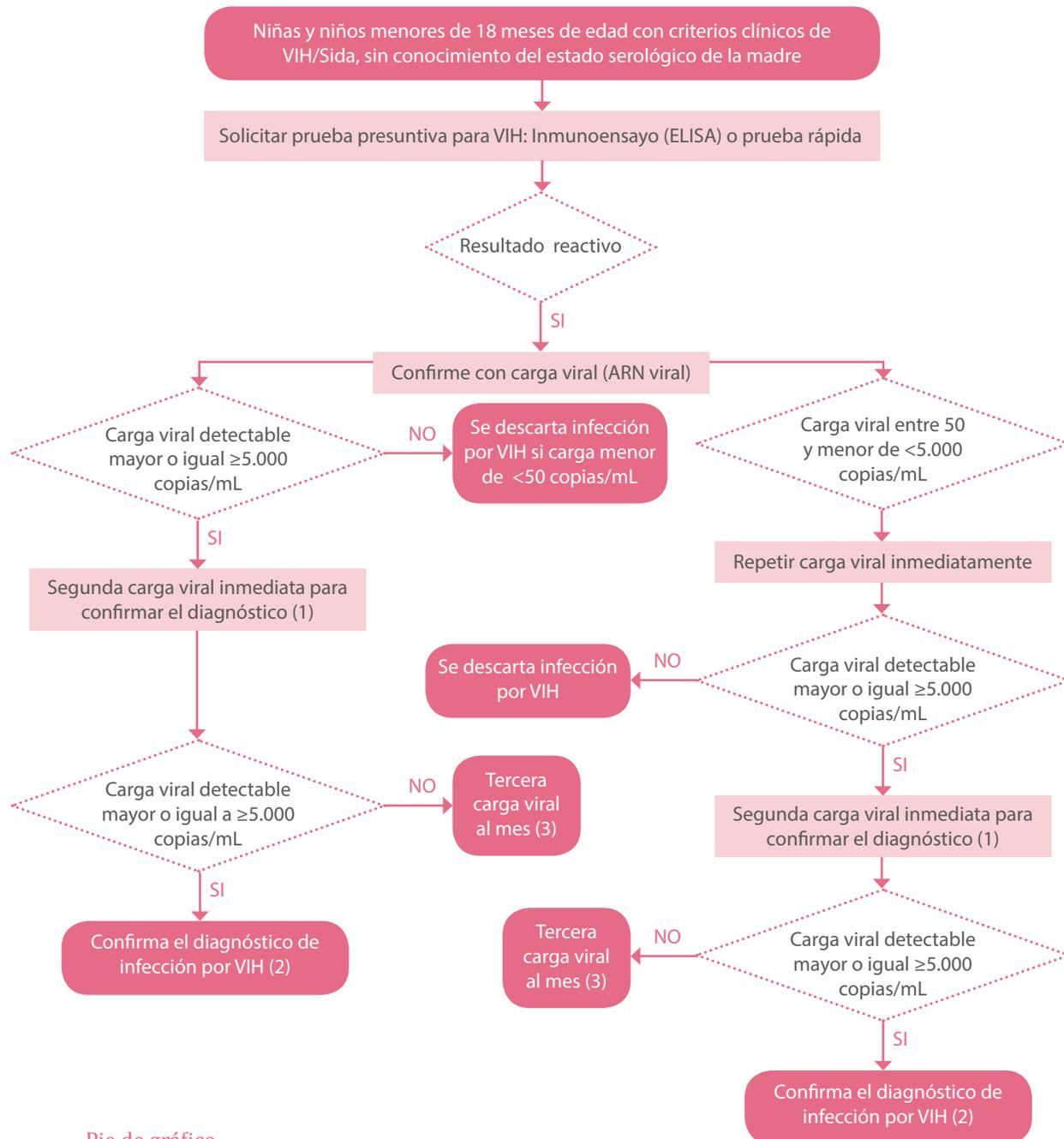
Figura 1. Algoritmo diagnóstico en niñas y niños menores de 18 meses de edad expuestos a infección VIH/Sida desde el nacimiento\*



**Pie de gráfico**

- \* Expuesto: hija o hijo de una mujer con infección por VIH o prueba rápida materna reactiva (positiva) en el parto.
- 1. Resultado positivo para Infección por VIH, notificar al Sivigila. Intervención: iniciar tratamiento anti-retroviral sin esperar reporte de segunda carga viral y remitir el paciente para manejo con médico infectólogo o médico experto al programa de atención integral.
- 2. Resultado confirmado positivo para infección VIH. Intervención: brindar asesoría y remitir el paciente para manejo con médico infectólogo o médico experto al programa de atención integral.
- 3. Dada la baja frecuencia con que se presenta esta situación requiere remisión a médico infectólogo o médico experto.

Figura 2. Algoritmo en niñas y niños menores de 18 meses de edad con criterios clínicos de VIH/Sida, **sin** conocimiento del estado serológico de la madre con referencia al VIH



**Pie de gráfico**

1. Resultado positivo para Infección por VIH, notificar al Sivigila. Intervención: iniciar tratamiento anti-retroviral sin esperar reporte de segunda carga viral y remitir el paciente para manejo con médico infectólogo o médico experto al programa de atención integral de VIH.
2. Resultado confirmado positivo para infección VIH, notificar al Sivigila. Intervención: brindar asesoría y remitir el paciente para manejo con médico infectólogo o médico experto al programa de atención integral de VIH.
3. Dada la baja frecuencia con que se presenta esta situación requiere remisión a médico infectólogo o médico experto en VIH.

#### Pregunta 4

### ¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de 18 meses de edad, en quienes se sospecha infección por VIH?

Dado que la confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de 18 meses de edad en quienes se ha documentado exposición al VIH, es igual al proceso diagnóstico que se debe seguir en adolescente y adultos, remitirse a la Pregunta 1 de la “Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en adolescentes (13 años y más) y adultos (1).

## 6.3 Tratamiento antirretroviral de la infección por VIH/Sida

#### Pregunta 5

### ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?

El inicio del tratamiento antirretroviral depende de la edad del paciente pediátrico al momento del diagnóstico y de la clasificación clínica e inmunológica en menores de 13 años de edad (ver Anexo 8), por lo que se consideran tres grupos de edad, sobre los cuales dar una recomendación específica.

En **niñas y niños menores de 12 meses de edad**, se recomienda:

#### RECOMENDACIÓN 12

Iniciar tratamiento antirretroviral, inmediatamente después de confirmar el diagnóstico de VIH.

En **niñas y niños mayores de 1 año y menores de 5 años de edad**, se sugiere:

### RECOMENDACIÓN 13

---

Iniciar tratamiento antirretroviral a todas las niñas y niños infectados con VIH, confirmado independientemente del resultado de LT CD4 o de la carga viral.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** *FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte el beneficio individual del inicio temprano en este grupo de edad- Consenso del GDG)*

---

En **niñas y niños de 5 años de edad o mayores**, se sugiere:

### RECOMENDACIÓN 14

---

Iniciar tratamiento antirretroviral en todas las niñas y niños infectados con VIH con recuento de LT CD4 menor o igual a  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup>, independientemente del estadio clínico o carga viral.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** *FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte el beneficio individual del inicio temprano en este grupo de edad- Consenso del GDG)*

---

### Puntos de buena práctica clínica

- Se considera un punto de buena práctica al inicio del tratamiento antirretroviral tomar un conteo de linfocitos T-CD4 como parte de la clasificación y base para el seguimiento del paciente.
- Dar prioridad en el inicio de tratamiento antirretroviral a las niñas y niños menores de 2 años de edad por su alto riesgo de mortalidad y a aquellos entre 2 y 5 años con enfermedad avanzada (estadios clínicos B o C, o con recuento de LT CD4 menor de  $<750$  células/mm<sup>3</sup> o menor del  $<25\%$ )
- Dar prioridad a las niñas y niños mayores de 5 años de edad con recuento LT CD4 menor o igual  $\leq 350$  células/mm<sup>3</sup> y a las niñas y niños infectados con VIH con enfermedad severa o avanzada sintomática (estadio clínico B o C) independientemente de la edad o recuento de LT CD4.

- Durante el tratamiento de niñas y niños con antirretrovirales es fundamental realizar un adecuado seguimiento del paciente con conteo de LT CD4 y carga viral. El Anexo 9 contiene un plan de seguimiento sugerido por el GDG que puede ser adoptado por los profesionales de salud a cargo de estos pacientes.

## Pregunta 6

### ¿Cuál debe ser el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?

En las niñas y niños con infección por VIH/Sida menores de 13 años de edad, el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral varía de acuerdo con la edad de la niña o el niño, por tanto para iniciar tratamiento antirretroviral se hacen recomendaciones específicas según los siguientes grupos de edad:

En **niñas y niños mayores de 14 días y menores de 3 años de edad**, se sugiere:

#### RECOMENDACIÓN 15

---

Iniciar con un régimen basado en Lopinavir/Ritonavir en combinación con dos INTRs: Lamivudina en combinación con Zidovudina o Abacavir.\*

---

En niñas y niños de 3 años y menores de 13 años de edad, se sugiere:

#### RECOMENDACIÓN 16

---

Iniciar con un régimen basado en un INNTR como Efavirenz y como alternativa Nevirapina en combinación con dos INTRs: Lamivudina en combinación con Zidovudina o Abacavir.\*

**Fuerza y dirección de la recomendación:** DÉBIL A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)

---

- \* En pacientes con reacción adversa a esquemas que contengan Abacavir solicitar el estudio HLA-B 5701

Las formas de presentación, dosis, indicaciones y efectos adversos, de los medicamentos sugeridos en esta recomendación se encuentran en el Anexo 10 “Vademécum de medicamentos antirretrovirales en pediatría” generado por el GDG.

#### Puntos de buena práctica clínica

- Medicamentos antirretrovirales como Nelfinavir, inhibidor de proteasa (IP) no reforzado, Didanosina (DDI) y Estavudina (D4T), son medicamentos que No deben incluirse en los esquemas de tratamiento en niñas y niños menores de 13 años de edad por su potencial de toxicidad, interacciones con otros medicamentos y eficacia virológica.
- Es necesario asegurar la adherencia al tratamiento antirretroviral para disminuir la resistencia a los antirretrovirales, por lo que se deben intensificar las acciones de educación a las familias y cuidadores. En el Anexo 11 se presentan algunas acciones dirigidas a mejorar la adherencia del paciente sugeridas por el GDG que pueden ser adoptadas por los profesionales de salud a cargo de estos pacientes.
- Durante el tratamiento antirretroviral de las niñas y niños es fundamental realizar un adecuado seguimiento del paciente. El Anexo 9 contiene un plan de seguimiento sugerido por el GDG que puede ser adoptado por los profesionales de salud a cargo de estos pacientes.

## 6.4 Tratamiento antirretroviral del fracaso terapéutico del manejo de la infección por VIH/Sida

### Pregunta 7

**¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea de acuerdo con la terapia previa en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla terapéutica?**

Ante una falla virológica, inmunológica o clínica (ver definiciones cuadro 10) en el tratamiento antirretroviral de primera línea en una niña o niño menor de 13 años de edad con infección por VIH/Sida, se sugiere:

### RECOMENDACIÓN 17

Hacer el cambio del tratamiento antirretroviral basado en el resultado de la genotipificación.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia - Consenso del GDG)

Cuadro 10. Criterios para definición de falla terapéutica (viroológica, inmunológica y clínica)

Falla virológica	Respuesta inicial incompleta al tratamiento antirretroviral o rebote de la carga viral después de estar bajo supresión.
Respuesta inicial incompleta al tratamiento antirretroviral	Se determina por detección cuantitativa del virus en función del tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral: <ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de menos de un logaritmo base 10 (log10)* de ARN del VIH en plasma después de 8 semanas de inicio del tratamiento antirretroviral.</li> <li>Más de 200 copias/ml después de 6 meses del tratamiento antirretroviral.</li> <li>Carga viral detectable superior a los límites ultrasensibles después de 12 meses en tratamiento antirretroviral.</li> </ul>
Rebote de la carga viral	Detección repetida de ARN de VIH (cargas virales mayores de >1.000 copias/ml) después de encontrarse en supresión virológica. Por definición, no son "blips".
BLIPS	Elevaciones transitorias de la carga viral por lo general menores de 1.000 copias/ml con un posterior descenso y continuidad en la supresión virológica. Esta es una situación frecuente y normal y se considera que no representa una falla virológica.
Falla inmunológica	Respuesta inmunológica incompleta al tratamiento antirretroviral o deterioro inmunológico

Falla virológica	Respuesta inicial incompleta al tratamiento antirretroviral o rebote de la carga viral después de estar bajo supresión.
Respuesta inmunológica incompleta al tratamiento antirretroviral	<p>En niñas o niños con inmunosupresión severa LT CD4 menor del &lt;15% o 200 células/mm<sup>3</sup>:</p> <p>En niñas y niños menores de 5 años de edad: aumento menor del &lt;5% de LT CD4 con respecto al valor inicial.</p> <p>En niñas y niños mayor o igual a ≥5 años de edad: incremento menor de &lt;50 LT CD4 /μL en el primer año de tratamiento antirretroviral con respecto al valor inicial.</p>
Deterioro inmunológico	<p>Caída sostenida de 5 puntos porcentuales de los linfocitos T CD4 con respecto a su valor inicial en niñas o niños de cualquier edad.</p> <p>Caída del valor absoluto de los linfocitos T CD4 por debajo del valor inicial en niñas y niños de 5 años de edad o mayores**.</p>
Falla clínica	<p>Aparición de una nueva infección oportunista o la evidencia clínica de progresión de la enfermedad durante el tratamiento antirretroviral**.</p> <p>Son sugestivas las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro progresivo del neurodesarrollo: dos o más hallazgos en mediciones sucesivas de alteración en el crecimiento cerebral, deterioro cognitivo o la presencia de signos de alteración motora (documentada con el registro de perímetro cefálico y prueba psicométrica).</li> <li>• Alteración en el crecimiento: reducción sostenida de la velocidad de crecimiento en paciente con adecuado soporte nutricional y otros factores descartados.</li> <li>• Infecciones graves o recurrentes: persistencia o recurrencia de condiciones definitorias de Sida u otras infecciones serias.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia del GDG.

\* El anexo 12 presenta la tabla de correlación de logaritmos en base 10 (Log10) de carga viral según número de copias/ml.

\*\* Es una situación de evaluación urgente con interpretación del contexto inmuno-virológico.

#### Puntos de buena práctica clínica

- La genotipificación debe ser interpretada por un médico experto en VIH, dada la relación directa que tiene el tratamiento de la falla virológica con las tasas de resistencia y la complejidad en la interpretación de las pruebas de genotipificación. En el Anexo 6 se presentan las categorías de médico tratante para los pacientes con VIH/Sida en Colombia, según consenso entre el Ministerio de Salud y Protección Social el Fondo de Población de las Naciones Unidas, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y la Asociación Colombiana de Infectología.
- Durante el tratamiento de las niñas y niños con antirretrovirales es fundamental realizar un adecuado seguimiento del paciente. El Anexo 9 contiene un plan de seguimiento sugerido por el GDG que puede ser adoptado por los profesionales de salud a cargo de estos pacientes.





# 7

## Recomendaciones

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica  
para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

## 7.1. Recomendaciones sobre estrategias para la prevención de la transmisión materno infantil

---

### Pregunta clínica

#### ¿Cuál es el mejor esquema de profilaxis antirretroviral en recién nacidos, hijas e hijos de madres con VIH/Sida en Colombia?

##### Justificación de la pregunta

Desde la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana en el mundo, se describió casos de madres infectadas que transmitían a sus hijas e hijos la infección por vía perinatal (10). Luego de intensos estudios hoy sabemos que existen 3 momentos en la transmisión materno infantil del VIH: parto, por ruta transplacentaria con barreras feto placentarias intactas; intraparto, a través del contacto de sangre y secreciones maternas con el neonato; y postparto durante la lactancia materna principalmente(11). El 90% de las infecciones en niños son por madre hijo (11). El riesgo de transmisión global es del 30% (11), pero varía según algunos factores maternos como son la carga viral, el estado inmunológico y clínico materno, así como aspectos moleculares inherentes a diferentes cepas del virus (11). En el año de 1994 se publica el primer experimento clínico que usando un esquema de monoterapia antirretroviral con Zidovudina demuestra una reducción en la transmisión perinatal a un 8.3% (12). Desde entonces se utilizan otras medidas que buscan reducir la transmisión materno infantil como son el evitar la lactancia materna, nacimientos por cesárea, y diferentes esquemas antirretrovirales (4, 5). En los últimos años se han implementado esquemas de profilaxis perinatal con Zidovudina, Nevirapina y Lamivudina. Esta última fue retirada de todas las guías de consenso de los últimos años por que la evidencia no mostró reducciones de transmisión materno infantil y si aumentó eventos adversos importantes (13). Es prioritario definir para Colombia qué esquema de profilaxis se debe utilizar en recién nacidos de madres con infección por VIH, según sea el tipo de esquema que reciba durante la gestación.

### Preguntas PICO derivadas de la pregunta clínica

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Recién nacidos de madres con VIH/Sida, con tratamiento, con profilaxis o sin tratamiento durante el embarazo. No lactancia materna.	No tratamiento, tratamiento corto, solo Nevirapina, combinando Nevirapina	Zidovudina por 6 semanas	Transmisión materno infantil, toxicidad, mortalidad, eventos adversos serios, adherencia, resistencia.

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Identificación de la evidencia

Se realizó una búsqueda inicial de guías de práctica clínica basadas en evidencia publicadas en los últimos 5 años que respondieran la pregunta de forma adecuada. Se encontraron 6 guías a las cuales se les realizó una valoración metodológica por el formato AGREE II. Se consideró que ninguna cumplía con los requisitos para ser adoptada por baja calidad metodológica (14-16) o no disponibilidad de las tablas de evidencia (4, 5, 17), por lo que se procede a realizar búsqueda y síntesis de Novo. Se incluyó la búsqueda sistemática utilizada para la guía WHO 2010 (4), en la pregunta de profilaxis neonatal como una revisión sistemática a ser evaluada. (Ver anexo 13.)

### Protocolo de revisión de la literatura

<b>Búsqueda</b>	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que evaluaran esquemas antirretrovirales en recién nacidos expuestos por madres VIH/Sida que no recibieran lactancia materna. Se condujo una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: <i>Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health</i> . Separadamente se corrió una segunda búsqueda en EMBASE.
-----------------	--

<p><b>Criterios de selección de los estudios</b></p>	<p><b>Inclusión:</b></p> <p>Población: recién nacidos de madres VIH/Sida.</p> <p>Intervención: esquemas de tratamiento antirretroviral en el recién nacido diferentes (no tratamiento, tratamiento corto, solo Nevirapina, combinando Nevirapina, otros)</p> <p>Comparador: esquema con Zidovudina al recién nacido por 6 semanas</p> <p>Desenlaces: frecuencia de infección en recién nacidos (transmisión perinatal), Toxicidad (mortalidad, eventos adversos serios), Adherencia, Resistencia</p> <p>Idioma: no restricción.</p> <p>Tipos de estudio: revisiones sistemáticas, estudios clínicos controlados, estudios observacionales analíticos (cohortes y casos y controles).</p> <p><b>Exclusión:</b></p> <p>No lactancia materna</p> <p>Únicamente otros desenlaces reportados</p> <p>Series de casos</p>
--	--

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Estrategia de búsqueda y resultados

<p><b>Base de Datos</b></p>	<p><i>Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health (METABUSCADOR OVID)</i></p>
<p><b>Estrategia de búsqueda (términos)</b></p>	<p><b>VIH</b></p> <p>(VIH Infections or VIH).de. OR (VIH or VIH-1 or VIH-2 or VIH1 or VIH2 or VIH infect\$ or human immunodeficiency virus or human immunodeficiency virus or human immuno-deficiency virus or human immune-deficiency virus or (human immun\$ and deficiency virus) or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immuno-deficiency syndrome or acquired immune-deficiency syndrome or (acquired immun\$ and deficiency syndrome)).tw.</p> <p><b>Terapia antirretroviral</b></p> <p>(Antirretroviral Therapy, Highly Active or Anti-Retroviral Agents).hw. OR ((anti and VIH) or antirretroviral\$ or (anti and retroviral\$) or HAART or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immuno-deficiency) or (anti and acquired immune-deficiency) or (anti and acquired immun\$ and deficiency) or NEVIRAPINE or ZIDOVUDINE or LAMIVUDINE).tw.</p> <p><b>Transmisión perinatal</b></p> <p>Infectious Disease Transmission, Madre-hijo.sh. OR (Mother-to-Child Transmission or MTCT).tw.</p>

Estrategia de búsqueda (términos)	<p><b>Revisiones sistemáticas</b> (meta or synthesis or literature or published or extraction or search or MEDLINE or selection or sources or trials or review or articles or reviewed or English or language).ab. OR (randomized or trials or controlled).hw. OR (meta-analysis or review).pt.</p> <p><b>Estudios clínicos</b> (randomized controlled trial or controlled clinical trial or clinical trial).pt. OR (randomized controlled trials or random allocation or double-blind method or single-blind method or placebos or research design or comparative study or evaluation studies or follow-up studies or prospective studies).hw. OR(((clinical trial or (singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$)) and (mask\$ or blind\$)) or control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$ or placebo\$ or random\$).tw. NOT (animals not humans).hw.</p>
Tipo de artículo y límites	<p>Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales.</p> <p><b>Limite a menores de 24 meses</b> infant.hw. OR (infant\$ or babe or baby\$ or kid\$ or child or children or boy\$ or girl\$ or newborn\$ or neonate\$).tw</p> <p><b>Eliminar duplicados</b> (remove duplicates)</p>
Período buscado	<p>Revisiones sistemáticas: Enero 2009 hasta Agosto 2013. Otros estudios: Enero 2010 hasta Agosto 2013.</p>
Resultados	<p>Revisiones sistemáticas: 854 referencias Otros estudios 305 referencias</p>
Base de Datos	<p>EMBASE</p>
Estrategia de búsqueda (términos)	<p><b>VIH</b> (('human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR ('VIH 1':ab OR 'VIH 2':ab OR VIH1:ab OR VIH2:ab OR VIH:ab AND infect*:ab OR human:ab AND immunodeficiency:ab AND virus:ab OR human:ab AND immunodeficiency:ab AND virus:ab OR human:ab AND 'immuno deficiency':ab AND virus:ab OR human:ab AND 'immune deficiency':ab AND virus:ab OR (human:ab AND immun*:ab AND deficiency:ab AND virus:ab) OR acquired:ab AND immunodeficiency:ab AND syndrome:ab OR acquired:ab AND immunodeficiency:ab AND syndrome:ab OR acquired:ab AND 'immuno deficiency':ab AND syndrome:ab OR acquired:ab AND 'immune deficiency':ab AND syndrome:ab) OR (acquired:ab AND immun*:ab AND deficiency:ab AND syndrome:ab))</p>

Estrategia de búsqueda (términos)	<p><b>Terapia antirretroviral</b>  ('antiretrovirus agent'/exp OR 'highly active antirretroviral therapy'/exp OR (anti:ab AND VIH:ab) OR antirretroviral*:ab OR (anti:ab ANDretroviral*:ab) OR haart:ab OR (anti:ab ANDacquired:ab AND immunodeficiency:ab) OR (anti:abAND acquired:ab AND immunedeficiency:ab) OR(anti:ab AND acquired:ab AND 'immunodeficiency':ab) OR (anti:ab AND acquired:ab AND'immune deficiency':ab) OR (anti:ab ANDacquired:ab AND immun*:ab AND deficiency:ab) ORnevirapine:ab OR zidovudine:ab OR lamivudine:ab)</p> <p><b>Transmisión perinatal</b>  'madre-hijo transmission'/exp OR ('mother to child':ab AND transmission:ab) OR mtct:ab</p> <p><b>Revisiones sistemáticas</b>  ('controlled study'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR meta:ab OR synthesis:ab OR literature:ab OR published:ab OR extraction:ab OR search:ab OR medline:ab OR selection:ab OR sources:ab OR trials:ab OR review:ab OR articles:ab OR reviewed:ab OR english:ab OR language:ab)</p> <p><b>Estudios clínicos</b>  'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'random allocation'/exp OR 'double-blind method'/exp OR 'single-blind method'/exp OR 'placebos'/exp OR 'research design'/exp OR 'comparative study'/exp OR 'evaluation studies'/exp OR 'follow-up studies'/exp OR 'prospective studies'/exp OR (clinical:ab AND trial:ab OR singl*:ab OR doubl*:ab OR trebl*:ab OR tripl*:ab AND (mask*:ab OR blind*:ab)) OR control*:ab OR prospectiv*:ab OR volunteer*:ab OR placebo*:ab OR random*:ab</p>
Tipo de artículo y límites	<p>Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales.</p> <p><b>Limite a menores de 24 meses</b>  ([newborn]/lim OR [infant]/lim) AND[humans]/lim AND Limite a EMBASE [embase]/lim</p>
Período buscado	<p>Revisiones sistemáticas: Enero 2009 hasta Agosto 2013.  Otros estudios: Enero 2010 hasta Agosto 2013.</p>
Resultados	<p>Revisiones sistemáticas: 203 referencias  Otros estudios: 189 referencias</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Resultados de la revisión

<p><b>Selección de estudios</b></p>	<p>Se realizó una búsqueda inicial de revisiones sistemáticas. Se tamizaron 1.057 referencias, se escogieron 108 títulos relevantes, se tomaron 16 publicaciones para revisión de texto completo. 10 fueron excluidas, 5 (18-22) no eran revisiones sistemáticas, 1 (23) era una revisión de revisiones sistemáticas en VIH, 3 (24-26) no describían población neonatal, y 1 (27) no incluía desenlaces escogidos por el grupo desarrollador. De las 6 escogidas para valoración de calidad (formatos SIGN), 3 (28-30) fueron rechazadas por baja calidad metodológica. Las 3 (4, 31, 32) revisiones sistemáticas escogidas no especificaban el resultado de los desenlaces de interés en los subgrupos de profilaxis neonatal, por lo que se optó por escoger dentro de estas revisiones los estudios que cumplían con los criterios de inclusión lo que nos llevó a escoger 8 estudios, 1 posteriormente excluido por incluir mayoría de neonatos con lactancia materna.</p>	
<p><b>Estudios incluidos</b></p>	<p>Connor 1994 (12) Wade 1998 (33) Lallemant 2000 (34) Lallemant 2004 (35)</p>	<p>Dorenbaum 2002 (36) Gray 2005 (37) Gray 2006 (38) Nielsen-Saines 2012 (39)</p>
<p><b>Estudios excluidos</b></p>	<p>Mnyani 2009(18) Ton 2013 (19) Newell 2013 (20) Paredes 2013 (21) Read 2010 (22) Vergidis 2009 (23) Tudor Car 2013 (24)</p>	<p>Wettstein 2012 (25) Nachega 2012 (26) Le Doaré 2012 (27) Mas 2012 (28) Heidari 2011 (29) Chiappini 2013 (30)</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Resumen de hallazgos

En 1994 el grupo de Connor y Col (12), publican el primer experimento clínico controlado de tratamiento antirretroviral profiláctica para reducir la transmisión perinatal. Reclutaron 477 madres con infección por VIH en Estados Unidos y Francia entre la semana 14 y 34 de gestación e iniciaron Zidovudina (ZDV) a la madre durante el tiempo restante de gestación, el parto y dan al recién nacido durante 6 semanas adicionales. El grupo control recibe placebos. Los recién nacidos eran seguidos hasta los 20 meses de edad con cultivos virales y al final con pruebas serológicas. Este estudio fue interrumpido de forma prematura cuando el análisis interino mostró una frecuencia de infección a 18 meses de 8.3% para

el grupo de intervención vs un 25.5% en el grupo placebo (RR 0.33 IC 95% 0.18-0.60). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a mortalidad o anemia severa, sí se encontró una diferencia en el grado de anemia en los recién nacidos con cortes de menos de 9g/dl de hemoglobina significativo (24.4% grupo ZDV vs 13% grupo placebo; RR 1.86 IC 95% 1.18 2.93).

Para el año de 1998 Wade y su grupo (33), realizaron un estudio de cohorte para definir el impacto antirretroviral de la Zidovudina cuando su uso no se iniciaba perinatalmente sino al momento del parto, o únicamente en el recién nacido o sin tratamiento. La población eran madres con infección VIH del estado de Nueva York, que por su diagnóstico tardío o preferencias no recibieron el esquema recomendado. La frecuencia de transmisión fue de 6.1% para las que recibieron el esquema desde el periodo perinatal, 9.3% para los recién nacidos que recibieron la ZDV desde el nacimiento por 6 semanas y 26.6% para las que no recibieron tratamiento. Esto da un RR 0.23 (IC 95% 0.16–0.34) para el grupo con tratamiento prenatal vs no tratamiento y de 0.35 (IC 95% 0.19–0.65) para el grupo con tratamiento neonatal solamente vs no tratamiento.

En el año 2000 un grupo de Tailandia (34), mediante un experimento clínico controlado, buscaron determinar si el tiempo de inicio prenatal y el tiempo de profilaxis postnatal tiene impacto en la frecuencia de transmisión perinatal. La población constó de madres con infección con VIH de 28 semanas de gestación que aceptaran no lactar a sus hijos. Se aleatorizaron un total de 1.114 madres en 4 grupos: Largo-largo, recibían Zidovudina desde la semana 28 hasta el parto y el recién nacido recibía 6 semanas de Zidovudina. Largo-Corto ZDV desde la semana 28 y tan sólo 3 días de ZDV al recién nacido. Corto-largo. ZDV materna solo desde la semana 35 y el recién nacido 6 semanas. Corto-corto ZDV materna desde semana 35 y recién nacido solo 3 días. Este último grupo fue suspendido luego de un primer análisis interino que mostró una mayor frecuencia de transmisión en este grupo. Este estudio mostró una frecuencia de transmisión de 4.1% para el grupo Largo-largo en el primer corte interino y al final de 6.5%, comparado con el grupo Largo-corto que fue de 4.7%, Corto-largo 8,6% y corto-corto de 10.5% en el análisis interino para este último. Con estos datos se evidencia una diferencia significativa entre el esquema largo-largo y el esquema corto-corto (RR 0.39 IC 95% 0.18 a 0.82) mientras que la diferencia no fue significativa para los otros grupos (Largo-largo vs Largo-corto RR1.38 IC 95% 0.75 a 2.52) (Largo-largo vs Corto-largo RR 0.75 IC 95% 0.45 a 1.26). Aquí también se comparó mortalidad y eventos adversos serios y no se encontraron diferencias entre los grupo aunque con muy bajo poder para definir mortalidad.

Dorembaum y Cols. en un estudio multicéntrico controlado internacional con base en Estados Unidos (36), quiso determinar si adicionar Nevirapina (NVP) en el parto y el recién nacido a terapia estándar o tratamiento materno cambiaba la frecuencia de transmisión perinatal de VIH. El estudio a 1.506 mujeres tamizadas a las 28 semanas y luego enmendado para tamizar desde semana 20 con infección de VIH y que iniciaran tratamiento antirretroviral o vinieran recibiendo según su médico tratante. Al momento del parto recibían una dosis de NVP y a los recién nacidos una dosis adicional a los 2 días de vida. El grupo control recibe placebo. Los resultados fueron un transmisión de 1.4% para el grupo NVP y 1.6% para el grupo placebo (RR 0.88 IC 95% 0.36 a 2.15). Este estudio fue interrumpido en el 3er análisis interino por futilidad. Un análisis multivariado a posteriori mostró que solo los conteos virales al parto mayores de 10.000 copias presentaron menor transmisión en favor de la NVP (OR ajustado 4.7 IC 95% 1.8-9.9). Igualmente se evaluó mortalidad y toxicidad severa, no encontrado diferencias significativas entre los grupos, aunque muy bajo poder para demostrar diferencias en mortalidad.

En Tailandia, Lallemand y su equipo (35) en 2004 condujo un estudio clínico controlado similar al de Dorembaum en 1.445 madres con infección por VIH tamizadas a la semana 28 (mediana de inicio 31 semanas) a recibir profilaxis estándar con Zidovudina perinatal, parto y postnatal con la adición de NVP al inicio del trabajo de parto y al recién nacido en su 2 día de vida (N-N), solo a la madre (N-P), o a ninguno (P-P), placebo controlado. Se midió como desenlace principal la transmisión perinatal. El estudio fue interrumpido en su primer análisis interino y el grupo P-P fue eliminado por encontrar diferencias muy significativas entre el grupo de N-N (N-N 1.1% vs P-P 6.3%; RR 0.18 IC 95% 0.06-0.51). Al finalizar el estudio el grupo N-N presentó una frecuencia de 2% vs 2.8% en el grupo que solo recibió la madre (RR 0.70 IC 95% 0.33 a 1.45). Reporta igualmente no diferencias en mortalidad (muy bajo poder) y en toxicidad severa (no reportan datos por grupo).

Con frecuencia las madres se presentan de forma tardía o sin diagnóstico hasta el momento del nacimiento. Gray y colaboradores en 2005 en Sur África (37) realizaron un estudio controlado en 1.030 madres (solo se analizan 570 que no dieron lactancia materna) al momento del parto tuvieron una prueba rápida VIH reactiva. Se aleatorizó a los recién nacidos a recibir NVP en dosis única o ZDV por 6 semanas (No enmascaramiento). Se evaluó la transmisión perinatal encontrando una diferencia no significativa de 14.2% para el grupo NVP y 15.2% en el grupo ZDV (RR 0.93 IC 95% 0.62 a 1.38). Se analizó la mortalidad y eventos adversos serios (incluyendo un grupo que recibe lactancia) y no se encontraron diferencias significativas (muy bajo poder en esta muestra para mortalidad).

Nuevamente en 2006 el grupo de Gray (38) en Sur África realizaron un experimento controlado en madres con inicio de profilaxis muy tardía (semana 34-36) a 4 esquemas de profilaxis diferentes. Se aleatorizaron 373 madres y fue un estudio no enmascarado. Un grupo recibió esquema estándar de ZDV a madre y recién nacido (grupo ZDV), el segundo grupo recibió Estavudina (D4T) madre y recién nacido (grupo D4T), el tercer grupo recibió Didanosina (DDI) madre y recién nacido (grupo DDI), y el 4 grupo recibió una combinación de las 2 últimas, madre e hijo (grupo D4T/DDI). Las frecuencias de infección VIH por grupo fueron: grupo D4T 12.1% (IC 95% 6.2-20.6), grupo DDI (10.6% IC 95% 5.2-18.7), grupo D4T/DDI 4.6% (IC 95% 1.3-11.2), y grupo ZDV (referente) 5.6% (IC95% 1.9-12.6). No fueron significativamente diferentes. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad (pero muy bajo poder) o eventos adversos serios entre los grupos.

Finalmente, se encontró un estudio adicional publicado por Nielsen-Saines en 2012 (39), multicéntrico internacional con principal aporte de Brasil en madres sin diagnóstico al momento del parto con prueba rápida para VIH en el trabajo de parto. Se aleatorizaron 1.745 recién nacidos a tratamiento de forma no enmascarada. El primer grupo recibió terapia estándar con Zidovudina por 6 semanas. El 2 grupo recibió además de ZDV, 3 dosis de Nevirapina (0-48 horas nacimiento, 48 horas de la 1a, 96 horas de la 2a). El tercer grupo recibió además de la ZDV, 2 semanas de Nelfinavir (NFV) y Lamivudina (3TC). El estudio mostró una frecuencia de infección por VIH de 10.8% en ZDV, 6.9% en ZDV/NVP y 7.19% en ZDV/NFV/3TC ( $p=0.03$ ) (OR ajustado ZDV vs ZDV/NFV/3TC 0.50 [IC 95% 0.24–1.01]; OR ajustado ZDV vs ZDV/NVP 0.39 [IC 95% 0.19–0.82]). Igualmente se analizó mortalidad (bajo poder), frecuencia de eventos adversos serios, frecuencia y tipo de mutaciones de resistencia por genotipificación a 3 meses sin encontrar diferencias significativas.

### Calidad del conjunto de la evidencia

Para la valoración de la evidencia en conjunto se tuvieron en cuenta tres grupos con respecto al tipo de manejo que recibieron las madres durante el embarazo.

- **Madres que NO reciben profilaxis ni tratamiento**

Existe EVIDENCIA MODERADA CALIDAD de reducción de infección perinatal en el grupo que recibe ZDV vs no tratamiento, y reducciones mayores aún entre ZDV + NVP y ZDV sola. Hay EVIDENCIA MODERADA CALIDAD de no diferencia entre ZDV o NVP solas y BAJA de no diferencia de esquema ZDV de 3 días o de 6 semanas. La evidencia en mortalidad es de CALIDAD MUY

BAJA (por bajo poder) o no reportada para este subgrupo. Para los eventos adversos serios hay EVIDENCIA DE BAJA CALIDAD de una menor frecuencia para el grupo de NVP + ZDV comparada con ZDV sola. En la comparación entre tiempos de ZDV no encontró diferencia en eventos adversos serios, con evidencia de ALTA CALIDAD. Las otras comparaciones no reportan toxicidad. Se reporta con evidencia de MUY BAJA CALIDAD no diferencias en patrones de resistencia para ZDV + NVP vs ZDV, no evidencia para los demás grupos. No se reportó comparaciones de adherencia. (Anexo 13.2-tabla 1).

- **Madres que reciben profilaxis prenatal adecuada (más de 4 semanas).**  
Existe evidencia de ALTA CALIDAD con reducciones importantes en la transmisión perinatal de VIH del uso de ZDV vs no tratamiento, ZDV + NVP vs ZDV aunque este grupo recibió profilaxis tardía. Hay evidencia de ALTA CALIDAD de no diferencias entre esquema de ZDV de 3 días o 6 semanas. No hay evidencia con el uso de NVP vs ZDV. La mortalidad no fue diferente en ningún grupo, pero esta evidencia es de BAJA y MUY BAJA CALIDAD o sin evidencia debido a la falta de poder de los estudios. Se encontró mayor grado de anemia (Hemoglobina menor 9 g/dl) entre el grupo que recibe ZDV y el que recibe placebo, con evidencia de BAJA CALIDAD por defectos serios en el diseño y poca precisión del intervalo. La comparación entre tiempos de ZDV no encontró diferencia en eventos adversos serios, con evidencia de ALTA CALIDAD. Los otros grupos no se reportó eventos adversos por grupo. No se reportó comparaciones de adherencia o resistencia en este subgrupo. (Anexo 13.2-tabla 2).
- **Madres que reciben tratamiento.**  
Para este subgrupo solo se comparó Nevirapina al tratamiento de base (Incluía ZDV neonatal) (Ver perfil GRADE). No mostró diferencias en transmisión perinatal (EVIDENCIA MODERADA por imprecisión), mortalidad (EVIDENCIA BAJA por alta imprecisión), o toxicidad (EVIDENCIA ALTA). No reportó resistencia ni adherencia. No se encontró evidencia en otras comparaciones. (Anexo 13.2-tabla 3).

### Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión

El principal propósito del uso de antirretrovirales en el periodo neonatal es reducir la frecuencia de infección por VIH en niñas y niños hijas o hijos de madres con infección por VIH. La evidencia actual muestra un claro beneficio del uso de antirretrovirales como la Zidovudina, la Nevirapina, y otras combinaciones comparadas contra no tratamiento, para lograr reducción de las transmisión materno infantil.

La duración del tratamiento, al igual que el uso de combinaciones es solo beneficioso en algunos subgrupos. No encontramos evidencia suficiente para determinar el impacto de estas estrategias en la mortalidad de las niñas y los niños. En cuanto a efectos indeseables, los estudios mostraron un perfil similar de efectos adversos entre grupos, independientemente del medicamento antirretroviral utilizado. No encontramos información comparativa en adherencia. Sólo un estudio publicó efectos sobre resistencia viral posterior (con bajo poder para interpretación).

Con base en lo anterior el panel recomendó definir dos estrategias para la profilaxis neonatal basada en el esquema de tratamiento materno. Para hijos de madres que reciben tratamiento antirretroviral completo durante al menos 4 semanas de embarazo, con evidencia de supresión viral en las últimas 8 semanas se recomienda el uso de Zidovudina postnatal por 6 semanas en 2 dosis diarias. Para hijos de madres que no recibieron tratamiento antirretroviral durante el embarazo o no alcanzó supresión viral, se recomienda que el recién nacido reciba 3 dosis de Nevirapina (al nacimiento, 48 horas de la 1ª dosis, 96 horas de la 2ª dosis) en conjunto con Zidovudina 2 dosis diarias por 6 semanas (42 días).

#### Consideración de beneficios y riesgos

Los beneficios netos de esta estrategia es la reducción de la transmisión materno infantil lo que a su vez impacta de manera directa sobre la mortalidad infantil, el neurodesarrollo y la calidad de vida de estas niñas y niños y sus familias como se expone en la preguntas de diagnóstico y manejo. Esto queda claramente demostrado para madres en profilaxis únicamente o sin tratamiento durante el parto, el efecto en las madres bien tratadas aún no es claramente conocido pero se espera que sea menor. El riesgo de efectos adversos no parece ser mayor que el placebo según los estudios. Queda aún la incertidumbre del impacto de la profilaxis en la resistencia viral posterior, sin embargo no hay hasta el momento información de este impacto para esta población. De forma indirecta sabemos que el uso de terapias de múltiples fármacos de acción diferentes puede disminuir la selección de virus resistentes en otras poblaciones.

#### Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En consenso de expertos (No presencial) se definieron los siguientes desenlaces:

- Desenlaces críticos: transmisión materno infantil (frecuencia de niñas y niños infectados), toxicidad (mortalidad, eventos serios), adherencia y resistencia.

En cuestionario dirigido a madre con VIH (presencial):

- Desenlaces críticos: transmisión materno infantil (frecuencia de niñas y niños infectados), adherencia y resistencia.
- Desenlaces no importantes: toxicidad (mortalidad, eventos serios).

### Implicaciones sobre los recursos

Galarraga en 2011 (40) publica una revisión sistemática de costeo para VIH. En su revisión encontró 3 estudios de costeo para programas de prevención de transmisión madre hijo. Describe para el estudio de Sur África que para el costeo solo se tuvo en cuenta recursos adicionales al programa en el lugar que ya prestaban servicios de VIH. Otros recursos a tener en cuenta fueron los de los medicamentos de profilaxis (Nevirapina en el parto, y la suspensión oral del neonato). También incluía fórmula de alimentación durante la hospitalización, cotrimoxazol y leche de fórmula de forma ambulatoria. (Anexo 13.2-tabla 1).

Consideramos que no se requieren recursos adicionales importantes distintos al costo que implica tener disponibles estos medicamentos en todo el país y su baja rotación por la prevalencia global baja en Colombia. El gran impacto de las diferentes estrategias a analizar depende principalmente de los costos de los medicamentos y su efectividad. El tamizaje y el manejo adicional están incluido en todas las estrategias, por lo cual no es diferencial.

### Recomendaciones

Con el fin de disminuir la transmisión materno infantil, se sugiere:

#### RECOMENDACIÓN 1

---

Iniciar la profilaxis neonatal lo más cerca al nacimiento, idealmente en las primeras 6 a 12 horas de vida.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte la recomendación-Consenso del GDG)

---

Al iniciar la profilaxis se recomienda tener en consideración los siguientes subgrupos de neonatos según el estado de tratamiento de la madre:

## RECOMENDACIÓN 2

Para hijas e hijos de madres que reciben tratamiento antirretroviral adecuado, y con evidencia de supresión viral en las últimas 8 semanas del embarazo, se recomienda: el uso de Zidovudina postnatal por 6 semanas (42 días).

## RECOMENDACIÓN 3

Para hijas e hijos de madres que no recibieron tratamiento durante el embarazo o no se alcanzó supresión viral en la medición de las últimas 8 semanas del embarazo, se recomienda: que el recién nacido reciba 3 dosis de Nevirapina (1ª dosis al nacimiento, 2ª dosis a las 48 horas de la primera dosis y una 3ª dosis a las 96 horas de la 2ª dosis) en conjunto con Zidovudina por 6 semanas (42 días).

**Fuerza y dirección de la recomendación:** FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la Evidencia Moderada)

Las dosis recomendadas de Zidovudina y Nevirapina se presentan en los cuadros 8 y 9.

Cuadro 8. Dosis recomendadas de Zidovudina según edad del lactante

Tipo de paciente	Oral	Endovenosa	Frecuencia
Recién nacidos a término (Mayor a 35 semanas edad gestacional [EG])	4mg/kg/ dosis	3mg/kg/ dosis***	Cada 12 horas*
Recién nacidos pretérmino al nacimiento (Menor o igual a 35 semanas EG)	2mg/kg/ dosis **	1.5mg/kg/ dosis**	Cada 12 horas**
<i>De 30 a 35 semanas EG</i> Aumentar dosis a la segunda semana de vida	3mg/kg/ dosis ***	2.3mg/kg/ dosis***	Cada 12 horas**
<i>Menor de 30 semanas EG</i> Aumentar dosis a la cuarta semana de vida			
*Dosis y frecuencias utilizadas en los estudios clínicos controlados (12, 34, 35, 37, 38).			
**Dosis y frecuencias sugeridas basados en estudios de farmacocinética (5)			
***Definido por consenso- dosis y frecuencia sugerida en la guía americana 2012 (41)			

Fuente: elaboración propia del GDG.

Cuadro 9. Dosis recomendadas de Nevirapina según edad del lactante

Tipo de paciente	Oral	Frecuencia
Recién nacidos a término		3 dosis: al nacimiento; 48 horas de la primera dosis y 96 horas de la segunda dosis
Peso mayor a 2 kg al nacimiento	12 mg*	
Peso 1,5 kg a 2 kg al nacimiento	8 mg*	
Recién nacidos pretérmino	NA**	NA**
*Dosis y frecuencia utilizada en un estudio clínico controlado (39)		
**No hay información ni estudios. Debe ser definido por un médico experto en VIH.		

Fuente: elaboración propia del GDG.

#### Puntos de buena práctica clínica

- En caso de recién nacidos prematuros o con otras comorbilidades es altamente deseable consultar a un médico experto en VIH para definir esquema de profilaxis a utilizar y su dosificación. En el Anexo 6 se presentan las categorías de médico tratante para los pacientes con VIH/Sida en Colombia, según consenso entre el Ministerio de Salud y Protección Social, el Fondo de Población de las Naciones Unidas, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y la Asociación Colombiana de Infectología.
- Los recién nacidos, así se encuentren recibiendo profilaxis, deben seguir las mismas recomendaciones para confirmación diagnóstica de la infección por VIH dadas en la pregunta 3.

#### Indicadores de adherencia

Como indicador de adherencia a la guía se sugiere monitorizar el porcentaje de transmisión materno infantil como un índice de cumplimiento adecuado del tratamiento antirretroviral.

#### Barreras y facilitadores

Se requiere disponibilidad de medicamentos antirretrovirales en formulaciones pediátricas en todo el territorio nacional, y que esta estrategia de eliminación de la transmisión materno infantil del VIH se difunda en forma similar al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), para garantizar su disponibilidad en todo el territorio, teniendo en cuenta que el programa de vacunación es el mejor difundido en niñas y niños y garantiza su accesibilidad desde recién nacidos.

## Referencias

1. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano - Tercer borrador: COLCIENCIAS; 2013.
2. Asociación Colombiana de Infectología. Documentos preliminares - Guías de práctica clínica para el manejo de infección por VIH de adolescentes y adultos hombres y mujeres con 13 o más años de edad; y para niños y niñas menores a 13 años: ACIN; 2013. Available from: <http://www.acin.org/new/>.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.
4. WHO. Antirretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach. – 2010 version. Geneva: World Health Organization; 2010 2005-02-17 17:25:57.
5. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1- Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2012 [updated 2012; cited 2013 Septiembre]. Available from: [available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf).
6. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO. 2013.
7. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence. Work Package 1: Health professional focussed strategies for communicating evidence-based recommendations: DECIDE; 2013. Available from: <http://www.decide-collaboration.eu/WP1>.
8. Cochrane informatics and knowledge management department. Review Manager (RevMan): the software used for preparing and maintaining Cochrane Reviews: Cochrane Collaboration; 2012. Available from: <http://tech.cochrane.org/revman>.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2.

10. Ammann AJ. Is there an acquired immune deficiency syndrome in infants and children? *Pediatrics*. 1983;72(3):430-2.
11. Ahmad N. Molecular mechanisms of HIV-1 mother-to-child transmission and infection in neonatal target cells. *Life Sci*. 2011;88(21-22):980-6.
12. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173-80.
13. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama*. 2001;285(16):2083-93.
14. Ministerio de Salud, Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional. Dirección Superior del Ministerio de Salud. Guidelines for the management madre-hijo exposure to HIV and HIV disease and AIDS in children and adolescents. 2008.
15. Ministerio de Salud. Guía clínica Síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/Sida. Santiago de Chile: MINSAL; 2010.
16. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía práctica para el seguimiento de la infección por VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión madre-hijo del niño expuesto 2012. Available from: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/Sida/publicaciones/profSanitarios/GuiaSeguimientoInfecVIHEmbarazo18Dic12.pdf>.
17. Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, Harding K, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Med*. 2012;13 Suppl 2:87-157.
18. Mnyani CN, McIntyre JA. Preventing mother-to-child transmission of HIV. *Bjog*. 2009;116 Suppl 1:71-6.
19. Ton Q, Frenkel L. HIV drug resistance in mothers and infants following use of antiretrovirals to prevent mother-to-child transmission. *Curr HIV Res*. 2013;11(2):126-36.
20. Newell ML, Bunders MJ. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(5):504-10.

21. Paredes R, Marconi VC, Lockman S, Abrams EJ, Kuhn L. Impact of antiretroviral drugs in pregnant women and their children in Africa: HIV resistance and treatment outcomes. *J Infect Dis.* 2013;207 Suppl 2:S93-100.
22. Read JS. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: antiretroviral strategies. *Clin Perinatol.* 2010;37(4):765-76, viii.
23. Vergidis PI, Falagas ME, Hamer DH. Meta-analytical studies on the epidemiology, prevention, and treatment of human immunodeficiency virus infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(2):295-308.
24. Tudor Car L, Brusamento S, Elmoniry H, van Velthoven MH, Pape UJ, Welch V, et al. The uptake of integrated perinatal prevention of mother-to-child HIV transmission programs in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(3):e56550.
25. Wettstein C, Mugglin C, Egger M, Blaser N, Vizcaya LS, Estill J, et al. Missed opportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and meta-analysis. *Aids.* 2012;26(18):2361-73.
26. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Aids.* 2012;26(16):2039-52.
27. Le Doare K, Bland R, Newell ML. Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1326-44.
28. Catherine M. Mas TLM, Christina Cordero, Danielle Dauphin, Marie Boursiquot White, Christie K. Vila, Gabriel Somarriba, James D. Wilkinson and Steven E. Lipshultz. The Effects of Fetal and Childhood Exposure to Antiretroviral Agents. *Journal of AIDS & Clinical Research.* 2011;S2.
29. Heidari S, Mofenson L, Cotton MF, Marlink R, Cahn P, Katabira E. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV: a review of potential effects on HIV-exposed but uninfected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(4):290-6.
30. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A, et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *Aids.* 2013;27(6):991-1000.
31. Teasdale CA, Marais BJ, Abrams EJ. HIV: prevention of mother-to-child transmission. *Clin Evid (Online).* 2011;2011.
32. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(7):Cd003510.

33. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1409-14.
34. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med.* 2000;343(14):982-91.
35. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med.* 2004;351(3):217-28.
36. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *Jama.* 2002;288(2):189-98.
37. Gray GE, Urban M, Chersich MF, Bolton C, van Niekerk R, Violari A, et al. A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *Aids.* 2005;19(12):1289-97.
38. Gray G, Violari A, McIntyre J, Jivkov B, Schnittman S, Reynolds L, et al. Antiviral activity of nucleoside analogues during short-course monotherapy or dual therapy: its role in preventing HIV infection in infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(2):169-76.
39. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2368-79.
40. Galarraga O, Wirtz VJ, Figueroa-Lara A, Santa-Ana-Tellez Y, Coulibaly I, Viisainen K, et al. Unit costs for delivery of antiretroviral treatment and prevention of mother-to-child transmission of HIV: a systematic review for low- and middle-income countries. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(7):579-99.
41. Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, Blanchard S, Mofenson L, McSherry GD, et al. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr.* 2003;142(1):47-52.

## Pregunta clínica

### **¿En niñas y niños menores de 12 meses de edad, hijas e hijos de madre con infección por VIH/Sida cuál es la mejor estrategia de alimentación para reducir el porcentaje de transmisión materno infantil y otros desenlaces indeseables?**

#### Justificación de la pregunta

La transmisión materno infantil por el virus de la Inmunodeficiencia Humana es la forma más común de adquisición del virus en la población infantil. Se han desarrollado diferentes intervenciones eficaces y efectivas para disminuir la transmisión in útero e intraparto, sin embargo, una proporción importante de la transmisión ocurre postnatalmente durante el periodo de lactancia, debido principalmente a la administración de leche materna.

Algunas investigaciones han demostrado que junto al uso materno de antirretrovirales (ARV) el amamantamiento sería posible en contextos de países donde la mortalidad infantil secundaria a causas no generadas por VIH directamente en ausencia de leche materna es elevada, como es el caso de países Áfricanos donde la mortalidad es de 9.6% para alimentación con leche de fórmula vs 0.68% con leche materna (1), y donde el suministro de fórmulas lácteas no está asegurado por el Estado. En estos contextos se ha preservado la lactancia materna exclusiva en combinación con tratamiento antirretroviral a la madre y al lactante y los estudios han reportado que la transmisión materno infantil cambia de 42% al 5% cuando se adopta esta estrategia (2,3,4). En el contexto colombiano, si bien tiene algunas similitudes en poblaciones de las regiones más aisladas del país con el contexto africano, podría decirse que en la mayor parte del territorio nacional se cuenta con un acceso a las leches de fórmula sin importar el aseguramiento y que la mortalidad infantil se asocia a otras causas, no necesariamente a la desnutrición por falta de lactancia materna. Por tanto se considera que es factible implementar otro tipo de estrategias que aseguren la reducción de la transmisión materno infantil de una forma más eficiente.

Datos de la Iniciativa Regional para la Eliminación de la Transmisión Materno Infantil del VIH y de la Sífilis Congénita muestran que para el año 2010 la transmisión materno infantil de VIH fue del 5.3%. La meta para el año 2015 es reducir este porcentaje al 2% o menos, sin embargo aún existe trabajo por hacer para alcanzar esta cifra sin descuidar el adecuado aporte proteico calórico que necesitan

los lactantes para su desarrollo, así como para evitar otras enfermedades infecciosas propias de la infancia. Es necesario entonces asegurar una alimentación aceptable, factible, accesible segura y sostenible para evitar desenlaces adversos asociados tanto a la transmisión materno infantil, como al aporte insuficiente de los nutrientes de la leche (5).

Datos recientes de 2012 del reporte para la eliminación de VIH y sífilis de la OMS, UNICEF y ONUSIDA muestran una reducción del 14.2% de la transmisión materno infantil de VIH entre los años 2009 y 2011 en América Latina, la cual se cree puede llegar a 9,2% si se adoptan estrategias de control de la transmisión postnatal, como por ejemplo a través del control de la lactancia con leche materna (5).

Según las estadísticas del Instituto Nacional de Salud, la disponibilidad de agua potable varía drásticamente entre las áreas rurales y urbanas del país especialmente en departamentos de escasos recursos, esta evaluación se hace por medio del índice de riesgos de la calidad del agua para el consumo humano (IRCA), para el periodo 2007 – 2011 el informe mostró dentro de la distribución de riesgo para la salud por el suministro de agua que se distribuyó a nivel nacional de la siguiente manera: 57.99% sin riesgo, 1.46% riesgo bajo, 10.66% riesgo medio, 21.94% riesgo alto y 7.95% como inviable sanitariamente (6), lo que demuestra que hay severos contrastes en la disponibilidad de recursos salubres, en este caso cobertura de agua potable.

Teniendo en cuenta que las guías para el manejo de VIH/Sida en Colombia desarrolladas en el año 2006 no contemplan una recomendación respecto a la lactancia de niñas y niños, hijas e hijos de madres con VIH se considera es necesario emitir una nueva recomendación acerca de la mejor estrategia de alimentación en esta población, a partir de la evidencia más reciente proveniente de estudios en poblaciones con acceso al tratamiento antirretroviral.

Desde el año 2009 se ha venido estudiando casos reportados de VIH en lactantes sin aparente medio de transmisión encontrando asociación a pre masticación de los alimentos que se les administraban por parte de sus cuidadores que eran personas viviendo con VIH considerando esta también, como una posible causa de transmisión postnatal de VIH (7)

## Pregunta PICO derivadas de la pregunta clínica

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños desde 0 meses no infectados, hijas e hijos madres con diagnóstico de VIH/Sida.	Leche de fórmula por 6 meses o mas • Con tratamiento antirretroviral • Sin tratamiento antirretroviral	Leche materna hasta por 6 meses • Con tratamiento antirretroviral • Sin tratamiento antirretroviral	1 Transmisión materno infantil 2 Mortalidad 3 Neurodesarrollo 4 Crecimiento y desarrollo 5 Calidad de vida 6 Enfermedad diarreica aguda
Niñas y niños de 0 meses infectados, hijas e hijos con madres con diagnóstico de VIH/Sida.	Leche de fórmula/ alimentación mixta por más de 6 meses • Con tratamiento antirretroviral • Sin tratamiento antirretroviral	Leche materna por más de 6 meses • Con tratamiento antirretroviral • Sin tratamiento antirretroviral	1 Transmisión materno infantil 2 Mortalidad 3 Neurodesarrollo 4 Crecimiento y desarrollo 5 Calidad de vida 6 Enfermedad diarreica aguda
Niños y niñas de 0 meses infectados, hijas e hijos con madres con diagnóstico de VIH/Sida.	Destete temprano de leche materna	Destete tardío de leche materna	1 Transmisión materno infantil 2 Mortalidad 3 Neurodesarrollo 4 Crecimiento y desarrollo 5 Calidad de vida 6 Enfermedad diarreica aguda

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Identificación de la evidencia

Se realizó una búsqueda inicial de guías de práctica clínica basadas en evidencia publicadas en los últimos 5 años que respondieran la pregunta de forma adecuada. Se encontraron 2 guías (8, 9) a las cuales se les realizó una valoración metodológica por el formato AGREE II.

La guía británica (9) no pasó AGREE por problemas de no reportar la metodología. La segunda guía de la OMS en conjunto con la UNICEF contemplaba recomendaciones sobre casi todos los desenlaces definidos como críticos por el panel para ésta pregunta. La puntuación del AGREE II fue de 7 para esta guía.

Se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada para la recomendación relacionada con esta pregunta en la guía de WHO en el año 2013 (10), la cual se actualizó realizando la búsqueda de nueva evidencia hasta junio de 2013. Específicamente se incluyó la revisión sistemática realizada por Horvath (11) en 2010 sobre transmisión postnatal de VIH y a partir de la estrategia de búsqueda reportada por ésta se realizó la actualización de la evidencia.

#### Protocolo de revisión de la literatura

Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que evaluaran o compararan estrategias de alimentación láctea para el grupo de niñas y niños entre 0 -12 meses de edad no infectados hijos de madres infectadas por VIH/Sida. La búsqueda se adelantó en las bases de datos: Ovid MEDLINE, Cochrane Central. Bireme. Se evaluaron las referencias adicionales de los artículos preseleccionados y las referencias de la guía de WHO del año 2010 (10).
Criterios de selección de los estudios	<b>Inclusión:</b> Población: niñas y niños recién nacidos (0 meses) no infectados por VIH hijos de madres con VIH/Sida Exposición: leche de fórmula exclusiva o mixta por 6 meses o más Comparación: lactancia materna exclusiva Desenlaces: transmisión materno infantil, neurodesarrollo, crecimiento ponderal, mortalidad, calidad de vida y enfermedad diarreica aguda. Idioma: todos los idiomas Tipos de estudio: RSL, ECAs, observacionales (cohortes y casos y controles) <b>Exclusión:</b> Niñas y niños con infección por VIH ya diagnosticados Otro tipo de documentos que no planteen alimentación en el contexto de VIH.

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Estrategia de búsqueda y resultados

Base de Datos	Ovid MEDLINE, Cochrane Central Register, EMBASE, Bireme.
Estrategia de búsqueda (términos)	<p>VIH (HIV Infections or HIV).de. OR (HIV or HIV-1 or HIV-2 or HIV1 or HIV2 or HIV infect\$ or human immunodeficiency virus or human immunodeficiency virus or human immuno-deficiency virus or human immune-deficiency virus or (human immun\$ and deficiency virus) or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immuno-deficiency syndrome or acquired immune-deficiency syndrome or (acquired immun\$ and deficiency syndrome)).tw.</p> <p><b>Estrategia de alimentación láctea</b> (feeding) OR (formula Feeding) OR (breastfeeding) ((breast/exp OR breast) AND (milk/exp OR milk))</p> <p>Revisiones sistemáticas (meta or synthesis or literature or published or extraction or search or MEDLINE or selection or sources or trials or review or articles or reviewed or English or language).ab. OR (randomized or trials or controlled).hw. OR (meta-analysis or review).pt.</p> <p><b>Estudios clínicos</b> (randomized controlled trial or controlled clinical trial or clinical trial).pt. OR (randomized controlled trials or random allocation or double-blind method or single-blind method or placebos or research design or comparative study or evaluation studies or follow-up studies or prospective studies).de. OR (((clinical trial or (singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$)) and (mask\$ or blind\$)) or placebo\$ or random\$ or control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw</p>
Tipo de artículo y límites	<p>Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos.</p> <p>*Límite 2000 to current</p> <p>*Límite a población infantil (infant)</p> <p>*Eliminar duplicados (remove duplicates)</p>
Período buscado	Revisiones sistemáticas: sin límite hasta septiembre 2013. Otros estudios (actualización) desde octubre de 2009 a septiembre 2013.
Resultados	<p>Revisiones sistemáticas: 4 referencias</p> <p>Estudios clínicos: 1329 referencias</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Resultados de la revisión

<p><b>Selección de estudios</b></p>	<p>Con la estrategia de búsqueda se identificaron 296 títulos. Se realizó revisión de los mismos y se preseleccionaron 31 artículos para revisión del resumen (abstract) o texto completo cuando estuviera disponible. Se seleccionaron 16 artículos como referencias para apreciar, de los cuales se escogieron 8 estudios, 1 evaluaba la lactancia con fórmula vs la lactancia con leche materna por 6 meses en niñas y niños que no recibieron tratamiento antirretroviral, 2 evaluaban la leche materna vs la fórmula dada por más de 6 meses, 1 estudio evaluaba la leche de fórmula vs la leche materna pero en madres que recibieron tratamiento antirretroviral durante la lactancia y 3 estudios que evaluaban el destete temprano (4 meses de vida vs el tardío en niñas y niños alimentados únicamente con leche materna). Se incluyó un análisis de costo efectividad para evaluar la mejor intervención en cuanto a transmisión. Se descartaron 4 estudios que comparaban la leche de fórmula vs la leche materna por ser realizados en poblaciones que no tenía posibilidad de recibir tratamiento antirretroviral lo cual se consideró no relevante para la realidad del país.</p> <p>Los otros 20 artículos fueron excluidos por las siguientes razones: cinco estudios solo comparaban tratamiento antirretroviral y no existía una estrategia real de comparación entre estrategias de alimentación láctea (21,24,25,35,37), otros cinco solo comparaban lactancia materna en diferentes momento de la lactancia y no tenían en cuenta leche de fórmula (18, 22,26,32,34); tres de ellos tenían en cuenta estrategias de agua potable y no de alimentación láctea (30,37,39); dos se enfocaban en alimentación suplementaria con mezcla especiales que no correspondían a lactancia con leche de fórmula (31,38), 2 de ellos eran un estudio cualitativo que evaluaba estrategias de implementación (36,33); uno comparaba el estado nutricional entre niñas y niños infectados y no infectados por VIH (27); uno no especificaba que se definía como no lactancia materna (29); uno comparó diferentes tipos de alimentación para evaluar mastitis y la relación de esta con la lactancia (28).</p>	
<p><b>Estudios incluidos</b></p>	<p>Nduati R – 2000 (12) Thior 2007(13) Kuhn – 2008(14) Peltier – 2009(15)</p>	<p>Arpadi – 2009(16) Fawzi – 2011(17) McGrath C – 2012 (18) Binagwaho 2013(19)</p>

Estudios excluidos	Coutsoudis - 2001(20)	Taha – 2010(32)
	Fawzi – 2002(21)	Mduduzi - 2010(33)
	Iliff – 2005(22)	Filteau – 2011(34)
	Becquet – 2007(23)	Taha – 2011(35)
	Taha - 2007(24)	Landes – 2012(36)
	Coovadia – 2007(25)	Natchu -2012(37)
	Rollins – 2008 (26)	Hoonsen – 2012(38)
	Kilewo – 2009(27)	Raabya – 2012(39)
	Hosmi – 2010(28)	Ibeziako - 2012(40)
	Kafulafula – 2010(29)	Flax – 2013(41)
	Patel – 2010(30)	Harris – 2013(42)
	Lunney – 2010(31)	

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Resumen de hallazgos

El estudio realizado por Nduati 2000 (9) es un ECA que incluyó recién nacidos de madres infectadas, asignados a recibir desde el nacimiento lactancia materna exclusiva (197) y otro grupo a leche de fórmula (204). En el seguimiento a 24 lactantes de 0 a 24 meses de edad se reportaba sobre los desenlaces mortalidad, infección. Se descartaron aquellos pacientes que a las 6 semanas presentaron prueba PCR positiva para VIH. Este es el único estudio que realiza una comparación entre estos dos tipos de intervenciones en una época en donde en África aún no existía el recurso de tratamiento antirretroviral, cabe anotar que dadas las características del estudio en éste no fue posible realizar enmascaramiento de la intervención en las madres, ni a quienes hicieron el análisis de la información. De acuerdo con criterios de SIGN, este estudio tiene mediano riesgo de sesgo (ver Anexo 14.1).

El estudio realizado por McGrath (15) es un análisis secundario del ECA (Nduati 2000). Este estudio busco evaluar el efecto de las intervenciones del ECA (alimentación con leche de fórmula y alimentación con leche materna) sobre el retraso en el crecimiento a dos años medido por medio del puntaje Z de la Organización Mundial de la Salud. De acuerdo con criterios de SIGN, este estudio tiene mediano riesgo de sesgo (ver Anexo 14.1).

El estudio realizado por Peltier (15) es un estudio de cohorte en el cual se dan dos intervenciones, el grupo de expuestos reciben leche materna acompañada de

tratamiento antirretroviral a la madre y el grupo de no expuestos recibe leche de fórmula sin tratamiento antirretroviral. La población incluida son recién nacidos captados desde que la madre se encontraba en gestación, sobre esta población se realizó medición de transmisión materno infantil de VIH medido con ADN PCR positivo a los nueve meses de edad también se midió como desenlace mortalidad hasta los nueve meses. De acuerdo con criterios de SIGN, este estudio tiene mediano riesgo de sesgo (ver Anexo 14.1).

El estudio de MASHI (13) es un ECA que evaluó niños de 0 a 24 meses de edad; asignados a recibir leche de fórmula más tratamiento antirretroviral con Zidovudina por un mes, otro lactancia materna más Zidovudina por 6 meses, y reporta el efecto sobre los desenlaces: transmisión vertical, infección y mortalidad. De acuerdo con criterios de SIGN, este estudio tiene mediano riesgo de sesgo (ver Anexo 14.1).

El estudio ZEBS (11) es un ECA que evalúa niños que reciben lactancia materna exclusiva junto con tratamiento antirretroviral y compara el efecto del destete temprano y abrupto a los 4 meses vs el destete tardío sobre la infección hasta 15 meses con un seguimiento aproximado hasta los 15 meses de edad. En este estudio tampoco fue posible hacer cegamiento de las diferentes intervenciones y la información obtenida se realizó de forma indirecta. De acuerdo con criterios de SIGN, este estudio tiene bajo riesgo de sesgo (ver Anexo 14.1).

Arpadi 2009 (16) realizó un ECA que evalúa el efecto de la ablactación temprana (de forma rápida a los 4 meses de edad) sobre el crecimiento en los niños. Incluye recién nacidos de madres infectadas (0 meses), en un seguimiento a 24 meses. En este estudio tampoco fue posible hacer cegamiento de las diferentes intervenciones y la información obtenida se realizó de forma indirecta. De acuerdo con criterios de SIGN, este estudio tiene moderado riesgo de sesgo (ver Anexo 14.1).

Fawzi 2011(17) realizaron un ECA en el cual compara el destete temprano (a los 4 meses) vs destete tardío para evaluar el efecto sobre la enfermedad diarreica y realizó seguimiento hasta los 24 meses de edad. La población incluida fueron recién nacidos hijos de madres infectadas por VIH a las cuales se les media enfermedad diarreica aguda de 3 formas: evento de diarrea, enfermedad diarreica asociada a hospitalización y diarrea prolongada (más de 7 días). En este estudio tampoco fue posible hacer cegamiento de las diferentes intervenciones y la información obtenida se realizó de forma indirecta. De acuerdo con criterios de SIGN, este estudio tiene bajo riesgo de sesgo (ver Anexo 14.1).

## Evidencia sobre los desenlaces

- **Transmisión materno infantil**

*Leche materna vs fórmula con tratamiento antirretroviral hasta por 6 meses (Anexo 14.2-tabla 1).*

Solo un estudio reportó para este desenlace en esta población. Mostró que la alimentación con leche de fórmula reduce el riesgo de transmisión materno infantil en comparación con la leche materna (RR 0.62 IC 95% v 0.41-0.96). La evidencia para el efecto sobre transmisión materno infantil de leche materna vs leche de fórmula dada hasta los 6 meses de vida es de calidad MODERADA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta.

*Leche de fórmula vs leche materna por más de 6 meses - no tratamiento anti-rretroviral (Anexo 14.2-tabla 2).*

Un estudio reportó sobre transmisión materno infantil medida por ADN PCR positivo a los 24 meses de edad, mostró que la alimentación con leche de fórmula reduce el riesgo de transmisión materno infantil en comparación con la leche materna (RR 0.56 IC 95% 0.40 – 0.78). La evidencia para el efecto sobre transmisión materno infantil de leche materna vs leche de fórmula dada por más de 6 meses de vida es de calidad MODERADA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta.

*Leche de fórmula vs leche materna en mamás con tratamiento antirretroviral por 6 meses (Anexo 14.2-tabla 3).*

Un estudio reportó sobre transmisión perinatal medida por ADN PCR positivo a los 9 meses de edad, no mostró diferencias entre las intervenciones con una estimación muy imprecisa (RR 0.25 IC 95% 0.01 – 6.07). La evidencia para el efecto sobre transmisión materno infantil de leche materna + tratamiento antirretroviral vs leche de fórmula dada hasta 6 meses de vida es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta y sería imprecisión de la estimación.

*Destete temprano a los 4 meses vs tardío*

Un estudio reportó sobre transmisión perinatal medida por ADN PCR positivo a los 24 meses de edad, mostró diferencias entre las intervenciones por

imprecisión en las estimaciones (RR 0.87 IC 95% 0.73 – 1.47). La evidencia para el efecto sobre transmisión materno infantil de destete temprano (4 meses) vs destete tardío es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión de la estimación.

- **Mortalidad**

*Leche materna vs fórmula con tratamiento antirretroviral (Anexo 14.2-tabla 1).*

Solo un estudio reportó para mortalidad medida a los 18 meses de edad en esta población. No mostró diferencias entre la alimentación con leche de fórmula en comparación con la leche materna (RR 0.93 IC 95% 0.70 -1.23). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.

*Leche de fórmula vs leche materna por más de 6 meses - no tratamiento antirretroviral (Anexo 14.2-tabla 2).*

Un estudio reportó sobre mortalidad a los 24 meses de edad, no mostró diferencias entre la alimentación con leche de fórmula y la leche materna (RR 0.82 IC 95% 0.56 – 1.21). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.

*Leche de fórmula vs leche materna en mamás con tratamiento antirretroviral por 6 meses (Anexo 14.2-tabla 3).*

Un estudio reportó sobre mortalidad a los 9 meses de edad, no mostró diferencias entre la alimentación con leche de fórmula y la leche materna (RR 1.81 IC 95% 0.76 – 4.29). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.

*Destete temprano a los 4 meses de edad vs tardío*

Un estudio reportó sobre mortalidad a los 24 meses de edad, no mostró diferencias significativas entre el destete temprano y el tardío en niños alimentados con leche materna (RR 0.97 IC 95% 0.76 – 1.24). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.

- **Neurodesarrollo**

Este desenlace definido como crítico por los miembros del panel de la guía no fue reportado en ninguno de los estudios incluidos.

- **Crecimiento y desarrollo**

Este desenlace no fue medido en los estudios que compararon leche materna vs fórmula con tratamiento antirretroviral, ni en los estudios que evaluaron leche de fórmula vs leche materna en mamás con tratamiento antirretroviral por 6 meses.

*Leche de fórmula vs leche materna por más de 6 meses - no tratamiento anti-rretroviral (Anexo 14.2-tabla 2).*

Un estudio reportó sobre este desenlace medido de dos formas: como bajo peso para la edad (puntaje Z menor de 2 desviaciones estándar), no mostró diferencias significativas entre la alimentación con leche de fórmula y la leche materna (RR 0.95 IC 95% 0.87 – 1.04); y medido como baja talla para la edad (puntaje Z menor de 2 desviaciones estándar) no mostró diferencias significativas entre la alimentación con leche de fórmula y la leche materna (RR 0.94 IC 95% 0.88 – 1.01). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.

*Destete temprano a los 4 meses vs tardío (Anexo 14.2-tabla 3).*

Un estudio reportó sobre este desenlace medido como el promedio en el puntaje Z para el peso a los 24 meses de edad, mostró diferencias significativas entre el destete temprano y el tardío en niños alimentados con leche materna, el destete temprano mostró estar asociado a un menor promedio en el puntaje Z para el peso que el destete tardío (diferencia de medias -28 IC 95% -29.12 – -26.8). La evidencia para este desenlace es de calidad MODERADA por riesgo de sesgo en el estudio.

- **Calidad de vida**

Ningún estudio de los identificados reportó sobre este desenlace.

- **Enfermedad diarreica aguda**

Este desenlace solo se reportó para la comparación de destete temprano vs tardío para niñas y niños alimentados con leche materna que mostró que el

destete temprano aumenta el riesgo de enfermedad diarreica aguda definida como 3 episodios de deposiciones líquidas por más de 3 días (RR 13.45 IC 65% 6-40 – 28.70).

### Calidad del conjunto de la evidencia

La calidad de la evidencia, de acuerdo con los perfiles GRADE, es entre BAJA Y MODERADA para los desenlaces críticos como transmisión materno infantil, muerte y crecimiento y desarrollo. La calificación de esta evidencia se debe principalmente al riesgo de sesgo en la conducción de los estudios, y en la imprecisión de las estimaciones (Anexo 14.2- tablas 1-3). No se encontraron estudios que evaluaran el efecto de las intervenciones sobre el neurodesarrollo y la calidad de vida.

### Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión

El principal objetivo de la estrategia de alimentación es asegurar el crecimiento y desarrollo adecuado del recién nacido, su desarrollo neurocognitivo y mejorar la calidad de vida, todo esto mientras se previene la transmisión materno infantil del VIH. Los estudios en que la intervención con leche de fórmula ha sido dada hasta los 6 meses de edad han mostrado un efecto significativo en la reducción de la transmisión materno infantil asociado a la alimentación con leche de fórmula (13,15), la evidencia muestra que este efecto se mantiene cuando este tipo de leche es administrada hasta los 12 meses o más (18,12) las tasas de infección por VIH son casi el doble entre los 6 y 12 meses para aquellos lactantes que recibieron leche materna en comparación con los que recibían leche de fórmula (12). Aunque los estudios que han realizado el seguimiento a 12 meses han fallado en detectar diferencias en la mortalidad o en el crecimiento y desarrollo de los niños entre las dos alternativas de lactancia, la continuidad de la estrategia de alimentación con leche de fórmula hasta 12 meses de edad o más si se ha relacionado con un ahorro en costos finales de atención, dado su impacto en la reducción del porcentaje de niñas y niños infectados, que con lleva a una menor necesidad de consumo de recursos por atención de la enfermedad misma y de sus complicaciones en la niñez (19).

La disponibilidad de leches de fórmula que garantizan un adecuado aporte proteico calórico hace de la alimentación basada en este tipo de leches una opción válida para asegurar el control de la transmisión materno infantil del VIH. La calidad de la evidencia sobre el efecto protector que ejerce la alimentación basada en leche de fórmula durante los primeros 12 meses de vida sobre la transmisión materno infantil medida a los 24 meses de edad es MODERADA, lo que favoreció

que el panel de expertos emitiera la recomendación de alimentación basada en leche de fórmula extendida hasta los 12 meses de edad.

Debido a que la evidencia disponible para los desenlaces de interés es limitada y en la mayoría de los casos proviene de un solo estudio, es necesario revisar esta recomendación en un tiempo corto con el fin de identificar nuevos estudios que aporten evidencia sobre el efecto de las diferentes estrategias de alimentación en los demás desenlaces críticos.

### Consideración de beneficios y riesgos

Dado que la transmisión materno infantil es la forma más frecuente de VIH en la población infantil y que la leche materna es la principal forma de transmisión posnatal, el beneficio de optar por la estrategia de alimentación con leche de fórmula desde el momento del nacimiento está explícito, ya que contribuye sin lugar a dudas a la disminución de la infección por VIH en la población infantil.

Los efectos no deseables que se pueden asociar a esta forma de alimentación, se relacionan principalmente a la disponibilidad y forma de preparación de la leche de fórmula que generalmente es entregada a las madres en polvo para reconstituir en agua. El uso de agua no potable, así como de elementos contaminados o la falta de higiene en los sitios de preparación pueden aumentar desenlaces indeseables como diarrea y enfermedades infecciosas del tracto respiratorio. Por otra parte la preparación de cantidades inadecuadas o diluciones exageradas pueden llevar a insuficiencias en el aporte lácteo, lo que puede incrementar desenlaces como desnutrición, inadecuado crecimiento pondoestatural, entre otros.

Por tanto, todas las recomendaciones de esta guía sobre ésta pregunta, están dadas bajo el supuesto que se garantice un adecuado entrenamiento y acompañamiento a las madres sobre la preparación y adherencia a las buenas prácticas de reconstitución de la fórmula.(46)

Bajo este supuesto, factible en el país, dada la organización del Sistema General de Seguridad Social en Salud, el panel consideró que los beneficios son mayores que los efectos perjudiciales.

### Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

La evidencia muestra que las madres preferían administrar leche de fórmula por

el temor a la transmisión, pero cuando no cuentan con recursos económicos suficientes para hacerlo tienden a alimentar a los lactantes sin la suficiente cantidad de leche (47). Adicionalmente, factores como el costo de la fórmula, consejos de los familiares y del personal de salud afectan la toma de la decisión por parte de la madre (48).

#### Implicaciones sobre los recursos

En Colombia el Plan Obligatorio de Salud provee de forma rutinaria la fórmula láctea a las niñas y niños, hijas e hijos de madres infectadas por VIH desde los 0 meses hasta los 6 meses de edad. Se espera que habrá un aumento en el consumo de recursos adicionales requeridos al extender este suplemento hasta los 12 meses de vida de la niña o niño. Sin embargo, el efecto de esta intervención a largo plazo llevará a un ahorro en el consumo de recursos asociados al tratamiento antirretroviral y otras intervenciones necesarias en el cuidado de pacientes con VIH/Sida dada la reducción de la transmisión materno infantil que se espera obtener con esta estrategia como la evidencia proveniente de evaluaciones económicas lo sugiere.

#### Recomendaciones

Para evitar la transmisión postnatal de VIH, reducir el porcentaje de transmisión materno infantil y asegurar un adecuado estado nutricional en las niñas y niños menores de 1 año de edad hijas e hijos de madres con infección por VIH/Sida, se recomienda:

##### RECOMENDACIÓN 4

---

Dar leche de fórmula\* durante todo el periodo de lactancia, desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)

---

##### RECOMENDACIÓN 5

---

Independientemente de si la madre recibe tratamiento antirretroviral o si la niña o el niño se encuentra en profilaxis antirretroviral, se recomienda no dar leche materna.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** *FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)*

---

- \* El Anexo 7 contiene la información para calcular el suministro de fórmula láctea requerido por edad de la niña o niño.

**Puntos de buena práctica clínica**

Con el fin de asegurar el aporte nutricional adecuado, es necesario:

- Dar entrenamiento a las madres sobre las buenas prácticas de preparación y reconstitución de las leches de fórmula.
- Asegurar que las niñas y niños, hijas e hijos de madres con infección por VIH asistan a los programas de control de crecimiento y desarrollo y reciban la alimentación complementaria necesaria para su adecuado desarrollo al igual que la población general.

Con el fin de evitar transmisión materno infantil por otros medios, se sugiere:

- Establecer un programa de acompañamiento de las madres durante los primeros meses después del parto con el fin de garantizar la adherencia a la leche de fórmula y evitar la alimentación mixta (combinada con leche materna).
- Aconsejar a las madres evitar la pre masticación de alimentos y medicamentos como una posible forma de transmisión del VIH.

**Indicadores de adherencia**

Los indicadores para la evaluación del impacto de la recomendación son:

- Proporción de niñas y niños menores de un año, hijas e hijos de madre con sospecha o confirmación de infección por VIH/Sida que reciben leche de fórmula.
- Medición: número de niñas y niños menores de un año, con sospecha o documentación de madre con infección por VIH/Sida que reciben tratamiento antirretroviral y leche de fórmula/número de niñas y niños menores de un año, con sospecha o documentación de madre con infección por VIH/Sida.

### Barreras y facilitadores

Para la implementación de esta recomendación se deben considerar los siguientes aspectos.

- Aseguramiento de la disponibilidad de leche de fórmula a todos los recién nacidos hijas e hijos de madres con infección por VIH/Sida.
- Establecer programas de asesoría sobre la preparación adecuada de la leche de fórmula.
- Acompañamiento a la madre durante los primeros meses de vida del lactante para evitar la falta de adherencia a esta recomendación.
- Garantizar agua potable para la reconstitución de la leche de fórmula.

### Referencias

1. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Bachu L, Naik PK. Effect of Formula Feeding and Breastfeeding on Child Growth, Infant Mortality, and HIV Transmission in Children Born to HIV-Infected Pregnant Women Who Received Triple Antiretroviral Therapy in a Resource-Limited Setting: Data from an HIV Cohort Study in . ISRN Pediatr. [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Nov 10];2012:763591. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3371722&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
2. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu a, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breastfeeding in Botswana. N. Engl. J. Med. 2010 Jun;362(24):2282–94.
3. Peltier CA, Ndayisaba GF, Lepage P, van Griensven J, Leroy V, Pharm CO, et al. Breastfeeding with maternal antiretroviral therapy or formula feeding to prevent HIV postnatal mother-to-child transmission in Rwanda. AIDS. 2009 Nov;23(18):2415–23.
4. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtimavalye L, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. J. Infect. Dis. 1999 Jul;180(1):93–8.
5. Organización Panamericana de la Salud. Análisis de la situación al año 2010: eliminación de la transmisión madre hijo del VIH y de la sífilis congénita. Washington: OPS; 2012.

6. Instituto Nacional de Salud. Estado de la Vigilancia de la Calidad de Agua para consumo humano en Colombia 2007-2011. Bogotá: INS; 2012.
7. Gaur AH, Dominguez KL, Kalish ML, Rivera-Hernandez D, Donohoe M, Brooks JT, et al. Practice of feeding pre-masticated food to infants: a potential risk factor for HIV transmission. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Aug [cited 2013 Nov 10];124(2):658–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620190>
8. OMS. Guidelines on HIV and infant feeding 2010 Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence [Internet]. 2010. Available from: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241599535/en/index.html](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en/index.html)
9. Royal college of obstetricians and gynaecologists. Management of HIV in Pregnancy, 2010. Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/management-hiv-pregnancy-green-top-39>.
10. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV Infection. Geneva; 2013.
11. Horvath T, Bc M, Im I, Ge K, Gw R, Js R. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV ( Review ). 2010;(1).
12. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwachira A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2013 Nov 28];283(9):1167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10703779>
13. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, Wester C, Heymann SJ, et al. Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *JAMA* [Internet]. 2006 Aug 16 [cited 2013 Nov 25];296(7):794–805. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16905785>
14. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Mwiya M, et al. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2008 Jul 10 [cited 2013 Nov 6];359(2):130–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2577610&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

15. Peltier CA, Ndayisaba GF, Lepage P, van Griensven J, Leroy V, Pharm CO, et al. Breastfeeding with maternal antiretroviral therapy or formula feeding to prevent HIV postnatal mother-to-child transmission in Rwanda. *AIDS* [Internet]. 2009 Nov 27 [cited 2013 Oct 18];23(18):2415–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3305463&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Arpadi S, Fawzy A, Aldrovandi GM, Kankasa C, Sinkala M, Mwiya M, et al. Growth faltering due to breastfeeding cessation in uninfected children born to HIV-infected mothers in Zambia 1 – 3. 2009;344–53.
17. Fawzy A, Arpadi S, Kankasa C, Sinkala M, Mwiya M, Thea DM, et al. Early weaning increases diarrhea morbidity and mortality among uninfected children born to HIV-infected mothers in Zambia. *J. Infect. Dis.* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2013 Nov 6];203(9):1222–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3069726&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. McGrath CJ, Nduati R, Richardson BA, Kristal AR, Mbori-Ngacha D, Farquhar C, et al. The prevalence of stunting is high in HIV-1-exposed uninfected infants in Kenya. *J. Nutr.* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Nov 6];142(4):757–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3301992&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Binagwaho A, Pegurri E, Drobac PC, Mugwaneza P, Stulac SN, Wagner CM, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: cost-effectiveness of antiretroviral regimens and feeding options in Rwanda. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Oct 1];8(2):e54180. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3577801&ool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Coutsooudis A, Pillay K, Kuhn L, Spooner E, Tsai WY, Coovadia HM. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* [Internet]. 2001 Feb 16 [cited 2013 Nov 6];15(3):379–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273218>
21. Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, Renjifo B, Bang H, Kapiga S, et al. Transmission of HIV-1 through breastfeeding among women in Dar es Salaam, Tanzania. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2013 Nov 6];31(3):331–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439210>
22. Iliff PJ, Piwoz EG, Tavengwa N V, Zunguza CD, Marinda ET, Nathoo KJ, et al. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS* [Internet]. 2005 Apr 29 [cited 2013 Nov 6];19(7):699–708. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821396>

23. Becquet R, Bequet L, Ekouevi DK, Viho I, Sakarovich C, Fassinou P, et al. Two-year morbidity-mortality and alternatives to prolonged breast-feeding among children born to HIV-infected mothers in Côte d'Ivoire. *PLoS Med.* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Nov 6];4(1):e17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227132>
24. Taha TE, Hoover DR, Kumwenda NI, Fiscus SA, Kafulafula G, Nkhoma C, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 and associated factors. *J. Infect. Dis.* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2013 Nov 6];196(1):10–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538877>
25. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM, Little K, Coutoudis A, Bennish ML, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* [Internet]. 2007 Mar 31 [cited 2013 Nov 27];369(9567):1107–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398310>
26. Rollins NC, Becquet R, Bland RM, Coutoudis A, Coovadia HM, Newell M. Infant feeding , HIV transmission and mortality at 18 months : the need for appropriate choices by mothers and prioritization within programmes. 2008;(July).
27. Kilewo C, Karlsson K, Ngarina M, Masawe A, Lyamuya E, Swai A, et al. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV-1 Through Breastfeeding by Treating Mothers With Triple Antiretroviral Therapy in Dar es Salaam , Tanzania : The Mitra Plus Study. 2009;52(3):406–16.
28. Homsy J, Moore D, Barasa A, Were W, Likhicho C, Waiswa B, et al. Breastfeeding , Mother-to-Child HIV Transmission , and Mortality Among Infants Born to HIV-Infected Women on Highly Active Antiretroviral Therapy in Rural Uganda. 2010;53(1):28–35.
29. Kafulafula G, Hoover DR, Taha TE, Thigpen M, Li Q, Fowler MG, et al. Frequency of Gastroenteritis and Gastroenteritis-Associated Mortality With Early Weaning in HIV-1 – Uninfected Children Born to HIV-Infected Women in Malawi. 2010;53(1):6–13.
30. Patel D, Bland R, Coovadia H, Rollins N, Coutoudis A, Newell M-L. Breastfeeding, HIV status and weights in South African children: a comparison of HIV-exposed and unexposed children. *AIDS* [Internet]. 2010 Jan 28 [cited 2013 Nov 6];24(3):437–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915445>

31. Lunney KM, Iliff P, Mutasa K, Ntozini R, Magder LS, Moulton LH, et al. Associations between breast milk viral load, mastitis, exclusive breast-feeding, and postnatal transmission of HIV. *Clin. Infect. Dis.* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2013 Nov 6];50(5):762–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20121424>
32. Taha T, Nour S, Li Q, Kumwenda N, Kafu-lafula G, Nkhoma C, et al. The effect of human immunodeficiency virus and breast-feeding on the nutritional status of African children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* [Internet]. 2010 Jun [cited 2013 Nov 6];29(6):514–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054287>
33. Mbuya MNN, Humphrey JH, Majo F, Chaseskwa B, Jenkins A, Israel-ballard K, et al. Heat Treatment of Expressed Breast Milk Is a Feasible Option for Feeding HIV-Exposed , Uninfected Children after 6 Months of Age in. 2010;1481–8.
34. Filteau S, Baisley K, Chisenga M, Kasonka L, Gibson RS. Provision of micronutrient-fortified food from 6 months of age does not permit HIV-exposed uninfected Zambian children to catch up in growth to HIV-unexposed children: a randomized controlled trial. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2013 Nov 6];56(2):166–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119523>
35. Taha TE, Hoover DR, Chen S, Kumwenda NI, Mipando L, Nkanaunena K, et al. Effects of cessation of breastfeeding in HIV-1-exposed, uninfected children in Malawi. *Clin. Infect. Dis.* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Nov 6];53(4):388–95. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3202326&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Landes M, van Lettow M, Chan AK, Mayuni I, Schouten EJ, Bedell R a. Mortality and health outcomes of HIV-exposed and unexposed children in a PMTCT cohort in Malawi. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Nov 6];7(10):e47337. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3474798&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Natchu UCM, Liu E, Duggan C, Msamanga G, Peterson K, Aboud S, et al. Exclusive breastfeeding reduces risk of mortality in infants up to 6 mo of age born to HIV-positive Tanzanian women. *Am. J. Clin. Nutr.* [Internet]. 2012 Nov [cited 2013 Nov 6];96(5):1071–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3471196&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

38. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moodley D, Manji K, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 Jan 21 [cited 2013 Nov 27];379(9812):221–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3539769&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Rossenkhan R, Novitsky V, Sebunya TK, Leidner J, Hagan JE, Moyo S, et al. Infant feeding practices were not associated with breast milk HIV-1 RNA levels in a randomized clinical trial in Botswana. *AIDS Behav.* [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Nov 27];16(5):1260–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3523667&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Ibeziako NS, Ubesie AC, Emodi IJ, Ayuk AC, Iloh KK, Ikefuna AN. Mother-to-child transmission of HIV: the pre-rapid advice experience of the university of Nigeria teaching hospital Ituku/Ozalla, Enugu, South-east Nigeria. *BMC Res. Notes* [Internet]. ???; 2012 Jan [cited 2013 Nov 6];5(1):305. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3434106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Flax VL, Bentley ME, Chasela CS, Kayira D, Hudgens MG, Kacheche KZ, et al. Lipid-based nutrient supplements are feasible as a breastmilk replacement for HIV-exposed infants from 24 to 48 weeks of age. *J. Nutr.* [Internet]. 2013 May [cited 2013 Nov 6];143(5):701–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468553>
42. Harris JR, Greene SK, Thomas TK, Ndivo R, Okanda J, Masaba R, et al. Effect of a point-of-use water treatment and safe water storage intervention on diarrhea in infants of HIV-infected mothers. *J. Infect. Dis.* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2013 Nov 6];200(8):1186–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758095>
43. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2013 Oct 15];283(9):1167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10703779>
44. McGrath CJ, Nduati R, Richardson BA, Kristal AR, Mbori-Ngacha D, Farquhar C, et al. The prevalence of stunting is high in HIV-1-exposed uninfected infants in Kenya. *J. Nutr.* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Nov 6];142(4):757–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3301992&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

45. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Mwiya M, et al. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2008 Jul 10 [cited 2013 Nov 6];359(2):130–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2577610&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. OMS. Guidelines on HIV and infant feeding 2010 Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence [Internet]. 2010. Available from: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241599535/en/index.html](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en/index.html)
47. Cames C, Saher A, Ayassou K a, Cournil A, Meda N, Simondon KB. Acceptability and feasibility of infant-feeding options: experiences of HIV-infected mothers in the World Health Organization Kesho Bora mother-to-child transmission prevention (PMTCT) trial in Burkina Faso. *Matern. Child Nutr.* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2013 Nov 6];6(3):253–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929497>
48. Chisenga M, Siame J, Baisley K, Kasonka L, Filteau S. Determinants of infant feeding choices by Zambian mothers: a mixed quantitative and qualitative study. *Matern. Child Nutr.* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Nov 6];7(2):148–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410882>

## 7.2 Recomendaciones sobre diagnóstico de la infección por VIH/Sida

### Pregunta clínica

#### ¿Cuál es el mejor algoritmo de diagnóstico de infección por VIH/Sida en niñas y niños menores a 18 meses de edad?

##### Justificación de la pregunta

La mayor transmisión del VIH en la edad pediátrica se presenta indudablemente a través de la transmisión materno infantil (1). El inicio temprano de tratamiento antirretroviral en niñas y niños con VIH/Sida ha mostrado que puede llegar a reducir la mortalidad hasta en un 75% (2), mientras que si no reciben tratamiento aproximadamente el 52% de los lactantes infectados fallecen antes de completar la edad de 2 años (3, 4).

Identificar las niñas y niños infectados desde temprana edad es crucial para dar inicio al tratamiento oportuno. Sin embargo, en niñas y niños menores a 18 meses de edad la identificación de la infección con lleva a una mayor dificultad que en las niñas y niños mayores, adolescentes y adultos debido a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos contra VIH (5). Por tanto, en los niños menores de 18 meses de edad el diagnóstico de infección por VIH/Sida debe confirmarse siempre con pruebas virológicas entre las que se encuentran la PCR (6)(7)(8). Otras pruebas virales como cultivos virales y la prueba de antígeno p24 no se usan por su bajo rendimiento y complejidad en el procesamiento (9).

Existen estudios que evalúan comparativamente el desempeño diagnóstico del ADN y del ARN viral para la confirmación de VIH/Sida cuando se realizan en diferentes momentos después del nacimiento. Estos estudios han utilizado como estándar de oro las pruebas serológicas realizadas a partir de los 18 meses de vida para confirmación diagnóstica, las cuales se consideran el estándar diagnóstico en adultos y niños a partir de los 18 meses de edad (10)(11)(12)(13).

Las pruebas de detección o cuantificación de ácidos nucleicos del VIH se realizan usualmente en muestras en plasma de sangre anticoagulada con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) o ACD (ácido cítrico/citrato disódico); o en muestras

de sangre seca en papel de filtro (14). Estas últimas han resultado ser un sistema altamente efectivo para el análisis de ácidos nucleicos; tanto para ARN (carga viral), ADN pro-viral como para pruebas genotípicas en infección por VIH, principalmente en casos en los cuales la toma debe realizarse en lugares distantes y ser almacenada y posteriormente transportada hasta el laboratorio que procesará la muestra, o en muestras pediátricas (9) donde el volumen de la muestra es pequeño (14–17). La tabla 4 presenta un comparativo de las características de cada una de estas pruebas (en plasma o en sangre seca). Para la prueba en papel, se emplea papel de filtro Whatman /Schleicher&Shuel 903 o la tarjeta Guthrie en los cuales se colecta la sangre por punción capilar con lanceta de seguridad, bajo las recomendaciones específicas del laboratorio para optimizar el sistema de extracción de ácidos nucleicos para este tipo de muestras (16).

Tabla 4. Comparación de pruebas diagnósticas

	Muestras de Plasma	Muestras de sangre seca
Toma de muestra	Por punción venosa en tubo tapa perla 7ml de sangre total. Centrifugar durante 20 minutos	Por punción capilar el papel de filtro. Llenar los círculos y dejar secar completamente.
Estabilidad	Durante 24-36 horas a temperatura ambiente, luego congelar a -70°C el plasma separado. Muestra con riesgo biológico.	Una vez seca estable a temperatura ambiente durante al menos dos meses y hasta por un año. A 37°C durante 15 días. VIH pierde la infectividad.
Carga viral	Detecta carga viral con rango lineal de 40 a $10 \times 10^6$ Copias de ARN/ml	Detecta carga viral con rango lineal de 4.000 a $10 \times 10^6$ copias de ARN/ml la detección incluye ARN y ADN pro-viral.
Sensibilidad	Menor de 40 copias/ml Detecta ARN	Desde 500- 4.000 copias/ml (dependiendo del sistema) Detecta ARN y ADN pro-viral
Genotipos	Para pruebas genotípicas de resistencia a los antirretrovirales se requieren más de 1.000 copias/ml	Para pruebas genotípicas de resistencia a los antirretrovirales se requieren más de 5.000 copias/ml

Fuente: elaboración propia del GDG.

Resultados mayores o iguales a 5.000 copias/ml han mostrado especificidad del 100% en diferentes momentos desde el nacimiento a los 6 meses de vida, mientras que cargas virales menores a 5.000 copias/ml pueden no ser reproducibles y deben ser repetidas antes de documentar una infección por VIH en un menor de 18 meses de edad (8). Debido a que cargas virales menores a 5.000 copias/ml durante el primer año de vida son muy raras en menores con infección por VIH que no reciben tratamiento antirretroviral, la carga viral debe ser usada como prueba confirmatoria (9).

Los resultados de dichos estudios, así como las consideraciones sobre la utilización de recursos, factibilidad de implementación y aceptabilidad, son el soporte científico y práctico que deben guiar la recomendación en este aspecto.

En Colombia, el porcentaje de transmisión materno infantil para el 2008 fue 5,8% y al cierre del año 2009, la primera medición de control, fue de 4,9%, 2010 fue del 5,3%; con porcentajes diferenciales según la entidad territorial en un rango que oscila entre 1.8% y 25% (18). Se estima que el 30% de los recién nacidos de mujeres que no reciben tratamiento pueden tener infección por VIH/Sida (9) (19).

Las estrategias de diagnóstico temprano son el pivote del abordaje y tratamiento oportuno en la niña o niño expuesto menor de 18 meses de edad, máxime si se conoce que aproximadamente el 30% de los casos las niñas y niños infectados por VIH con recuento de linfocitos T CD4 menor del <10% mueren en los primeros 6 meses de vida y cerca de un 40% de las niñas y niños infectados menores de un año desarrollan Sida en el primer año de vida (20), con una tasa de mortalidad sin tratamiento del 50% a los 2 años (21) (3); tasa que disminuye drásticamente si se ofrece un tratamiento temprano (en los primeros dos años de vida) (2), para lo cual debe hacerse el diagnóstico en forma temprana y adecuada mediante pruebas virológicas para confirmación de la presencia del virus como la Reacción en Cadena de Polimerasa para ADN o carga viral para ARN; o pruebas que incluyan la detección tanto de ARN como de ADN pro-viral como sucede en el papel de filtro donde se logra la detección incluye ARN y ADN pro-viral.

Las guías de manejo en países tanto desarrollados como en desarrollo proponen que en los menores de 18 meses de edad con exposición confirmada al virus del VIH se realicen pruebas repetidas de cuantificación del ADN o ARN viral desde el nacimiento hasta los 4 meses de vida para descartar la presencia del virus (8). La confirmación de la infección por VIH debe estar basada en dos pruebas virológicas a partir de muestras separadas confirmatorias a cualquier edad (8) (9).

La prueba virológica confirmatoria debe ser tomada inmediatamente se tenga conocimiento de una prueba detectable (mayor o igual a 5.000 copias/ml) para iniciar terapia antirretroviral sin demora y sin esperar el reporte de la segunda carga viral.

#### Preguntas PICO derivadas de la pregunta clínica

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños con edad menor a 18 meses de vida, en quienes se ha documentado o se sospecha exposición materna por infección VIH/Sida	PCR ADN	Carga viral ARN	Mortalidad Calidad de vida Neurodesarrollo Reducir morbilidad asociada (infecciones)
Niñas y niños con edad menor a 18 meses de vida, en quienes se ha documentado o se sospecha exposición materna por infección VIH/Sida	Pruebas para descartar la presencia de VIH/Sida (pruebas seriadas negativas a diferentes edades)	No seriadas o únicas	Mortalidad Calidad de vida Neurodesarrollo Reducir morbilidad asociada (infecciones)

Fuente: elaboración propia del GDG.

#### Identificación de la evidencia

A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía, se identificó que la guía desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (WHO en el año 2013) (6), respondía esta pregunta. Sin embargo, no fue posible obtener las tablas de evidencia que respaldaban la recomendación en dicha guía, por lo que se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de una nueva búsqueda actualizada de la evidencia, que se realizó hasta agosto de 2013, siguiendo el protocolo que se describe a continuación.

### Protocolo de revisión de la literatura

<p><b>Búsqueda</b></p>	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que evaluaran el rendimiento operativo de las pruebas de ADN y ARN en menores de 18 meses expuestos a VIH/Sida a diferentes edades.</p> <p>A partir de la revisión sistemática realizada en la guía de WHO en el año 2010, en Junio de 2013 se condujo una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: <i>Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, HealthTechnologyAssessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health.</i></p>
<p><b>Criterios de selección de los estudios</b></p>	<p><b>Inclusión:</b></p> <p>Población: menores de 18 meses de edad expuestos a VIH/Sida.</p> <p>Prueba índice: virológicas (ADN muestra líquida o seca, ARN muestra líquida seca)</p> <p>Prueba referente: cultivos virales, serología reactiva (positiva) después de 18 meses, muerte debida a Sida.</p> <p>Desenlaces: sensibilidad y especificidad</p> <p>Idioma: no restricción.</p> <p>Tipos de estudio: RSL, ECAs, estudios transversales y estudios de concordancia.</p> <p><b>Exclusión:</b></p> <p>Estudios que no evaluaran pruebas virológicas</p> <p>Estudios que no cumplieran con usar un patrón de oro idóneo</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Estrategia de búsqueda y resultados de la revisión

<p><b>Base de Datos</b></p>	<p>Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health (METABUSCADOR OVID)</p>
<p><b>Estrategia de búsqueda (términos)</b></p>	<p>VIH (HIV Infections or HIV).de. OR (HIV or HIV-1 or HIV-2 or HIV1 or HIV2 or HIV infect\$ or human immunodeficiency virus or human immunodeficiency virus or human immuno-deficiency virus or human immune-deficiency virus or (human immun\$ and deficiency virus) or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immuno-deficiency syndrome or acquired immune-deficiency syndrome or (acquired immun\$ and deficiency syndrome)).tw.</p>

Estrategia de búsqueda (términos)	<p><b>Antirretrovirales</b> (Antiretroviral Therapy Highly Active or Anti-Retroviral Agents).de. OR ((anti and hiv) or antirretroviral\$ or (anti and retroviral\$) or HAART or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immuno-deficiency) or (anti and acquired immune-deficiency) or (anti and acquired immun\$ and deficiency)).tw. OR (lamivudine or 3TC or CIPLABUDINA or INHAHIR or zidovudine or AZT or AVIRAL or RETROVIR or CIPLADUOVIR or COMVIVIR or VIRDUAL or Lopinavir or LPV or KALETRA or nevirapine or NVP or CIPLANEVIMUNE or NIVERIN or VIRAMUNE or VIRAVIR or CIPLATRIOMUNE or abacavir or ABC or ABAMUNE or ABAVAN or ZIAGEN or TRIZIVIR or KIVEXA or LAMCAVIR or Efavirenz or EFV or CIPLAEFAVIR or STOCRIN or VIRZEN or didanosine or DDI or VIDEX or tenofovir or TDF or TRUVADA or VIREAD or EMTRICITABINE or FTC or ATRIPLA or etravirine or ETR or INTELENCE or atazanavir or ATZ or REYETAZ or fosamprenavir or FPV or TELZIR or darunavir or DRV or PREZISTA or raltegravir or ISENTRESS or enfuvirtide or FUZEON or T20 or maraviroc or CELSENTRI).tw.</p> <p><b>Genotipo</b> Genotype[Mesh]</p> <p><b>Revisiones sistemáticas</b> (meta or synthesis or literature or published or extraction or search or MEDLINE or selection or sources or trials or review or articles or reviewed or English or language).ab. OR (randomized or trials or controlled).hw. OR (meta-analysis or review).pt.</p> <p><b>Estudios clínicos</b> (randomized controlled trial or controlled clinical trial or clinical trial).pt. OR (randomized controlled trials or random allocation or double-blind method or single-blind method or placebos or research design or comparative study or evaluation studies or follow-up studies or prospective studies).de. OR (((clinical trial or (singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$)) and (mask\$ or blind\$)) or placebo\$ or random\$ or control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw.</p>
Tipo de artículo y límites	<p>Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios trasversales, estudios observacionales.</p> <p>*Limite a menores de 24 meses (infant.de. NOT (child OR adolescent).de.</p> <p>*Eliminar duplicados (removeduplicates)</p>
Período buscado	<p>Revisiones sistemáticas: sin límite hasta junio 2013. Otros estudios desde enero de 2009 a julio 2013.</p>
Resultados	<p>Revisiones sistemáticas: 96 referencias Estudios observacionales: 92 referencias</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Resultados de la búsqueda

<b>Selección de estudios</b>	Se preseleccionaron 60 artículos de los cuales se seleccionaron 23 referencias para apreciar. De los 23 artículos apreciados se incluyeron 8 para la elaboración de la recomendación. Se excluyeron referencias por: a) deficiencias metodológicas (10, 22, 23); b) porque no eran pruebas virológicas (11, 24 – 27); c) estaban incluidos en la revisión sistemática seleccionada (12, 13, 28, 29); d) no comparaban 2 pruebas diferentes (30), e) porque no presentan información a las 6 semanas (31). El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada “+” o “++” de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica para estudios de precisión diagnóstica QUADAS-2.	
<b>Estudios incluidos</b>	WHO - 2010 (9) Sivapalasingam - 2012 (32) Maritz - 2012 (33) Burgard - 2012 (34)	Lilian - 2010 (4) Zhang - 2008 (35) Ngo-Giang-Huong - 2008 (36) Jacob - 2008 (37)
<b>Estudios excluidos</b>	Owens - 1996 (38) Wittawatmongkol - 2010 (24) Mwapasa - 2010 (25) Navaneethapandian - 2012 (26) Peltier - 2009 (11) Inwani - 2009 (27) Chohan - 2011 (12)	Stevens - 2009 (13) Leelawiwat - 2009 (28) Kerr 2009 - (29) Garcia-Prats - 2012 (22) Iloff - 2008 (10) Walter - 2009 (23) Feucht - 2012(30)

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Resumen de hallazgos

- Evidencia sobre pruebas de cuantificación del ADN versus del ARN viral.

Se identificaron dos revisiones sistemáticas de literatura (RSL) que cumplieron los criterios de elegibilidad, se escogió la más actual que presentó mejor calidad metodológica (9). Esta se actualizó mediante la búsqueda de estudios que cumplieran los mismos criterios de selección incluidos en la RSL y que hubiesen sido publicados desde la fecha final de búsqueda reportada por los autores hasta 2013. Finalmente se actualizaron los metanálisis con base en un total de 14 estudios (7 incluidos en la RSL y 7 identificados como publicados posteriormente).

Los autores de la RSL escogieron como momento óptimo para la toma de estas pruebas el momento de finalización del esquema de profilaxis neonatal,

que es alrededor de las 6 semanas de vida (4,32–39). Los resultados de la síntesis de estos estudios muestran que no hay diferencias en el comportamiento de las pruebas de ADN o ARN, tanto en muestras líquidas como secas cuando son realizadas a las 6 semanas de vida en niños expuestos que reciban o no profilaxis (Anexo 15.1)

- Evidencia para la realización de pruebas virológicas seriadas negativas a diferentes edades versus no seriadas.

Los estudios individuales incluidos en la RSL, así como los estudios posteriores reportaban el comportamiento de las pruebas cuando son tomadas en diferentes momentos de la vida de la niña o niño definido como expuesto. Esta evidencia se resumió para determinar cuál (es) es el mejor momento para tomar las pruebas según su desempeño diagnóstico (Anexo 15.2. Tablas 2 y 4). Los resultados muestran que ambas pruebas mantienen una alta especificidad en cualquier momento del tiempo durante el primer año de vida (al nacer, entre 1-2 meses, entre 3-4 meses, entre 4-8 meses y a los 12 meses) por tanto la tasa de verdaderos negativos es alta. Sin embargo, el comportamiento de las pruebas en cuanto a su sensibilidad sí varía según el momento en que se tomen; la tasa de falsos positivos al nacimiento es muy alta con ambas pruebas y va disminuyendo progresivamente con la edad, su mejor tasa se obtiene entre los 2 y 4 meses de edad (4,32–39). Si bien el comportamiento de estas pruebas es muy similar, ante una prevalencia de enfermedad del 30% (estimada en recién nacidos de madres que no reciben tratamiento), la cuantificación del ARN viral muestra menores tasas de falsos negativos y tasas de falsos positivos casi cercanas a cero en casi todos los momentos en que fue evaluada, por lo que podría decirse que su uso puede ser preferible al del ADN, sin que estas diferencias puedan ser realmente relevantes clínicamente.

Con base en esta información se realizó una simulación de los resultados que se obtendrían al realizar pruebas seriadas (Anexo 15.2-Tablas 5 y 6). Se observa que al iniciar las pruebas en el recién nacido y repetirlas durante el segundo y cuarto mes en los niños que presentan una prueba negativa (tres pruebas seriadas), se obtienen resultados muy similares que cuando se inician las pruebas en el primer o segundo mes y se repiten en el cuarto mes en las niñas y niños que obtienen un resultado negativo (dos pruebas seriadas). En este caso, el escenario de tres pruebas seriadas mostró aumentar la tasa de falsos positivos.

### Calidad del conjunto de la evidencia

La evidencia, de acuerdo con los perfiles GRADE, es de ALTA CALIDAD para las tasas de verdaderos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos, dado que la evidencia soporta un efecto benéfico del inicio temprano del tratamiento sobre la mortalidad, como primer desenlace crítico; y sobre morbilidad (tiempo libre de Sida) (40). La evidencia para las tasas de falsos positivos es de MODERADA CALIDAD o que no hay evidencia directa del efecto de la toxicidad del tratamiento en no infectados sobre los desenlaces de interés (mortalidad, calidad de vida, neurodesarrollo y morbilidad asociada) (Anexo 15.2 Tablas 1 y 3).

### Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión

Los resultados de la síntesis de estos estudios muestran que no hay diferencias en el comportamiento de las pruebas de ADN o ARN, tanto en muestras líquidas como secas cuando son realizadas alrededor de las 6 semanas de vida en niñas y niños expuestos que hayan o no recibido profilaxis (4,32–39) (Anexo 15.2). Por tanto se podría recomendar la realización de cualquiera de estas pruebas ante la sospecha de exposición o transmisión materna.

Respecto al momento más adecuado para comenzar la realización de pruebas diagnósticas con el objeto de descartar la presencia de infección en las niñas y niños menores de 18 meses de edad, desde el punto de vista de rendimiento de la prueba, se observó que al iniciar estas pruebas en el recién nacido y repetirlas durante el segundo y cuarto mes de vida en las niñas y niños que muestran un resultado negativo en la prueba (tres pruebas seriadas), se obtienen resultados muy similares que cuando se inician las pruebas en el primer o segundo mes de vida y se repiten en el cuarto mes de vida en los niños que muestran un resultado negativo en la prueba (dos pruebas seriadas) (4,32–39). De acuerdo con esto, la opción de realizar dos pruebas seriadas iniciando el estudio al mes o dos de vida pareciera ser la más adecuada dado que con ella se evita el realizar una tercera prueba, lo que podría conllevar a menor consumo de recursos y menor costo de atención.

Esta misma estrategia ha sido adoptada en otros países en desarrollo, como Colombia, los cuales han incluido en sus guías de manejo la recomendación de realizar pruebas repetidas de cuantificación del ADN o ARN viral al mes de nacimiento y a los 4 meses de vida para descartar la presencia del virus en los menores de 18 meses de edad con exposición confirmada al virus (8) (41).

### Consideración de beneficios y riesgos

De acuerdo con la evidencia encontrada, el balance de efectos deseables e indeseables se realizó teniendo como supuesto que la niña o el niño diagnosticado con VIH recibe tratamiento adecuado.

*Resultado verdadero positivo:* es un desenlace crítico. La mortalidad se reduce un 75% en una niña o niño tratado (40), y según criterio de expertos tiene un impacto importante en la calidad de vida. Según criterio de los expertos, el tratamiento también tiene un impacto importante en la calidad de vida y neurodesarrollo.

*Resultado verdadero negativo:* es un desenlace importante. No se encontró evidencia proveniente de la investigación. En el criterio de expertos clínicos, la niña o niño no recibiría un tratamiento no requerido, por lo cual no estaría expuesto a eventos adversos relacionados con el tratamiento, lo cual impactaría positivamente en la calidad de vida, sin embargo, esto no implica un impacto en mortalidad o neurodesarrollo.

*Resultado falso positivo:* es un desenlace importante. No se encontró evidencia proveniente de la investigación. El tratamiento no requerido en una niña o niño, según los expertos clínicos, tiene efecto en la calidad de vida de él y su familia. Sin embargo, los eventos adversos por la terapia ocurren a largo plazo y según el criterio de expertos, esto no modifica el riesgo de mortalidad o secuelas en el neurodesarrollo.

*Resultado falso negativo:* es un desenlace crítico. La mortalidad y morbilidad asociada aumenta significativamente en una niña o niño no tratado (40). Según los expertos, el no tratar a una niña o niño con VIH/Sida también impacta negativamente la calidad de vida, aumentando las secuelas en el neurodesarrollo.

### Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Se identificó un estudio realizado en adultos (42) en el cual se utilizó la metodología de grupos focales en 30 pacientes con infección por VIH y se realizaron encuestas en 31 pacientes adicionales, para conocer sus preferencias en cuanto a tratamientos antirretrovirales. Este estudio mostró que la mayoría de los pacientes prefieren tener que tolerar efectos adversos y otros inconvenientes relacionados con el tratamiento a favor de recibir una terapia potente.

De acuerdo a los representantes de los pacientes que participaron en el proceso, la opción de iniciar tempranamente el tratamiento es preferible, a pesar de los posibles eventos adversos, los cuales pueden ser tolerados y probablemente no serían tan graves como las consecuencias de que no iniciar el tratamiento, implican que el paciente desarrolle complicaciones relacionadas rápidamente o muera antes de los dos años de vida.

### Implicaciones sobre los recursos

Se identificaron dos estudios de evaluación económica conducidos en los Estados Unidos de América, con el fin de evaluar la costo-efectividad de las diferentes estrategias de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en lactantes. No se encontraron estudios que evaluaran comparativamente la costo-efectividad de las pruebas de ADN-PCR vs ARN.

El estudio más relevante fue realizado en 2009 desde la perspectiva del pagador de salud (17). Evaluó los costos y resultados obtenidos con 4 estrategias para descartar la presencia de infección en las niñas o niños nacidos de madres con infección por VIH/Sida. Las estrategias evaluadas fueron: 3 ADN-PCR (al nacimiento, al mes y a los 4 meses de edad); 3 ADN-PCR+ELISA a 18 meses de edad; 4ADN-PCR (al nacimiento, 2 semanas, 6 semanas y 4 meses de edad); 4ADN-PCR+ELISA a 18 meses de edad. Los costos fueron medidos en dólares americanos del año 2000 y el horizonte de tiempo fue de 18 meses. Los resultados mostraron que después de evaluar el impacto de la incertidumbre en el modelo, la adición de pruebas rápidas después del serial de pruebas ADN-PCR es innecesarias especialmente en poblaciones con bajas tasas de transmisión materno infantil. La adición de pruebas se vuelve más costo efectiva cuando las tasas de transmisión aumentan y por tanto pueden ser justificadas en niñas y niños con mayor riesgo de infección.

Dada la similitud en el desempeño de las pruebas ADN y ARN para identificar casos de niñas y niños menores de 18 meses de edad infectados, es muy posible que la diferencia en costos entre estas alternativas esté dada únicamente por costo de realización de la prueba. La decisión sobre recomendar una u otra para el país debe considerar los costos de realización, los costos asociados a la toma, conservación y envío de muestras así como los costos de su procesamiento en cuanto a infraestructura requerida y capacitación del personal.

De acuerdo con el ejercicio presentado en el (Anexo 15.2-Tablas 5 y 6), se observa que, dada la baja sensibilidad de las pruebas en el recién nacido, así como en el

primero y segundo mes de vida, no hay beneficio adicional de realizar estas pruebas desde el nacimiento en comparación con realizarlas al final del segundo mes seguida de una prueba confirmatoria a los 4 meses de vida para los que resulten negativos en la anterior. Esta información puede tener un importante impacto en los costos de atención.

Según los expertos en este tipo de pruebas diagnósticas, en el país se dispone de la PCR en tiempo real que permite detectar ADN, ARN ó ADN y ARN, todas tienen el mismo rendimiento diagnóstico. En relación con los costos, se ha visto que las tarifas han venido en descenso y que el costo de las pruebas actualmente es similar, bien sea ADN ó ARN. La prueba en papel de filtro no está implementada en todo el país, probablemente por desconocimiento, sin embargo, se prevé que su costo final sea equivalente a realizarla en plasma. Sólo se requiere sumar los costos asociados al transporte por envío de insumos y recolección de las muestras en lugares remotos. En relación con la logística del envío de las pruebas a laboratorios de referencia para su procesamiento, las muestras pueden ser embaladas siguiendo los lineamientos definidos y conocidos por laboratorios certificados para el correcto embalaje. Por lo tanto, el transporte de las muestras es factible y el control de calidad de estas es el mismo que requiere cada laboratorio para su certificación, habilitación y acreditación. Por otro lado, el volumen de muestras a procesar y las condiciones de entrega de resultados pueden modificar las tarifas.

### Recomendaciones

En niñas y niños con edad menor a 18 meses, en quienes se ha documentado o se sospecha exposición materna por infección VIH/Sida, se recomienda:

#### RECOMENDACIÓN 6

---

Realizar pruebas de tecnología molecular (detección de ácidos nucleicos o carga viral), en sangre total o plasma, sea la muestra en tubo o papel de filtro.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** *FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)*

---

Se consideran los siguientes grupos de pacientes sobre los cuales emitir una recomendación específica:

En niñas o niños expuestos a VIH/Sida desde el nacimiento, se recomienda: (ver algoritmo figura 1)

#### RECOMENDACIÓN 7

---

Realizar una prueba de tecnología molecular a las 4 semanas de vida (1 mes de edad) y si es no detectable menor de <50 copias/ml), repetirla nuevamente a los 4 meses de edad.

---

#### RECOMENDACIÓN 8

---

En caso de que la prueba sea detectable mayor o igual a  $\geq 5.000$  copias/ml, se recomienda realizar una segunda prueba de tecnología molecular confirmatoria inmediatamente.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)

---

En niñas y niños menores de 18 meses de edad con criterios clínicos de VIH, sin conocimiento del estado serológico de la madre, se recomienda: (ver algoritmo figura 2)

#### RECOMENDACIÓN 9

---

Hacer una tamización con un inmunoensayo convencional para VIH-1 y VIH-2 (v.g. ELISA) o prueba rápida para VIH.

---

#### RECOMENDACIÓN 10

---

Ante un resultado reactivo en un inmunoensayo convencional para VIH-1 y VIH-2 (v.g. ELISA) o prueba rápida, se sugiere la confirmación diagnóstica con una prueba de carga viral.

---

### RECOMENDACIÓN 11

---

Ante un resultado no reactivo en un inmunoensayo convencional para VIH-1 y VIH-2 (v.g. ELISA) o prueba rápida, si persiste alta sospecha clínica, se sugiere realizar carga viral.

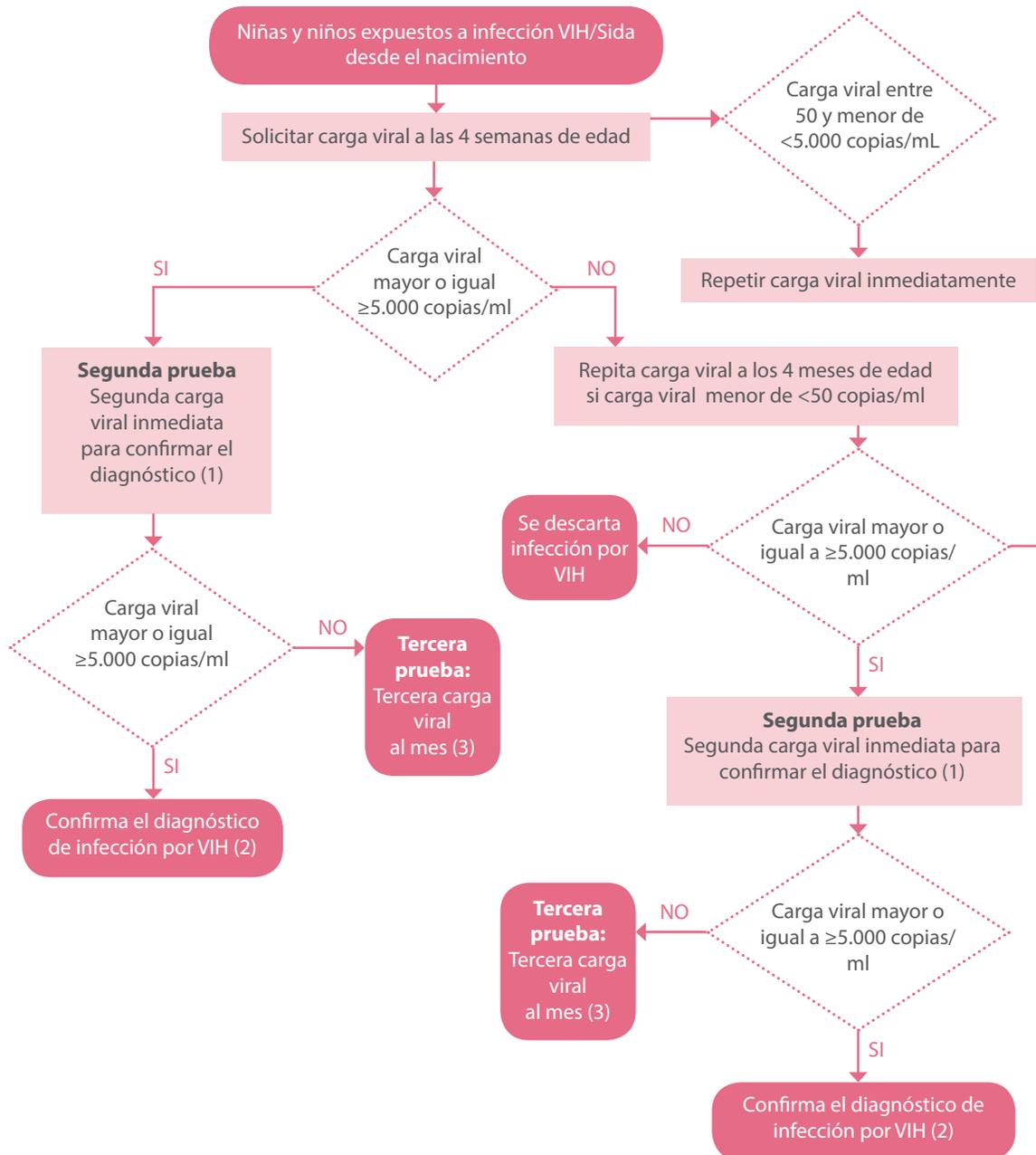
**Fuerza y dirección de la recomendación:** *FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte la recomendación-Consenso del GDG)*

---

#### Puntos de buena práctica clínica

Se considera una mala práctica tomar pruebas de carga viral en recién nacidos a quienes se les ha documentado exposición materna o se sospecha infección por VIH/Sida desde el nacimiento o antes de las 4 semanas de vida porque el rendimiento operativo de estas pruebas en las primeras 4 semanas de vida es pobre (4,32–39).

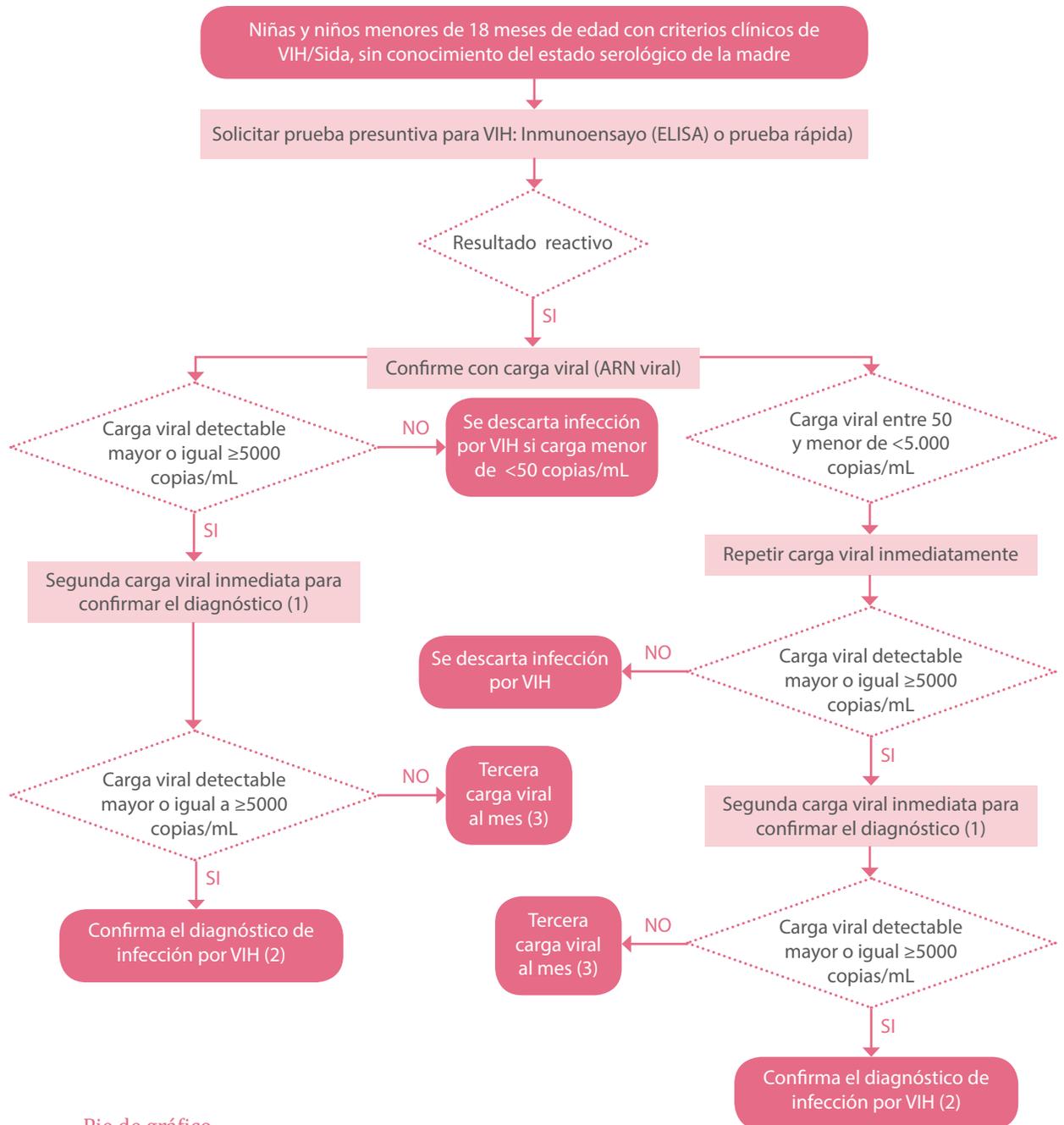
Figura 1. Algoritmo diagnóstico en niñas y niños menores de 18 meses de edad expuestos a infección VIH/Sida desde el nacimiento\*



**Pie de gráfico**

- \* Expuesto: hija o hijo de una mujer con infección por VIH o prueba rápida materna reactiva (positiva) en el parto.
- 1. Resultado positivo para Infección por VIH, notificar al Savigila. Intervención: iniciar tratamiento anti-retroviral sin esperar reporte de segunda carga viral y remitir el paciente para manejo con médico infectólogo o médico experto al programa de atención integral.
- 2. Resultado confirmado positivo para infección VIH. Intervención: brindar asesoría y remitir el paciente para manejo con médico infectólogo o médico experto al programa de atención integral.
- 3. Dada la baja frecuencia con que se presenta esta situación requiere remisión a médico infectólogo o médico experto.

Figura 2. Algoritmo en niñas y niños menores de 18 meses de edad con criterios clínicos de VIH/Sida, sin conocimiento de estado serológico de la madre con referencia a infección por VIH



**Pie de gráfico**

1. Resultado positivo para Infección por VIH, notificar al Sivigila. Intervención: iniciar tratamiento anti-retroviral sin esperar reporte de segunda carga viral y remitir el paciente para manejo con médico infectólogo o médico experto al programa de atención integral de VIH.
2. Resultado confirmado positivo para infección VIH, notificar al Sivigila. Intervención: brindar asesoría y remitir el paciente para manejo con médico infectólogo o médico experto al programa de atención integral de VIH.
3. Dada la baja frecuencia con que se presenta esta situación requiere remisión a médico infectólogo o médico experto en VIH.

### Implementación de la guía: Barreras y facilitadores

Se requiere disponibilidad de insumos, como papel de filtro (el cual asegura estabilidad y bioseguridad), la infraestructura para el envío y contraenvío de las muestras en todo el territorio nacional. Adicionalmente, es necesario considerar el entrenamiento al personal en centros de atención primaria.

Se sugiere que la estrategia de eliminación de la transmisión materno infantil del VIH se difunda en forma similar al Programa Ampliado de Inmunización (PAI), para garantizar la disponibilidad de los insumos en todo el territorio nacional; teniendo en cuenta que el programa de vacunación mantiene coberturas superiores al 90% en el país y garantiza su disponibilidad en un período crítico, disminuyendo la brechas de inequidad al asegurar su accesibilidad y oportuna respuesta para iniciar tratamiento antirretroviral en caso de ser necesario e impactando de esta manera el indicador de transmisión materno infantil del VIH.

### Barreras de contexto

La cobertura de partos institucionalizados en Colombia es diferente en algunos departamentos, con la participación importante de parteras, grupos de trabajo que no tienen entrenamiento en la atención y que desconocen actividades de prevención que pueden proveer a las gestantes, aumenta el riesgo de transmisión materno infantil.

### Barreras del sistema de salud

- Dificultades de acceso a los servicios de salud, los cuales se encuentran concentrados en las cabeceras municipales.
- Dificultades en la disponibilidad de materiales para realizar las pruebas diagnósticas (tubo o papel de filtro) y el transporte efectivo de las pruebas al sitio donde serán analizadas, así como su contra referencia. Periodo de tiempo crítico que puede retrasar el inicio del tratamiento del paciente. En las regiones aisladas se recomienda el papel de filtro ya que la muestra tiene mayor estabilidad.
- Condiciones sanitarias de bioseguridad y de control de calidad necesarias para la toma y transporte de muestras.
- Recursos humanos calificados y estables para evitar la rotación de personal, de tal forma que se garantice personal entrenado apto para dispensar atención, tanto a nivel hospitalario como comunitario, que permita realizar

las intervenciones propuestas para: médicos, enfermeras, psicólogas, trabajadores sociales y comunitarios, bacteriólogos y nutricionistas.

- Falta de integración de los servicios de atención primaria y materno infantiles, lo que entorpece el seguimiento de las niñas y niños nacidos de madres con infección por VIH.

### Indicadores propuestos

Como indicador de adherencia a la guía se sugiere monitorizar el porcentaje de transmisión materno infantil del VIH (número de niñas y niños menores de dos años infectados con VIH por vía materno infantil en el periodo a medir/ Total de niñas y niños expuestos al VIH en el periodo a medir) como un índice de cumplimiento de los diferentes momentos contemplados en la estrategia de prevención de la transmisión materno infantil del VIH, además de indicadores de desenlace clínico como son:

- (Número de recién nacidos de madres con VIH o sospecha de infección por VIH a quienes se les realizó pruebas de tecnología molecular en sangre total o plasma (en tubo o papel de filtro)/ Número de recién nacidos de madres con VIH o sospecha de VIH) x100
- (Número de recién nacidos de madres con infección por VIH o sospecha de infección por VIH a quienes se les realizó cuantificación viral por PCR al mes y a los 4 meses de vida/ Número de recién nacidos de madres con infección por VIH o sospecha de infección por VIH) x100

### Referencias

1. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the . 2012;235. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
2. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed (2013).

3. Boyle DS, Lehman DA, Lillis L, Peterson D, Singhal M, Armes N, et al. Rapid detection of HIV-1 proviral DNA for early infant diagnosis using recombinase polymerase amplification. *MBio* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Jul 30];4(2):1–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3622927&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Lilian RR, Bhowan K, Sherman GG. Early diagnosis of human immunodeficiency virus-1 infection in infants with the NucliSens EasyQ assay on dried blood spots. *J Clin Virol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010 May [cited 2013 Jun 6];48(1):40–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20211580>
5. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Internet]. 2012 [cited 2013 Jun 11]. p. 333. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on
6. WHO, editor. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. *Journal of the International AIDS Society*. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2013 Aug 22]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>
7. Health ND of, Africa S. Guidelines for the Management of HIV in Children National Department of Health South Africa. 2010;87.
8. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Internet]. 2012 [cited 2013 Jun 11]. p. 333. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on
9. World Health Organization, editor. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. Geneva; 2010.
10. Iliff P, Ntozini R, Nathoo K, Piwoz E, Moulton L, Humphrey J. Making a working clinical diagnosis of HIV infection in infants in Zimbabwe. *Trop Med Int Health*. 2008 Dec;13(12):1459–69.
11. Peltier CA, Omes C, Ndimubanzi PC, Ndayisaba GF, Stulac S, Arendt V, et al. Validation of 2006 WHO prediction scores for true HIV infection in children less than 18 months with a positive serological HIV test. *PLoS One*. 2009 Jan;4(4):e5312.
12. Chohan BH, Emery S, Wamalwa D, Johnston G, Majiwa M, Ng'ayo M, et al. Evaluation of a single round polymerase chain reaction assay using dried blood spots for diagnosis of HIV-1 infection in infants in an African setting. *BMC Pediatr*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;11(1):18.

13. Stevens WS, Noble L, Berrie L, Sarang S, Scott LE. Ultra-high-throughput, automated nucleic acid detection of human immunodeficiency virus (HIV) for infant infection diagnosis using the Gen-Probe Aptima HIV-1 screening assay. *J Clin Microbiol*. 2009 Aug;47(8):2465–9.
14. Ayele W, Schuurman R, Messele T, Dorigo-Zetsma W, Mengistu Y, Goudsmit J, et al. Use of dried spots of whole blood, plasma, and mother's milk collected on filter paper for measurement of human immunodeficiency virus type 1 burden. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Oct 30];45(3):891–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1829137&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Bertagnolio S, Soto-Ramirez L, Pilon R, Rodriguez R, Viveros M, Fuentes L, et al. HIV-1 drug resistance surveillance using dried whole blood spots. *Antivir Ther* [Internet]. 2007 Jan;12(1):107–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17503754>
16. Brambilla D, Jennings C, Aldrovandi G, Co-meau AM, Cassol SA, Jackson JB, et al. Multicenter Evaluation of Use of Dried Blood and Plasma Spot Specimens in Quantitative Assays for Human Immunodeficiency Virus RNA: Measurement, Precision, and RNA Stability Multicenter Evaluation of Use of Dried Blood and Plasma Spot Specimens in Quan. *J Clin Microbiol*. 2003;41(5):1888–98.
17. Monleau M, Montavon C, Laurent C, Segondy M, Montes B, Delaporte E, et al. Evaluation of different RNA extraction methods and storage conditions of dried plasma or blood spots for human immunodeficiency virus type 1 RNA quantification and PCR amplification for drug resistance testing. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Oct 30];47(4):1107–18. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2668360&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. UNICEF - Colombia - Estadísticas [Internet]. [cited 2013 Jul 30]. Available from: [http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/colombia\\_statistics.html#102](http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/colombia_statistics.html#102)
19. WHO. HIV / AIDS Programme WHO RECOMMENDATIONS ON THE DIAGNOSIS OF HIV INFECTION IN INFANTS. *who Publ*. 2010;64.
20. Espa C, Pediatría VIH, Espa S, Pediatría I. Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. 2012;164.
21. Lilian RR, Kalk E, Technau K-G, Sherman GG. Birth Diagnosis of HIV Infection on Infants to Reduce Infant Mortality and Monitor for Elimination of Mother-to-Child Transmission. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 Apr 9 [cited 2013 Jul 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574775>

22. Garcia-Prats AJ, Draper HR, Sanders JE, Agrawal AK, Mohapi EQ, Schutze GE. False-negative post-18-month confirmatory HIV tests in HIV DNA PCR-positive children: a retrospective analysis. *AIDS*. 2012 Sep;26(15):1927–34.
23. Walter J, Kuhn L, Semrau K, Decker DW, Sinkala M, Kankasa C, et al. Detection of low levels of human immunodeficiency virus (HIV) may be critical for early diagnosis of pediatric HIV infection by use of dried blood spots. *J Clin Microbiol*. 2009 Sep;47(9):2989–91.
24. Wittawatmongkol O, Vanprapar N, Chearskul P, Phongsamart W, Prasitsuebsai W, Sutthent R, et al. Boosted p24 antigen assay for early diagnosis of perinatal HIV infection. *J Med Assoc Thai*. 2010 Mar;93(2):187–90.
25. Mwapasa V, Cachafeiro A, Makuta Y, Beckstead DJ, Pennell ML, Chilima B, et al. Using a simplified human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen assay to diagnose pediatric HIV-infection in Malawi. *J Clin Virol*. 2010 Dec;49(4):299–302.
26. Navaneethapandian PGD, Karunaianantham R, Subramanyan S, Chinnayan P, Chandrasekaran P, Swaminathan S. CD4+ T-lymphocyte count/CD8+ T-lymphocyte count ratio: surrogate for HIV infection in infants? *J Trop Pediatr*. 2012 Oct;58(5):394–7.
27. Inwani I, Mbori-Ngacha D, Nduati R, Obimbo E, Wamalwa D, John-Stewart G, et al. Performance of clinical algorithms for HIV-1 diagnosis and antiretroviral initiation among HIV-1-exposed children aged less than 18 months in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Apr;50(5):492–8.
28. Leelawiwat W, Young NL, Chaowanachan T, Ou CY, Culnane M, Vanprapa N, et al. Dried blood spots for the diagnosis and quantitation of HIV-1: stability studies and evaluation of sensitivity and specificity for the diagnosis of infant HIV-1 infection in Thailand. *J Virol Methods*. 2009 Feb;155(2):109–17.
29. Kerr RJS, Player G, Fiscus S a, Nelson J a E. Qualitative human immunodeficiency virus RNA analysis of dried blood spots for diagnosis of infections in infants. *J Clin Microbiol*. 2009 Jan;47(1):220–2.
30. Feucht UD, Forsyth B, Kruger M. False-positive HIV DNA PCR testing of infants: implications in a changing epidemic. *S Afr Med J*. 2012 Mar;102(3 Pt 1):149–52.
31. Lilian RR, Kalk E, Bhowan K, Berrie L, Carmona S, Technau K, et al. Early diagnosis of in utero and intrapartum HIV infection in infants prior to 6 weeks of age. *J Clin Microbiol*. 2012 Jul;50(7):2373–7.

32. Sivapalasingam S, Ahmed A, Mendillo M, Holzman R, Marshed F, Mwamzuka M, et al. Early detection of HIV infection among Kenyan infants using a reverse transcriptase activity assay. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Jul 6];31(7):732–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3405543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Maritz J, Preiser W, van Zyl GU. Establishing diagnostic cut-off criteria for the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Qualitative test through validation against the Amplicor DNA test v1.5 for infant diagnosis using dried blood spots. *J Clin Virol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Feb [cited 2013 May 23];53(2):106–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196872>
34. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon M-C, Ciraru-Vigneron N, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Jul 6];160(1):60–6.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868029>
35. Zhang Q, Wang L, Jiang Y, Fang L, Pan P, Gong S, et al. Early infant human immunodeficiency virus type 1 detection suitable for resource-limited settings with multiple circulating subtypes by use of nested three-monoplex DNA PCR and dried blood spots. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2013 May 23];46(2):721–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2238144&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Ngo-Giang-Huong N, Khamduang W, Leurent B, Collins I, Nantasen I, Leechanchai P, et al. Early HIV-1 diagnosis using in-house real-time PCR amplification on dried blood spots for infants in remote and resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2008 Dec 15 [cited 2013 Jul 28];49(5):465–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3111749&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Jacob SM, Anitha D, Vishwanath R, Parameshwari S, Samuel NM. The use of dried blood spots on filter paper for the diagnosis of HIV-1 in infants born to HIV seropositive women. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2008 [cited 2013 Jul 28];26(1):71–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227604>

38. Owens DK, Holodniy M, McDonald TW, Scott J, Sonnad S. A meta-analytic evaluation of the polymerase chain reaction for the diagnosis of HIV infection in infants. *JAMA* [Internet]. 1996 May 1;275(17):1342–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614121>
39. who, editor. Summary of findings and quality of evidence evaluation for the use of virological testing. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. Geneva: WHO; 2010. p. 1–27.
40. Penazzato M, Prendergast A, Tierney J, Cotton M, Gibb D. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan;7:CD004772.
41. Puthanakit T, Tangsathapornpong A, Ananworanich J, Wongsawat J. Thai national guidelines for the use of antiretroviral therapy in pediatric HIV infection 2010. *Asian Biomed* [Internet]. 2010 [cited 2014 Feb 14];4(4):505–13. Available from: [http://www.aidstar-one.com/sites/default/files/Thailand\\_pediatic\\_guidelines\\_2010.pdf](http://www.aidstar-one.com/sites/default/files/Thailand_pediatic_guidelines_2010.pdf)
42. Miller LG, Huffman HB, Weidmer B a, Hays RD. Patient preferences regarding antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2002 Sep;13(9):593–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375611>

## Pregunta clínica

### **¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de los 18 meses de edad en quienes se sospecha infección por VIH?**

#### Justificación de la pregunta

Identificar las niñas y niños infectados desde temprana edad es crucial para dar inicio al tratamiento antirretroviral oportuno, máxime que se dispone de datos que sugieren que la progresión de la enfermedad es más rápida en los niños entre 1 y 5 años de edad siendo más notoria en los menores de 2 años de edad cuando se compara con aquellas niñas y niños mayores a 5 años de edad. Aunque la mayoría de casos de infección VIH/Sida en la edad pediátrica se atribuyen a transmisión materno infantil, también se evidencia transmisión por otras rutas como abuso sexual, transfusiones, pre-masticación de alimentos por parte de la madre infectada, o exposición accidental a elementos corto-punzantes y otros comportamientos de riesgo en niñas y niños mayores.

La falla en acceso a diagnóstico adecuado es una de las razones por la que la cobertura para el tratamiento antirretroviral en niñas y niños es menor que en adultos. A nivel global, se reportan para 2012, una cobertura del 34% en menores de 15 años de edad, lo cual representa la mitad de la cobertura calculada para adultos para el mismo año de 64%. Por otra parte, las crisis humanitarias, los desplazamientos forzados se convierten en barreras de acceso al diagnóstico y por ende al tratamiento oportuno en VIH, siendo las niñas, niños y adolescentes entre 10 y 19 años, el grupo de edad más afectado y en el cual han aumentado las muertes por Sida entre el año 2001 y 2012.

En países de medianos y bajos ingresos se sabe que debido a las barreras en el acceso aun diagnóstico adecuado, una de cuatro personas que inician tratamiento antirretroviral están en estadios avanzados, lo que refleja un diagnóstico tardío y por tanto un alto riesgo de morir o presentar enfermedades marcadoras de Sida. El diagnóstico en las niñas y niños a partir de los 18 meses de edad, se comporta en forma similar a los adultos dado que la inmunidad pasiva ya no interfiere con las pruebas de tamización .

Con la disponibilidad de nuevas pruebas de cuarta generación que incorporan la detección del antígeno p24, además de los anticuerpos totales, ha aumentado

la sensibilidad para el diagnóstico de la infección aguda durante el periodo de ventana inmunológica. Se ha documentado que el inmunoensayo de cuarta generación puede establecer infección por VIH en más del 80% de las personas que tienen una carga viral detectable y donde las otras pruebas serológicas han sido reportadas como no reactivas o indeterminadas. Siendo así, se hace necesario la formulación de un nuevo algoritmo con alto rendimiento operativo para la detección de la infección aguda o reciente en niñas y niños a partir de los 18 meses de edad, en donde la prueba de tamizaje inicial debe ser la más sensible disponible para evitar las consecuencias de un diagnóstico errado así como que permita superar las barreras en el acceso de pruebas diagnósticas en pediatría.

Tanto la expansión de nuevas y mejores pruebas disponibles, así como mejores abordajes diagnósticos para VIH conducen no sólo a más diagnósticos si no a una mayor detección en etapas tempranas o estados agudos de la infección (Ver Tabla 5).

Tabla 5. Comparativo de pruebas diagnósticas en VIH

Prueba	¿Qué detecta?	Tecnología usada	Tiempo post-infección de detección
Inmunoensayo 1 <sup>a</sup> generación	IgG anti VIH-1	Usa lisado viral	6-8 semanas post-infección
Inmunoensayo 2 <sup>a</sup> generación	IgG anti VIH-1 y VH-2	Usa proteínas recombinantes o péptidos sintéticos	Detecta infección ±1 semana antes que las de 1 <sup>a</sup> generación
Inmunoensayo 3 <sup>a</sup> generación	IgG, IgM anti VIH-1 y VIH-2 y del grupo 0 del VIH-1	Usa proteínas recombinantes o péptidos sintéticos	Resultado a las 3 semanas post-infección
Inmunoensayo 4 <sup>a</sup> generación	IgG anti VIH-1 VIH-2 y del grupo 0 del VIH-1. Anticuerpos Anti-P24	Usa proteínas recombinantes o péptidos que producen proteínas	Resultado a las 2 semanas post-infección
Western Blot	anticuerpos que ligan proteínas fijas del VIH	Lisado viral separado por electroforesis	
Pruebas rápidas	IgG e IgM anti VIH-1, VIH-2 y del grupo 0 del VIH-1 en sangre, saliva, plasma o suero	Inmunoensayos que emplean dispositivos de flujo lateral o continuo, inmunocentración o aglutinación de partículas	Se compara con Inmunoensayo de 3 <sup>a</sup> generación

Fuente: World Health Organization, editor. *Summary of findings and quality of evidence evaluation for the use of virological testing. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children*. Geneva: WHO; 2010. p. 1–27. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599085\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599085_eng.pdf). (4) y Cornett Jk, Kim TJ. *Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods*. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep;27(5): 712-8.

Dado que la confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños a partir de los 18 meses de edad en quienes se ha documentado exposición al VIH, es igual al proceso diagnóstico que se debe seguir en adolescente y adultos, remitirse a la Pregunta 1 de la “Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en adolescentes (con 13 años y más) y adultos” (1).

## 7.3 Recomendaciones sobre Tratamiento antirretroviral de la infección por VIH/Sida

### Pregunta clínica

#### ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?

##### Justificación

El tratamiento antirretroviral ha cambiado sustancialmente el pronóstico de la infección por VIH tanto en adultos como en niños. Los regímenes combinados que incluyen 3 medicamentos de al menos 2 clases, logran una adecuada supresión de la replicación viral en muchos pacientes, resultando en un bajo riesgo de falla y de desarrollo de resistencia, si se usa adecuadamente. Estos esquemas han aumentado la supervivencia de los pacientes, han disminuido las infecciones oportunistas y otras complicaciones en los pacientes con VIH, han incrementado el crecimiento y la función neurocognitiva y han mejorado la calidad de vida en las niñas y niños (1–5). La mortalidad ha disminuido en un 81% - 93% entre 1994 y 2006, luego de la introducción de tratamiento antirretroviral (6–8). Así mismo se observó una disminución de la morbilidad y las hospitalizaciones en el mismo periodo de tiempo (4,7). Estos beneficios son claramente evidentes en los pacientes en estadio clínico B o C o en estadio inmunológico 2 y 3, por ello las guías recomiendan tratamiento para este grupo de pacientes (9,10). Sin embargo, hay incertidumbre acerca de los beneficios de la terapia en pacientes asintomáticos o en estadio clínico A o en estadio inmunológico 1, por lo que es necesario definir el momento oportuno de inicio de la terapia en estos pacientes.

Las niñas y niños menores de 5 años de edad difieren de los adultos tanto en la respuesta inmunológica, como en la progresión de enfermedad, por lo que un tratamiento temprano es efectivo para preservar la función inmune (11).

En Colombia desde 1985 hasta el 31 de diciembre del año 2013, se han notificado 92.379 casos de VIH/Sida, desde 1985 hasta el año 1992 la tendencia de notificación de casos estuvo en ascenso, sin embargo entre 1994 y el año 2000 el número de casos notificados se mantuvo constante con un promedio de 2.665 casos al año. Desde el 2001 hasta el 2007 el comportamiento en la notificación de

casos no es clara encontrando picos y descensos. Por último, desde el año 2008 hay una tendencia creciente de notificación, en el año 2008 se notificaron 5.695 casos, en el año siguiente hubo 6.379, en el 2010 se notificaron 6.801 casos, en el 2011 hubo 7.382 casos, en el año 2012 se notificaron 7.624 casos y el año 2013 se cerró con 8.208 casos notificados de VIH/Sida. Para el año 2011 se registraron 39 niños menores de 2 años infectados con VIH, de 849 expuestos, lo cual arroja un porcentaje de transmisión materno infantil del 4.6%, cifra que varía por entidad territorial (12).

El informe UNAIDS de 2013 (47) reporta una cobertura global estimada de tratamiento antirretroviral para países de bajos y medianos ingresos de 34%, mientras que para Latinoamérica esta cifra se encuentra en 75%. Colombia reporta una cobertura global de tratamiento antirretroviral del 88% para el año 2012, utilizando como denominador las personas diagnosticadas, sin embargo, no hay un estimado de acceso a los medicamentos en la población pediátrica (12), encontrándose una cifra total para Colombia de 6.249 niñas y niños de 0 a 13 años de edad que para el 2012 se encontraban recibiendo tratamiento antirretroviral (47)

La guía para el manejo del VIH/Sida disponible en Colombia desde 2006 dirigida a jóvenes, adultos y mujeres embarazadas con VIH/Sida no tiene recomendación alguna para el inicio del tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad (13).

Con la implementación adecuada y oportuna de las medidas de detección temprana, la infección materno infantil por VIH debe ser diagnosticada y manejada en el primer año de vida, iniciando tratamiento tan pronto como se confirme el diagnóstico en un menor de 1 año de edad (11).

Sin embargo, respecto al tratamiento de pacientes diagnosticados posterior al año de edad, ya sea por infección de novo o transmisión materno infantil, existe controversia acerca de cuál es el momento ideal para iniciar el tratamiento antirretroviral.

Esta controversia se basa en el conocimiento de la rápida progresión de la enfermedad en menores de un año y mayores tasas de mortalidad en comparación a las niñas y niños mayores de esa edad (11,14), además de datos que sugieren que la progresión de la enfermedad es más rápida en las niñas y niños entre 1 y 5 años siendo más notoria en los menores de 2 años de edad cuando se compara con aquellas niñas y niños con edad igual o mayor a 5 años de edad (10,11), quienes se comportan en forma similar a los adultos (10,15–18). Esta decisión se hace aún más difícil si se

tiene en cuenta que la exposición temprana a los antirretrovirales aumenta el riesgo de resistencia posterior y de toxicidad e incrementa los costos de atención (11), por lo que es muy importante definir de acuerdo a la evidencia cuál es el momento adecuado para iniciar el tratamiento en niñas y niños mayores de 1 año de edad.

#### Pregunta PICO derivada de la pregunta clínica

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida	Según criterios: Clínicos: CDC (N, A, B, C) Inmunológico: LT CD4 menor del <25% Viroológico: número de copias Psicológicos	Desde la confirmación diagnóstica	Calidad de vida Mortalidad Neurodesarrollo Crecimiento y desarrollo Reducir morbilidad asociada (infecciones) Adherencia Resistencia Eventos adversos

Fuente: elaboración propia del GDG.

#### Identificación de la evidencia

A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía, se identificó que la guía desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (WHO en el año 2013) (10), respondía esta pregunta. Sin embargo, no fue posible obtener las tablas de evidencia que respaldaban la recomendación en dicha guía, por lo que se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la búsqueda actualizada de la evidencia, que se realizó hasta agosto de 2013, siguiendo el protocolo que se describe a continuación.

## Protocolo de revisión de la literatura

Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Búsqueda	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que evaluaran o compararan cuando iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños entre 1 y 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida, teniendo como opciones de comparación los criterios clínicos (CDC –N, A, B, C-); Inmunológicos – LT CD4 menor del &lt;25 %; virológicos (número de copias) o psicológicos vs desde la confirmación diagnóstica.</p> <p>Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando las siguientes bases de datos: <i>Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health.</i></p> <p>Se evaluaron las referencias adicionales de los artículos preseleccionados y las referencias de la guía de WHO del año 2013(10).</p>
Criterios de selección de los estudios	<p><b>Inclusión:</b></p> <p>Población: niñas y niños entre 1 y 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida</p> <p>Exposición: según criterios: clínicos: CDC (N, A, B, C), inmunológico: LT CD4 menor del &lt;25 %, virológico: número de copias, psicológicos</p> <p>Comparación: desde confirmación diagnóstica</p> <p>Desenlaces: calidad de vida, mortalidad, neurodesarrollo, crecimiento y desarrollo, Reducir morbilidad asociada (infecciones), adherencia, resistencia, eventos adversos</p> <p>Idioma: sin restricción</p> <p>Tipos de estudio: RSL, ECAs.</p> <p><b>Exclusión:</b></p> <p>Estudios que no definieran claramente el momento del inicio de la terapia o que de acuerdo con la descripción se definiera que una de las opciones evaluadas no era desde la confirmación diagnóstica</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Estrategia de búsqueda y resultados

Base de Datos	Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health (METABUSCADOR OVID)
Estrategia de búsqueda (términos)	<p><b>VIH</b> (HIV Infections or HIV).de. OR (HIV or HIV-1 or HIV-2 or HIV1 or HIV2 or HIV infect\$ or human immunodeficiency virus or human immunodeficiency virus or human immuno-deficiency virus or human immune-deficiency virus or (human immun\$ and deficiency virus) or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immuno-deficiency syndrome or acquired immune-deficiency syndrome or (acquired immun\$ and deficiency syndrome)).tw.</p> <p><b>Tratamiento antirretroviral</b> lamivudine or 3TC or CIPLABUDINA or INHAHIR or zidovudine or AZT or AVIRAL or RETROVIR or CIPLADUOVIR or COMVIVIR or VIRDUAL or Lopinavir or LPV or KALETRA or nevirapine or NVP or CIPLANEVIMUNE or NIVERIN or VIRAMUNE or VIRAVIR or CIPLATRIOMUNE or abacavir or ABC or ABAMUNE or ABAVAN or ZIAGEN or TRIZIVIR or KIVEXA or LAMCAVIR or Efavirenz or EFV or CIPLAEFAVIR or STOCRIN or VIRZEN or didanosine or DDI or VIDEX or tenofovir or TDF or TRUVADA or VIREAD or EMTRICITABINE or FTC or ATRIPLA or etravirine or ETR or INTELENCE or atazanavir or ATZ or REYETAZ or fosamprenavir or FPV or TELZIR or darunavir or DRV or PREZISTA or raltegravir or ISENTRESS or enfuvirtide or FUZEON or T20 or maraviroc or CELSENTRI).tw. OR (Antirretroviral Therapy Highly Active or Anti-Retroviral Agents).de. OR ((anti and hiv) or antirretroviral\$ or (anti and retroviral\$) or HAART or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immuno-deficiency) or (anti and acquired immune-deficiency) or (anti and acquired immun\$ and deficiency)).tw.</p> <p><b>Revisiones sistemáticas</b> (meta or synthesis or literature or published or extraction or search or MEDLINE or selection or sources or trials or review or articles or reviewed or English or language).ab. OR (randomized or trials or controlled).hw. OR (meta-analysis or review).pt.</p> <p><b>Estudios clínicos</b> (randomized controlled trial or controlled clinical trial or clinical trial).pt. OR (randomized controlled trials or random allocation or double-blind method or single-blind method or placebos or research design or comparative study or evaluation studies or follow-up studies or prospective studies).de. OR (((clinical trial or (singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$)) and (mask\$ or blind\$)) or placebo\$ or random\$ or control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw.</p>

Tipo de artículo/límites	Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios transversales, estudios observacionales. * Limite 2000 to Current *Limite a Adolescentes (infant.de. OR child OR adolescent).de.)*Eliminar duplicados
Período	Revisiones sistemáticas: sin límite hasta agosto de 2013. Otros estudios desde enero de 2009 a julio 2013.
Resultados	RSL: 716 referencias; ECAs: 1.329 referencias

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Resultados de la revisión

Selección de estudios	<p>Con la estrategia de búsqueda se identificaron 2.045 títulos. Se realizó revisión de los mismos y se preseleccionaron 14 artículos para revisión del resumen (abstract) o texto completo cuando estuviera disponible. Inicialmente se identificaron 3 estudios relevantes (19–21) pero fueron excluidos posteriormente de acuerdo con las recomendaciones de los expertos, dado que se consideró que al incluir pacientes menores de un año, monoterapias con Zidovudina o pacientes con porcentajes de LT CD4 entre 15% y 24%, no eran aplicables para responder la pregunta de interés.</p> <p>Los otros 11 artículos fueron excluidos 7 por ser revisiones no sistemáticas de la literatura, revisiones narrativas o guías de práctica clínica (22–28); 1 por ser estudio de corte transversal que comparó el inicio del tratamiento antes del primer año de vida en comparación con el inicio después de los dos años de edad (29); 1 por ser estudio de casos y controles que comparó el inicio del tratamiento antes y después de los 6 meses de edad (30); 1 por evaluar la validez del conteo de LT CD4 en comparación con el porcentaje de LT CD4 para iniciar el tratamiento antirretroviral usando los datos de las niñas y niños incluidos en el estudio PREDICT (31); 1 por ser el resumen de un protocolo de la OMS para evaluar la resistencia a el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 18 meses de edad a quienes se le han realizado pruebas para diagnóstico temprano en la infancia (32).</p>
Estudios incluidos	Ninguno

Estudios excluidos	Penazzato M – 2012 (19)	Camacho-Gonzalez AF – 2010 (27)
	Puthanakit T – 2012 (20)	Handforth J – 2004 (28)
	Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA)- 2001 (21)	Spiegel HM – 2000 (29)
	Ramos JT – 2005 (22)	Chiappini E – 2006 (30)
	Sharland M – 2000 (23)	Wongsawat J – 2010 (31)
	Puthanakit T – 2010 (24)	Bertagnolio S – 2012 (32)
	Welch S – 2009 (25)	
	Havens PL – 2003 (26)	

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Resumen de hallazgos

Con la estrategia de búsqueda, se identificaron una RSL (19) y dos ECAs (20,21) que evaluaban diferentes momentos de inicio de la terapia retroviral en niños. La RSL evaluó el tratamiento antirretroviral en niños menores de 2 años de edad y tuvo como objetivo primario determinar cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños con VIH menores de 2 años de edad, sin embargo, los dos estudios incluidos en la RSL evaluaron sólo lactantes entre 6 y 12 semanas o menores de un año de edad con infección por VIH.

El estudio PENTA (21) es un ECA que evaluó el inicio inmediato de la terapia con Zidovudina sola versus inicio diferido de la misma en niños entre 3 meses y 16 años de edad. El estudio PREDICT (20) es un ECA que evaluó el inicio temprano antirretroviral (inicio de terapia al ingreso al estudio) versus diferido (inicio cuando el porcentaje de LT CD4 fuera menor de 15%) en niños entre 1 y 12 años de edad basado en criterios de LT CD4 e incluyó solamente niñas y niños con porcentajes de LT CD4 entre 15 y 24%.

Dado que estos estudios incluyen pacientes menores de un año de edad, que fueron aleatorizados a monoterapias con Zidovudina o pacientes con porcentajes de LT CD4 entre 15% y 24% respectivamente, se considera que la evidencia proveniente no es aplicable a la población o estrategias comparadas y por lo tanto no contestan exactamente la pregunta de interés.

### Calidad del conjunto de la evidencia

No fue posible identificar evidencia procedente de la investigación para responder esta pregunta.

### Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

Con la estrategia de búsqueda utilizada no se identificó evidencia proveniente de la investigación que permitiera responder a la pregunta propuesta, por tanto las recomendaciones sobre el momento adecuado para dar inicio a la terapia antirretroviral en niñas y niños, se basa en el consenso de expertos del grupo desarrollador de la guía. Este grupo en reunión presencial acordó por votación unánime sugerir las acciones que se presentan más adelante, con base en la consideración de cada uno de los aspectos que se describen a continuación.

### Consideración de beneficios y riesgos

- Efectos deseables y no deseables:

Los beneficios (efectos deseables) del inicio del tratamiento antirretroviral de forma inmediata después del diagnóstico son los relacionados con la reducción de desenlaces indeseables como: progresión de la enfermedad (eventos categoría B o C), mortalidad, alteraciones en el neurodesarrollo y/o crecimiento y desarrollo.

Como efectos indeseables o riesgos de iniciar de forma inmediata el tratamiento antirretroviral después del diagnóstico pueden enumerarse: el desarrollo de resistencia a la misma, mayor tiempo de exposición a los medicamentos que puede relacionarse con efectos adversos a largo plazo y disminución de la adherencia con el tiempo (tiempos mayores de seguimiento a los reportados en los estudios).

De acuerdo con los resultados presentados, no se identificó evidencia que soporte que el inicio del tratamiento antirretroviral de manera inmediata después del diagnóstico en las niñas y niños con infección por VIH menores de 13 años de edad se relacione con un beneficio en cuanto a reducción significativa de los desenlaces indeseables (mortalidad, alteración en el neurodesarrollo, en el crecimiento y desarrollo, morbilidad asociada [eventos categoría B y C considerados como infecciones] y presencia de eventos

adversos) en comparación con el inicio tardío o diferido de la misma.

Es importante resaltar que no se identificó evidencia del impacto del inicio temprano del tratamiento antirretroviral sobre desenlaces como calidad de vida o el impacto que puede tener el inicio de la terapia temprana en relación al cuidado basado en la familia y que puede reflejarse en mejores desenlaces en salud (33,34).

- **Consideraciones sobre los subgrupos:**

No hay información

#### Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Se realizó una búsqueda en MEDLINE con los términos MESH “patient preferences” and (AIDS or Anti-HIV agents) que arrojó 23 estudios, se seleccionaron 6 y 7 más por referencias relacionadas. Sólo dos estudios cumplieron con el criterio de ser realizados para identificar las preferencias y valores del paciente, sobre el tipo del tratamiento recibido y sus efectos colaterales o eventos adversos, solo uno de ellos realizado en familiares de niños con VIH/Sida (35) que se descartó por ser relacionado más con adherencia que preferencias.

Como evidencia indirecta de este aspecto se tomó un estudio realizado en adultos (36) en el cual se utilizó la metodología de grupos focales en 30 pacientes con infección por VIH y se realizaron encuestas en 31 pacientes adicionales, para conocer sus preferencias en cuanto a tratamientos antirretrovirales. Este estudio mostró que la mayoría de los pacientes prefieren tener que tolerar eventos adversos y otros inconvenientes relacionados con el tratamiento a favor de recibir una terapia potente.

#### Implicaciones sobre los recursos y costos

Se realizó una búsqueda en MEDLINE con los términos MESH “Anti retroviral therapy AND Cost or cost analysis: se obtuvieron 336 títulos. Tras la lectura de título y resúmenes se identificaron 3 estudios que evaluaron desde el punto de vista de costos y consecuencias el inicio temprano vs tardío del tratamiento antirretroviral (37–39). Dos estudios conducidos en Uganda (37,38) que simulaban al parecer sólo población adulta. Evaluaron el costo efectividad de la iniciación

del tratamiento con recuentos de LT CD4 entre 250-350 células/mm<sup>3</sup> (temprano) versus inicio cuando el conteo de LT CD4 llegaba a menor de <250 células/mm<sup>3</sup> (tardío). En un primer estudio reportaron que la iniciación temprana del tratamiento antirretroviral incrementa la expectativa de vida de 1.5-3.5 años y previene 1.33-3.10 DALY's por paciente. El costo de tratamiento para toda la vida fue \$4,300-\$5,248 (dólares americanos 2010) para la iniciación temprana y \$3,940-\$4,435 para la tardía. El costo/DALY evitado con el tratamiento temprano vs el tardío osciló entre \$260-\$270 (dólares americanos del 2010). El segundo de estos estudio simula costos y consecuencias de la cohorte seguida a 10 años bajo los mismos parámetros del estudio anterior. Estos estudios concluyeron que el inicio más temprano de la terapia combinada en Uganda se asocia con mejora en la sobrevivida a largo plazo y es altamente costo-efectivo de acuerdo con el umbral de disposición a pagar sugerido por la OMS. El tercer estudio fue descartado a la lectura de texto completo por no ser un análisis económico completo (39).

Es claro que el inicio de tratamiento antirretroviral de manera inmediata (desde la confirmación diagnóstica) a todos los pacientes entre 1 y 5 años de edad con diagnóstico de infección por VIH y así como a los mayores de 5 años de edad con conteo de LT CD4 menor de <500 células/mm<sup>3</sup>, aumentará los costos de tratamiento. Sin embargo, se podría pensar que la inversión inicial podría resultar en una reducción de costos al impactar la morbilidad y la mortalidad asociada y no asociada a la infección por VIH/Sida.

### Recomendaciones

El inicio del tratamiento antirretroviral depende de la edad del paciente pediátrico al momento del diagnóstico y de la clasificación clínica e inmunológica (ver Anexo 8), por lo que se consideran tres grupos de edad, sobre los cuales dar una recomendación específica.

**Niñas y niños menores de 12 meses de edad**, se recomienda:

#### RECOMENDACIÓN 12

---

Iniciar tratamiento antirretroviral, inmediatamente después de confirmar el diagnóstico de VIH.

---

En **niñas y niños mayores de 1 año y menores de 5 años de edad**, se sugiere:

### RECOMENDACIÓN 13

---

Iniciar tratamiento antirretroviral a todas las niñas y niños infectados con VIH, confirmado independientemente del resultado de LT CD4 o de la carga viral.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** *FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte el beneficio individual del inicio temprano en este grupo de edad-Consenso del GDG)*

---

En **niñas y niños de 5 años de edad o mayores**, se sugiere:

### RECOMENDACIÓN 14

---

Iniciar tratamiento antirretroviral en todas las niñas y niños infectados con VIH con recuento de LT CD4 menor o igual a  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup>, independientemente del estadio clínico o carga viral.

**Fuerza y dirección de la recomendación:** *FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte el beneficio individual del inicio temprano en este grupo de edad-Consenso del GDG)*

---

#### Puntos de buena práctica clínica

- Se considera un punto de buena práctica al inicio del tratamiento antirretroviral tomar un conteo de linfocitos T CD4 como parte de la clasificación y base para el seguimiento del paciente.
- Dar prioridad en el inicio de tratamiento antirretroviral a las niñas y niños menores de dos años de edad por su alto riesgo de mortalidad y a aquellos entre dos y cinco años de edad con enfermedad avanzada (estadios clínicos B o C, o con recuento de LT CD4 menor de  $<750$  células/mm<sup>3</sup> o menor del  $<25\%$ )

- Dar prioridad a las niñas y niños mayores de 5 años de edad con recuento LT CD4 menor o igual a  $\leq 350$  células/mm<sup>3</sup> y niños infectados con VIH con enfermedad severa o avanzada sintomática (estadio clínico B o C) independientemente de la edad o recuento de LT CD4.
- Durante el tratamiento antirretroviral de las niñas y niños es fundamental realizar un adecuado seguimiento del paciente con conteo de LT CD4 y carga viral. El Anexo 9 contiene un plan de seguimiento sugerido por el GDG que puede ser adoptado por los profesionales de la salud a cargo de estos pacientes.

### Justificación

Se ha demostrado rápida progresión de la enfermedad en los menores de 1 año de edad, por lo que se recomienda fuertemente el inicio del tratamiento antirretroviral en este grupo etario tan pronto se confirme el diagnóstico, con ello se disminuye la mortalidad, se preserva el sistema inmune y se mejora el neurodesarrollo (11,17).

No se encontraron estudios que comparen los beneficios del inicio de tratamiento antirretroviral en niñas y niños entre 1 y 5 años de edad desde el momento del diagnóstico vs el inicio basado en el conteo de linfocitos o en el estadio clínico, por lo que la sugerencia de iniciar tratamiento antirretroviral a todas las niñas y niños menores de 5 años de edad se basa en datos que sugieren que la enfermedad progresa más rápido en este grupo etario, especialmente en los menores de 2 años de edad (14,19,40–42).

El panel considera que este enfoque puede tener ventajas significativas ya que se simplifica los criterios de elegibilidad para el inicio del tratamiento antirretroviral lo que aumentaría la cobertura y mejoraría desenlaces en salud enfoque que coincide con las consideraciones presentadas en la guía de la OMS 2013 (10).

La razón de dar prioridad para el inicio de tratamiento antirretroviral a las niñas y niños menores de dos años de edad y niños entre dos y cinco años de edad con enfermedad avanzada es el alto riesgo de mortalidad que presentan estos grupos (40,43).

En los mayores de 5 años de edad la recomendación de iniciar el tratamiento antirretroviral a todas las niñas y niños que tengan LT CD4 menor de 350 células/mm<sup>3</sup> o se encuentren en estadio B o C, se basa en el riesgo de mortalidad de estos

pacientes. La razón para extender esta recomendación a las niñas y niños mayores de 5 años de edad que tengan un conteo de LT CD4 mayor de  $>350$  células/mm<sup>3</sup> y menor de  $<500$  células/mm<sup>3</sup>, a pesar de la falta de evidencia, es aumentar la cobertura del tratamiento antirretroviral pediátrica y facilitar la implementación de los programas de control de VIH. Existe evidencia indirecta, proveniente de estudios de adultos, que muestra que esta estrategia tiene beneficio en reducción de mortalidad y morbilidad (progresión Sida) (44–46), por eso esta recomendación hace también parte de la guía de manejo de pacientes adultos con VIH/Sida.

### Implicaciones sobre equidad

Se considera importante que se garantice el acceso al tratamiento antirretroviral a la población infantil colombiana en todo el territorio nacional de manera oportuna y continua.

La Organización Mundial de la Salud 2013 considera que, a pesar del bajo riesgo de progresión en niñas y niños entre 2 y 5 años de edad comparado con niñas y niños menores de 2 años de edad y la poca evidencia disponible, existen ventajas de la eliminación de la barrera del conteo de LT CD4 para el tratamiento de niñas y niños menores de 5 años de edad. Se considera que tratar todas las niñas y niños menores de 5 años puede simplificar el tratamiento pediátrico y ampliar la cobertura y seguimiento de los mismos, lo que podría facilitar incluso el tratamiento de otras causas prevenibles de mortalidad en los menores de 5 años de edad sin incrementar de manera significativa los costos del sistema de salud (10).

Adicionalmente la Guía de la OMS 2013, considera que desde el punto de vista de las preferencias y valores de la comunidad, puede ser bien aceptado el expandir el tratamiento antirretroviral a todas las niñas y niños menores de 5 años de edad, dado que el inicio temprano es preferible por que se cree que puede facilitar el cuidado basado en la familia, previene pérdidas al seguimiento y puede mejorar la adherencia. Sin embargo, existe el riesgo de resistencia al tratamiento si se inicia tempranamente y la adherencia es pobre o el suministro no es óptimo, sin embargo, los beneficios son probablemente mayores que los riesgos. La guía recomienda además que los programas nacionales necesitan determinar la mejor forma de implementar las recomendaciones y definir si recomiendan tratamiento universal para todas las niñas y niños menores de 5 años de edad o en niñas y niños menores de un año de edad y aplicar criterios inmunológicos y clínicos para las niñas y niños entre 1 y 5 años de edad (10).

### Implementación de la recomendación: barreras y facilitadores

Las siguientes son barreras para la implementación de estas recomendaciones:

- Dificultad para establecer un diagnóstico temprano, ya que no todas las hijas e hijos de madre con VIH tienen acceso al control médico adecuado o al diagnóstico oportuno como se mencionó en la pregunta 3.
- Demora en el procesamiento e informe de los resultados de la carga viral y el conteo de linfocitos, es fundamental establecer el diagnóstico de forma oportuna para poder iniciar el tratamiento antirretroviral de forma adecuada.
- Falta de disponibilidad de medicamentos antirretrovirales en presentaciones pediátricas adecuadas.
- Falta de suministro oportuno de los medicamentos antirretrovirales por parte de los aseguradores.
- Ausencia de cuidadores adecuados en muchos de las niñas y niños.
- Falta de entrenamiento por parte de los cuidadores acerca del manejo del tratamiento antirretroviral.
- Falta de integración entre los servicios ginecobstétricos que atienden a las madres con los servicios ambulatorios que atienden a las hijas e hijos de estas madres.
- Falta de integralidad en la atención, donde se separa la atención de estos pacientes en diferentes IPS, dificultando la comunicación entre el equipo de salud, lo cual impacta negativamente en la adherencia.

Los siguientes son aspectos que facilitan la aplicación de estas recomendaciones:

- Asegurar que los paraclínicos se procesen rápidamente.
- Optimizar el acceso a la consulta médica tan pronto se disponga de los resultados de laboratorio.
- Manejo por equipo multidisciplinario que garantice la adherencia al tratamiento.
- Garantizar la disponibilidad de los medicamentos en todo el territorio nacional, para aquellos que requieren cadena de frío se debe ajustar a la norma técnica y utilizar otros programas que tienen requerimientos similares.
- Garantizar que el cuidador comprenda la importancia de suministrar la medicación de forma adecuada y vigilar que la adherencia sea óptima. En caso que esto no suceda el Estado debe proteger el derecho a la salud de las niñas y niños.

- Optimizar la integración entre los servicios ginecobstétricos que atienden a las madres con los servicios ambulatorios que atienden las hijas e hijos de estas madres.
- Garantizar una atención integral, los pacientes con VIH deben ser manejados por un equipo de salud multidisciplinario que responda a todas sus necesidades, se deben facilitar canales de comunicación adecuados entre todos los miembros del equipo.

### Implicaciones sobre implementación

No se identificó evidencia proveniente de la investigación sobre efectividad de las estrategias de implementación.

Diferentes estudios establecen factores que se deben tener en cuenta antes de iniciar un tratamiento antirretroviral:

- Valoración exhaustiva del sistema familiar profundizando en cada área de funcionamiento (social, económica, redes de apoyo, vinculación afectiva, laboral) y evaluando la salud mental del paciente y del cuidador.
- Identificar factores de riesgo y de protección.
- Tener en cuenta el medio por el cual el menor adquirió la infección por VIH: por vía sexual, por vía sanguínea o por transmisión materno infantil.
- Historial de la adhesión al tratamiento en el menor y la familia, teniendo en cuenta igualmente otro tipo de tratamientos que el menor haya tenido por sencillos que estos sean.
- Identificar el cuidador que estará a cargo de la administración del medicamento antirretroviral y de los controles con el equipo interdisciplinario y realizar el entrenamiento respectivo, enfatizando en educación, factores asociados a la adherencia y demás aspectos relevantes para la prevención secundaria.
- Evaluar la disposición del menor y motivación para tomar el medicamento y el nivel de conocimiento que tiene frente a su diagnóstico.
- Con las niñas y niños emplear metodologías didácticas que le permitan comprender más ampliamente el horario, la cantidad y los medicamentos que debe tomar.
- Evaluar la capacidad del menor para la ingesta y tolerancia de los medicamentos en ambas presentaciones (en presentación líquida, en tabletas o comprimidos).
- Hacer partícipe al menor de las decisiones frente a su salud.

- Explicar a la familia las ventajas y desventajas de iniciar tratamiento antirretroviral
- Contribuir a generar con el paciente un plan de acción frente a la rutina que se llevará a cabo con el tratamiento antirretroviral teniendo en cuenta las actividades de la vida diaria.
- Promover ayudas de recordación (relojes, alarmas, pastilleros, calendarios).
- Se recomienda involucrar a la familia en grupos de apoyos que les permitan establecer redes de apoyo y procesos de identificación que contribuyan a la adherencia al tratamiento antirretroviral.
- Identificar barreras de accesos a los servicios de salud, para ello se puede solicitar el apoyo de trabajo social.
- Evaluar la disponibilidad de los medicamentos antirretrovirales.
- En pacientes de bajo nivel cultural se recomiendan fases educativas que permitan la comprensión de su diagnóstico por medio de ayudas didácticas o desde su lenguaje particular. En caso de ser necesario se solicitará traductores para lograr una comunicación precisa con el paciente.

#### Indicadores propuestos

Como indicador de adherencia a la guía se sugiere monitorizar:

- Proporción de pacientes menores de un año de edad con prueba confirmatoria de VIH positiva a quienes se les inicia tratamiento antirretroviral ( $\frac{\text{Número de pacientes menores de un año de edad con prueba confirmatoria de VIH positiva (CV) a quienes se les inicia tratamiento antirretroviral}}{\text{Número de pacientes menores de un año de edad con prueba confirmatoria de VIH positiva}} \times 100$ ).
- Mortalidad relacionada con VIH (Número de muertes en menores de 5 años de edad atribuidas a causas relacionadas con el VIH/Sida durante un periodo de tiempo determinado / Número total de población (por cada 1.000 nacidos vivos).
- Proporción de pacientes entre 1 a 5 años de edad con diagnóstico confirmado de VIH que reciben tratamiento antirretroviral ( $\frac{\text{Número de pacientes entre 1 y 5 años de edad con diagnóstico confirmado de VIH quienes inician tratamiento antirretroviral inmediatamente después del diagnóstico}}{\text{Número de pacientes entre 1 a 5 años de edad con diagnóstico confirmado de VIH}} \times 100$ ).

- Proporción de pacientes entre 5 años y menores de 13 años de edad con infección confirmada por VIH con conteo de LT CD4 menor a <500 células/mm<sup>3</sup> que reciben tratamiento antirretroviral (Número de pacientes entre 5 años y menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH confirmada y conteo de LT CD4 menor de <500 células/mm<sup>3</sup> que reciben tratamiento antirretroviral/Número total de pacientes entre 5 y menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH confirmado y conteo de LT CD4 menor de <500 células/mm<sup>3</sup>) x 100.

## Referencias

1. Lindsey JC, Malee KM, Brouwers P, Hughes MD. Neurodevelopmental functioning in HIV-infected infants and young children before and after the introduction of protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Nov 7];119(3):e681-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296781>
2. Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, Stanley KE, Johnson GM, Krogstad PA, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2005 Apr [cited 2014 Feb 17];24(4):352-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15818296>
3. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, He Y, Skurnick J, Howland L, et al. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Feb [cited 2014 Feb 17];115(2):e173-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629958>
4. Viani RM, Araneta MRG, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2014 Feb 17];39(5):725-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356789>
5. Guillén S, García San Miguel L, Resino S, Bellón JM, González I, Jiménez de Ory S, et al. Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990-2006). *HIV Med* [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Feb 17];11(4):245-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20050937>
6. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, Elgie C, Mofenson LM, Dankner WM, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Feb 17];53(1):86-94. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2801894&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

7. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Menson E, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2014 Jan 23];45(7):918-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806062>
8. Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, Abrams EJ, Carter RJ, Farley J, et al. Mortality trends in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Feb 17];53(10):1024-34. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3202314&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. [Internet]. 2012. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
10. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV Infection. [Internet]. Geneva; 2013. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
11. Turkova A, Webb RH, Lyall H. When to start, what to start and other treatment controversies in pediatric HIV infection. *Paediatr Drugs* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2014 Feb 17];14(6):361-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23013459>
12. Ministerio de la Protección Social. Informe mundial de avances en la lucha contra el Sida. Colombia 2012. Informe UNGASS-2012. Seguimiento de la declaración de compromiso sobre el VIH/Sida internet. 2012. Available from
13. Ministerio de Protección Social. Guía para el manejo de VIH/Sida basada en la evidencia Colombia [Internet]. 2006. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/guia para el manejo de vih Sida.pdf>
14. Gray L, Newell ML, Thorne C, Peckham C, Levy J. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Jul [cited 2014 Feb 17];108(1):116-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11433063>
15. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2014 Feb 3];197(3):398-404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248303>

16. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2003 Nov 15 [cited 2014 Feb 17];362(9396):1605–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630440>
17. Newell M-L, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* [Internet]. [cited 2014 Feb 13];364(9441):1236–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464184>
18. Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS* [Internet]. 2008 Jan 2 [cited 2014 Feb 17];22(1):97–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090397>
19. Penazzato M, Prendergast A, Tierney J, Cotton M, Gibb D. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 2 years of age. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Aug 9];7:CD004772. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786492>
20. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewchakul R, Vibol U, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Aug 16];12(12):933–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059199>
21. Paediatric European Network for Treatment of AIDS P. Five year follow up of madre-hijoly HIV infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine: the PENTA 1 trial. *Arch Dis Child* [Internet]. 2001 Mar [cited 2013 Aug 16];84(3):230–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1718689&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Ramos JT, de José MI, Polo R, Fortuny C, Mellado MJ, Muñoz-Fernández MA, et al. [Recommendations of the CEVIHP/SEIP/AEP/PNS on antiretroviral treatment in HIV-infected children and teenagers]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2005 May [cited 2013 Nov 7];23(5):279–312. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899180>

23. Sharland M, Gibb D, Giaquinto C. Current evidence for the use of paediatric antiretroviral therapy--a PENTA analysis. Paediatric European Network for the Treatment of AIDS Steering Committee. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2000 Sep [cited 2013 Nov 7];159(9):649–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014462>
24. Puthanakit T, Bunupuradah T. Early versus deferred antiretroviral therapy in children in low-income and middle-income countries. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Nov 7];5(1):12–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046143>
25. Welch S, Sharland M, Lyall EGH, Tudor-Williams G, Niehues T, Wintergerst U, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Oct 27];10(10):591–613. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878352>
26. Havens PL. Principles of antiretroviral treatment of children and adolescents with human immunodeficiency virus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2003 Oct [cited 2013 Nov 7];14(4):269–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724792>
27. Camacho-Gonzalez AF, Ross AC, Chakraborty R. The clinical care of the HIV-1-infected infant. *Clin Perinatol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Sep 3];37(4):873–85, xi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078456>
28. Handforth J, Sharland M. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatr Drugs* [Internet]. 2004 Jan [cited 2013 Aug 23];6(3):147–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170362>
29. Spiegel HM, Chandwani R, Sheehy ME, Dobroszycki J, Fennelly G, Wiznia A, et al. The impact of early initiation of highly active antiretroviral therapy on the human immunodeficiency virus type 1-specific CD8 T cell response in children. *J Infect Dis* [Internet]. 2000 Jul [cited 2013 Nov 7];182(1):88–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882585>
30. Chiappini E, Galli L, Tovo P-A, Gabiano C, Gattinara GC, Guarino A, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS* [Internet]. 2006 Jan 9 [cited 2013 Nov 7];20(2):207–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511413>

31. Wongsawat J, Puthanakit T, Kanjanavanit S, Hansudewechakul R, Ngampiyaskul C, Kerr SJ, et al. CD4 cell count criteria to determine when to initiate antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2010 Oct [cited 2013 Nov 7];29(10):966–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3551976&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Bertagnolio S, Penazzato M, Jordan MR, Persaud D, Mofenson LM, Bennett DE. World Health Organization generic protocol to assess drug-resistant HIV among children <18 months of age and newly diagnosed with HIV in resource-limited countries. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 May [cited 2013 Nov 7];54 Suppl 4:S254–60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3338310&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Puthanakit T, Jourdain G, Hongsiriwong S, Suntarattiwong P, Chokephaibulkit K, Sirisanthana V, et al. HIV-1 drug resistance mutations in children after failure of first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *HIV Med* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2013 Aug 22];11(9):565–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345882>
34. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011 Oct [cited 2013 Aug 22];11(10):769–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872531>
35. Azmeraw D, Wasie B. Factors associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among children in two referral hospitals, northwest Ethiopia. *Ethiop Med J* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Aug 26];50(2):115–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22924280>
36. Miller LG, Huffman HB, Weidmer BA, Hays RD. Patient preferences regarding antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2002 Sep [cited 2013 Aug 26];13(9):593–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230922>
37. Sempa J, Ssenonono M, Kuznik A, Lamorde M, Sowinski S, Semeere A, et al. Cost-effectiveness of early initiation of first-line combination antiretroviral therapy in Uganda. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Aug 26];12:736. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3491016&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

38. Mills FP, Ford N, Nachega JB, Bansback N, Nosyk B, Yaya S, et al. Earlier initiation of highly active antiretroviral therapy is associated with long-term survival and is cost-effective: findings from a deterministic model of a 10-year Ugandan cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2013 Aug 26];61(3):364–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766966>
39. Cole SR, Hudgens MG, Tien PC, Anastos K, Kingsley L, Chmiel JS, et al. Marginal structural models for case-cohort study designs to estimate the association of antiretroviral therapy initiation with incident AIDS or death. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2013 Aug 26];175(5):381–90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3282878&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
40. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi S a, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008 Nov;359(21):2233–44.
41. Laughton B, Cornell M, Grove D, Kidd M, Springer PE, Dobbels E, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS*. 2012 Aug;26(13):1685–90.
42. Shiao S, Arpadi S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy Before 6 Months of Age is Associated with Faster Growth Recovery in South African Children Perinatally Infected with Human Immunodeficiency Virus. *J Pediatr*. Elsevier Ltd; 2013 Jun;162(6):1138–1145.e2.
43. Paediatric HI V, Markers P, Study C. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*. 2006 Jun;20(9):1289–94.
44. Marin B, Thiebaut R BH et al. Non AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23(13):1743–53.
45. Kitahata MM, Gange SJ AA et al. Effect of early vs deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1815–26.
46. Sterne JA MM et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS - free HIV 1 infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373(9672):1352–63.
47. World Health Organization. Paediatric HIV Surveillance Among Infants and Children Less Than 18 Years of Age. [2013] - PubMed - NCBI [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1. Paediatric+HIV+surveillance+among+infants+and+children+less+than+18+years+of+age+WHO+2013+UNAIDS>

## Pregunta clínica

### ¿Cuál debe ser el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?

#### Justificación de la pregunta

De acuerdo al informe de la OMS 2013 respecto a la vigilancia de VIH en niñas y niños, se tiene datos escasos y los que existen son generalmente limitados a exposición in-útero, exposición intraparto y a algunos datos de sobrevida de niñas y niños infectados con VIH por transmisión materno infantil. Para el año 2011, alrededor del mundo, el 54% de los adultos con infección por VIH que necesitaba tratamiento antirretroviral podía acceder a él y solamente el 28% de las niñas y niños de 0 – 13 años de edad en países de bajos y moderados ingresos (1). En el informe UNGASS 2012 no hay datos discriminados en relación al tratamiento antirretroviral en menores de 13 años de edad, y en Colombia no hay datos publicados respecto a la cobertura del tratamiento antirretroviral, ni tipos de esquemas de inicio en niñas y niños con infección por VIH (2).

El principal objetivo del tratamiento antirretroviral indicado en las niñas y niños con infección por VIH, es suprimir al máximo la replicación viral, restaurar y preservar la función inmune; reducir la morbilidad y mortalidad asociada al VIH con la menor toxicidad relacionada con los medicamentos, mantener un crecimiento y desarrollo neurocognitivo normal y mejorar la calidad de vida (3–6), dado que los tratamientos actuales no eliminan la infección por el virus del VIH. El diseño de la pauta de tratamiento tiene que ser individualizado y se deben tener en cuenta múltiples factores como: situación psicosocial, anticipación de la adherencia, morbilidades asociadas y posibles resistencias (5,7). Más de 20 medicamentos antirretrovirales han sido aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el uso en niñas y niños, adolescentes y adultos infectados con el virus del VIH y 19 tiene aprobación de uso en pediatría. La mayoría de los agentes aprobados para uso en pediatría están disponibles en fórmulas líquidas, polvo, tabletas masticables, cápsulas o tabletas más pequeñas de las formulaciones de adultos (7), en Colombia no contamos con todas las presentaciones para uso en niñas y niños.

Los medicamentos antirretrovirales están agrupados en varias clases como: inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa reversa INTR, inhibidores

no nucleósidos de la transcriptasa reversa INNTR, inhibidores de proteasa IP, inhibidores de la entrada (inhibidores de fusión y antagonistas CCR5) e inhibidores de integrasa (7,8). Para el inicio del tratamiento antirretroviral se considera la combinación de por lo menos tres medicamentos de dos clases de familias diferentes, que provee la mejor opción para preservar la función inmune y retardar la progresión de la enfermedad (5,7-9).

Desde el año 1996 se utiliza la combinación de varios de estos medicamentos, conocida como tratamiento antirretroviral que consiste en el uso de tres medicamentos, que deben pertenecer al menos a dos clases diferentes y que generalmente son dos INTR en combinación con un INNTR o un IP (7,10). Actualmente todos los países de la Región de Latinoamérica y el Caribe, incluyendo Colombia cuentan con políticas que permiten un acceso gratuito a este tipo de terapias (11) y en Colombia desde el año 1997 los medicamentos antirretrovirales están siendo incluidos en el Plan Obligatorio de Salud POS (12). Es importante resaltar que en Colombia está disponible la guía para el manejo de VIH/Sida del año 2006, la cual recomienda como tratamiento antirretroviral de primera línea el esquema Zidovudina (AZT) más lamivudina (3TC) más Efavirenz (EFV) o AZT más 3TC más Nevirapina (NVP) en reemplazo del Efavirenz si el paciente es una mujer en edad reproductiva. Sin embargo, esta guía está dirigida para los jóvenes, adultos y mujeres embarazadas con VIH/Sida y no da recomendaciones específicas para el tratamiento antirretroviral en las niñas y niños menores de 13 años de edad (13). Los esquemas de tratamiento antirretroviral en pediatría están basados en dos líneas generales: la primera corresponde a dos INTR en combinación con un INNTR y la segunda dos INTR en combinación con un IP (1-9). Sin embargo, la selección del esquema de tratamiento antirretroviral de primera línea para niñas y niños con infección por VIH es a menudo complicada, debido a la exposición previa a INNTR como parte de los esquemas de prevención de transmisión materno infantil, y a la frecuente resistencia descrita para NVP después de la exposición a la misma como parte de la estrategia para disminuir la transmisión materno infantil tal como lo demostró un meta-análisis que evaluó la prevalencia de resistencia a la Nevirapina en madres, niñas y niños después de una sola dosis de la misma para prevenir la transmisión materno infantil del VIH-1 y que fue publicado en el 2007 (14). Debido a esta resistencia a la NVP, después de una exposición previa como estrategia de prevención de transmisión materno infantil, se han considerado otras alternativas de tratamiento, como por ejemplo los esquemas basados en IPs (4,7,15,16). Actualmente se sabe que las terapias que incluyen IPs han mostrado disminuir la mortalidad de una manera importante en las niñas y niños con infección por

VIH (4,7), pero la efectividad de los esquemas basados en INNTR en comparación con los IPs no ha sido adecuadamente establecida (17).

De lo anterior radica la importancia de definir con base en la evidencia científica cuál es el esquema con el que se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños en Colombia menores de 13 años de edad con infección por VIH, y poder dar herramientas a los equipos de salud unificando criterios respecto a esquemas de tratamiento con el fin de disminuir la variabilidad de los mismos, prevenir resistencia y tener información al futuro ante nueva evidencia para generar nuevas recomendaciones.

De acuerdo con el informe UNGASS 2012, el Departamento Nacional de Estadística (DANE) proyectó la población en Colombia para el año 2011 en 46.044.601 personas, de las cuales aproximadamente el 28.1%, es decir 12.963.772, corresponden a niñas y niños de 0 a 13 años de edad (2). Para 2012 se reportó una prevalencia de VIH/Sida entre la población de 15 y 49 años de 0.50%, con un cálculo estimado de 122.127 personas con VIH o Sida; con una proporción diferencial de incidencia (x 100.000 habitantes) de casos notificados de VIH/Sida por departamento entre 2011-2012, donde las cifras más altas se reportan en Barranquilla, Quindío, Cartagena, Valle y Risaralda, según el Boletín Epidemiológico; Colombia, 2013. El porcentaje de Transmisión Materno Infantil (TMI) en el año 2008 se reportó en 5.8% y para el 2009 en 4.9% (2); mientras que para 2010 el porcentaje de transmisión materno infantil fue de 5.3% (18).

## Pregunta PICO derivadas de la pregunta clínica

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida	Dos análogos nucleósidos (AZT/ABC, 3TC) más un inhibidor de proteasa (Lopinavir/Ritonavir)	Dos análogos nucleósidos (AZT/ABC, 3TC) más un no nucleósido (Efavirenz, Nevirapina)	Calidad de vida Mortalidad Neurodesarrollo Crecimiento y desarrollo Reducir morbilidad asociada (infecciones) Adherencia Resistencia Eventos adversos

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Identificación de la evidencia

A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía, se identificó que la guía desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (WHO en el año 2013) (4), respondía esta pregunta. Sin embargo, no fue posible obtener las tablas de evidencia que respaldaban la recomendación en dicha guía, por lo que se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la búsqueda actualizada de la evidencia, que se realizó hasta agosto de 2013, siguiendo el protocolo que se describe a continuación.

## Protocolo de revisión de la literatura

Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Búsqueda	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que evaluaran o compararan dos diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral de primera línea en niñas y niños entre 0 y 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida, teniendo como opciones de comparación esquemas basados en dos análogos nucleósidos más un inhibidor de proteasa vs dos análogos nucleósidos más un no nucleósido.</p> <p>Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando las siguientes bases de datos: <i>Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health</i>. Adicionalmente se evaluaron las referencias adicionales de los artículos preseleccionados y las referencias de la guía de WHO del año 2013 (4).</p>
Criterios de selección de los estudios	<p><b>Inclusión:</b></p> <p>Población: niñas y niños entre 1 y 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida</p> <p>Exposición: dos análogos nucleósidos más un inhibidor de proteasa</p> <p>Comparación: dos análogos nucleósidos más un no nucleósido</p> <p>Desenlaces: calidad de vida, mortalidad, neurodesarrollo, crecimiento y desarrollo, reducir morbilidad asociada (infecciones), adherencia, resistencia, eventos adversos</p> <p>Idioma: sin restricción</p> <p>Tipos de estudio: RSL, ECAs.</p> <p><b>Exclusión:</b></p> <p>Estudios que no definieran claramente que los esquemas antirretrovirales utilizados fueran primera línea de tratamiento o que no definieran los esquemas antirretrovirales evaluados.</p> <p>Estudios que no compararan esquemas de tres medicamentos, es decir, estudios que evaluaran esquemas en monoterapia o terapia dual.</p> <p>Estudios que no definieran claramente el desenlace evaluado o que no evaluaran los desenlaces de interés.</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Estrategia de búsqueda y resultados

Base de Datos	Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health (METABUSCADOR OVID)
Estrategia de búsqueda (términos)	<p><b>VIH</b>  (HIV Infections or HIV).de. OR (HIV or HIV-1 or HIV-2 or HIV1 or HIV2 or HIV infect\$ or human immunodeficiency virus or human immunodeficiency virus or human immuno-deficiency virus or human immune-deficiency virus or (human immun\$ and deficiency virus) or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immuno-deficiency syndrome or acquired immune-deficiency syndrome or (acquired immun\$ and deficiency syndrome)).tw.</p> <p><b>Tratamiento antirretroviral</b>  lamivudine or 3TC or CIPLABUDINA or INHAHIR or zidovudine or AZT or AVIRAL or RETROVIR or CIPLADUOVIR or COMVIVIR or VIRDUAL or Lopinavir or LPV or KALETRA or nevirapine or NVP or CIPLANEVIMUNE or NIVERIN or VIRAMUNE or VIRAVIR or CIPLATRIOMUNE or abacavir or ABC or ABAMUNE or ABAVAN or ZIAGEN or TRIZIVIR or KIVEXA or LAMCAVIR or Efavirenz or EFV or CIPLAEFAVIR or STOCRIN or VIRZEN or didanosine or DDI or VIDEX or tenofovir or TDF or TRUVADA or VIREAD or EMTRICITABINE or FTC or ATRIPLA or etravirine or ETR or INTELENCE or atazanavir or ATZ or REYETAZ or fosamprenavir or FPV or TELZIR or darunavir or DRV or PREZISTA or raltegravir or ISENTRESS or enfuvirtide or FUZEON or T20 or maraviroc or CELSENTRI).tw. OR (Antirretroviral Therapy Highly Active or Anti-Retroviral Agents).de. OR ((anti and hiv) or antirretroviral\$ or (anti and retroviral\$) or HAART or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immuno-deficiency) or (anti and acquired immune-deficiency) or (anti and acquired immun\$ and deficiency)).tw.</p> <p><b>Revisiones sistemáticas</b>  (meta or synthesis or literature or published or extraction or search or MEDLINE or selection or sources or trials or review or articles or reviewed or English or language).ab. OR (randomized or trials or controlled).hw. OR (meta-analysis or review).pt.</p> <p><b>Estudios clínicos</b>  (randomized controlled trial or controlled clinical trial or clinical trial).pt. OR (randomized controlled trials or random allocation or double-blind method or single-blind method or placebos or research design or comparative study or evaluation studies or follow-up studies or prospective studies).de. OR (((clinical trial or (singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$)) and (mask\$ or blind\$)) or placebo\$ or random\$ or control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw</p>

Tipo de artículo/ límites	Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos. *Límite 2000 to current *Límite a población infantil (infant.de OR child.de OR adolescent) *Eliminar duplicados (remove duplicates)
Período buscado	Revisiones sistemáticas: sin límite hasta agosto 2013. Otros estudios desde enero de 2009 a agosto 2013.
Resultados	Revisiones sistemáticas: 716 referencias Estudios clínicos: 1.329 referencias

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Resultados de la revisión

Selección de estudios	<p>Con la estrategia de búsqueda se identificaron 2.045 títulos. Se realizó revisión de los mismos y se preseleccionaron 38 artículos para revisión del resumen (abstract) o texto completo cuando estuviera disponible. Se seleccionaron 6 artículos como referencias para apreciar, de los cuales 4 artículos fueron incluidos en la evidencia (16, 17, 19, 20) y dos fueron excluidas posteriormente por comparar dos INTRs en esquemas de terapia combinada triple (21) y por incluir pacientes con tratamiento previo (22).</p> <p>Los otros 33 artículos fueron excluidos 9 por ser revisiones no sistemáticas de la literatura, revisiones narrativas o guías de práctica clínica (3, 10, 15, 23–28); 17 por ser estudios que no evaluaron al menos dos esquemas de tratamiento antirretroviral triple o no incluir los esquemas terapéuticos de inclusión (21, 29–44); 4 por no ser esquemas de primera línea (22, 45–47); 1 por ser el resumen de un protocolo de la OMS para evaluar la resistencia al tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 18 meses de edad a quienes se les han realizado pruebas para diagnóstico temprano en la infancia (48); 1 por ser un estudio longitudinal que evaluó el efecto de la terapia antirretroviral al comparar el inicio de tratamiento antirretroviral vs tratamiento instaurado previamente vs no tratar (49) y 1 por ser un estudio de cohorte que evaluó diferentes esquemas de tratamiento en diferentes poblaciones pediátricas con VIH incluyendo niñas y niños con Sida por lo que se consideró que no eran esquemas de primera línea (50).</p>
Estudios incluidos	<p>Penazzato M – 2012 (19) Babiker A – 2011 (16) Palumbo P – 2010 (20) Palumbo P - 2011 (51) Violari A – 2012 (17)</p>

Estudios excluidos	Luzuriaga K – 1997 (29)	Lindsey JC – 2007 (35)
	Krogstad P – 1999 (42)	Palma P – 2007 (45)
	Eron JJ – 2000 (30)	Salazar JC – 2008 (32)
	Krogstad P – 2002 (22)	Musiime V – 2009 (40)
	Verweel G – 2002 (43)	Riordan A – 2009 (28)
	Havens PL – 2003 (24)	Welch S – 2009 (3)
	Sanchez JM – 2003 (33)	Cadilla A – 2010 (25)
	Flynn PM – 2004 (44)	Camacho-Gonzalez AF – 2010 (15)
	Handforth J – 2004 (10)	Buchholz B – 2010 (26)
	Chadwick – 2005 (41)	Molina JM – 2010 (37)
	Chokephaibulkit K – 2005 (34)	Spaulding A – 2010 (21)
	Ramos JT – 2005 (23)	Judd A – 2011 (50)
	Koekkoek S – 2006 (49)	Nacro B – 2011 (39)
	Pensieroso S – 2006 (47)	Bertagnolio S – 2012 (48)
	Romanelli RM – 2006 (31)	Chokephaibulkit K – 2012 (38)
	Dixon TC – 2007 (27)	Kuhn L – 2012 (46)
	Green H – 2007 (36)	

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Resumen de hallazgos

Con la estrategia de búsqueda, se identificaron una RSL (19), tres ECAs (16,17,20) dos de los cuales ya estaban incluidos en la revisión sistemática, que evaluaban los esquemas propuestos de tratamiento antirretroviral de interés para esta recomendación: esquemas que incluyen dos inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa o inversa (INTR) con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) vs un inhibidor de proteasa (IP). La revisión sistemática de literatura fue calificada como de ALTA CALIDAD y los ECAs como ACEPTABLES, según lista de chequeo SIGN.

La RSL (19) que evaluó el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 2 años de edad tuvo como objetivo secundario determinar con cuál tratamiento antirretroviral se debe iniciar el tratamiento comparando los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) y los inhibidores de proteasa (IPs). Esta RSL incluyó los resultados del ensayo P1060 implementado por *The Pediatric AIDS Clinical Trials Network (PACTG)*, realizado en seis países de África e India que comprendía dos ensayos clínicos aleatorizados paralelos: uno que incluía niñas y niños con infección por VIH quienes habían estado expuestos a una dosis

única de Nevirapina (cohorte 1) y el otro incluía niñas y niños que no habían sido expuestos a dosis única de Nevirapina (cohorte 2). Ambas cohortes suspendieron la inclusión de pacientes tempranamente de acuerdo con la recomendación del comité de datos y seguridad. En la cohorte 1, que evaluaba la terapia inicial con Zidovudina y Lamivudina más Nevirapina o Lopinavir/Ritonavir, se incluyeron 164 niñas y niños con infección por VIH entre 6 y 36 meses de edad quienes habían estado expuestos a una dosis única de profilaxis con Nevirapina y que de acuerdo a las recomendaciones de la OMS requerían tratamiento. Los datos de esta cohorte son los que corresponden a uno de los ECA identificados con la estrategia de búsqueda utilizada (20). La cohorte 2 del estudio P1060, un estudio aleatorizado paralelo a la cohorte 1, incluyó 288 niñas y niños entre 2 y 36 meses de edad que no habían sido expuestos a dosis única de profilaxis con Nevirapina (o cualquier otro antirretroviral tomado por la madre) y fueron aleatorizados a tratamiento antirretroviral de primera línea basada en Nevirapina o en Lopinavir/Ritonavir. Los niños de este estudio fueron estratificados por edad menor o igual a 12 meses y se excluyeron niños que tuvieran tuberculosis. Los resultados presentados en la RSL sobre este estudio corresponden a datos preliminares que fueron presentados en una conferencia científica (51). Con la estrategia de búsqueda se identificó la publicación final de este estudio (17) y sus resultados se incluyen en este análisis de evidencia.

El otro ECA identificado a través de la revisión de referencias adicionales fue el estudio PENPACT-1 desarrollado por la colaboración entre *the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA)* y *the Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG/IMPACT)* publicado en el 2012 (16) que evaluó la efectividad a largo plazo del tratamiento antirretroviral en niñas y niños sin tratamiento o quienes habían recibido menos de 56 días de medicamentos antirretrovirales para disminuir la transmisión madre-hijo (excluyendo dosis única de Nevirapina) de Europa/norte y Sur América iniciando tratamiento con 2 INTRS más IP en comparación con 2INTR más INNTR y el cambio a segunda línea de tratamiento cuando la carga viral fuera mayor o igual  $\geq 1.000$  copias/ml vs mayor o igual a  $\geq 30.000$  copias/ml en un diseño abierto factorial aleatorizado. Este ECA aleatorizó de manera estratificada por edad (menor a 3 años de edad o mayor o igual a  $\geq 3$  años) 266 niñas y niños con mediana de edad de 6.5 (RIC 2.8-12.9) de 68 centros en 13 países (133 en Europa, 77 en Norte América y 56 en Sur América) entre septiembre de 2002 y septiembre de 2005.

## Evidencia sobre desenlaces

No se identificaron estudios que evaluarán los desenlaces de calidad de vida, neurodesarrollo o resistencia.

*Mortalidad:* en las niñas y niños entre 2 y 36 meses de edad con infección con VIH no se pudieron detectar diferencias en la mortalidad al comparar las niñas y niños que reciben tratamiento de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP), en comparación con los que reciben esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) (RR de 2.27 (IC 95% 0.88-5.81) (17).

*Reducción de morbilidad asociada:* para evaluar este desenlace se consideró como morbilidad asociada los eventos categoría C del CDC-Atlanta. Al comparar los esquemas basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina), no se reportaron diferencias entre los grupos de tratamiento (RR 0.51 (IC 95% 0.13 a 1.99) (16).

*Crecimiento y desarrollo:* los esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en IPs potenciados como el LPV/r (ZDV más 3TC más LPV/r) en niños con infección con VIH entre 2 y 36 meses, muestran un incremento en el puntaje Z para el peso (MD=0.37, 95% IC 0.08-0.65, p=0.01) así como también un incremento en el puntaje Z para la talla (MD=0.23, 95% CI 0.04-0.42, p=0.02) (19).

De manera similar al comparar los esquemas basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina), se reportan incrementos en las medianas de puntaje Z tanto para el peso como la talla en los grupos de tratamientos basados en INNTR. El aumento promedio en el puntaje Z para el peso para la edad entre la línea de base y los 4 años de seguimiento fue de 0.53 en el grupo de tratamiento con IP vs 0.77 en el grupo de tratamiento con INNTR (p=0.05) y el aumento promedio en el puntaje Z para la talla para la edad fue de 0.61 vs 0.64 para el grupo de tratamiento con IP en comparación con el grupo de tratamiento con INNTR respectivamente (p=0.27).

*Adherencia al tratamiento:* en las niñas y niños con infección por VIH entre 2 y 36 meses de edad que no habían sido expuestos a dosis única de profilaxis con Nevirapina (o cualquier otro antirretroviral tomado por la madre), de acuerdo con el reporte de los cuidadores, se describió una adherencia a la terapia del 100% en las primeras 24 semanas de tratamiento, sin encontrarse diferencias significativas entre los esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) ( $p=0.16$ ) (17).

*Eventos adversos:* al comparar el tratamiento antirretroviral basado en los esquemas de primera línea con INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) con los esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en niñas y niños con infección con VIH entre 2 y 36 meses de edad, no se encuentra una diferencia significativa en el número de niñas y niños que presentaron eventos adversos, definidos como anormalidades de laboratorio grado 3 o mayor (RR= 1.20 IC 95% 0.93 – 1.56) (17). Adicionalmente al comparar los esquemas basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina), no se presentaron diferencias entre los grupos de tratamiento en el número de niñas y niños que presentaron eventos adversos, definidos como eventos adversos grado 3/4 (RR: 1.13 IC 95% 0.73-1.77  $p=0.58$ ) ni en el número de niñas y niños que presentaron eventos adversos serios (RR de 1.08 (IC 95% 0.65 – 1.80  $p=0.84$ ) (16).

Otros desenlaces reportados no definidos como críticos:

*Falla virológica:* la RSL (19) evaluó falla virológica (definida como la confirmación de niveles plasmáticos de menos de 1 log 10 copias/ml por debajo del nivel de entrada al estudio de las doce a 24 semanas después del inicio de tratamiento o la confirmación de niveles plasmáticos de ARN VIH de más de 400 copias/ml). El hazard ratio de falla virológica fue de 2.28 (IC 95% 1.55-3.34) veces más alto en las niñas y niños que iniciaban esquema de tratamiento antirretroviral basado en Nevirapina en comparación con los que iniciaban esquema basado en Lopinavir/Ritonavir ( $p=0.005$ ). El HR para falla virológica o muerte en el grupo de esquema de tratamiento basado en Nevirapina comparado con el esquema basado en Lopinavir/Ritonavir fue mayor en los lactantes menores de 12 meses de edad (HR 3.88, 95% CI 2.06-7.30,  $p<0.0001$ ) comparado con niños mayores (HR 1.67, 95% CI 1.03-2.70,  $p=0.04$ ), lo que sugiere que existe una diferencia importante en el

tiempo hasta falla virológica (o muerte) entre los esquemas basados en Nevirapina y los esquemas basados en Lopinavir/Ritonavir cuando la terapia es iniciada en el primer año de vida.

*Impacto sobre el % de LT CD4:* al comparar el tratamiento antirretroviral basado en los esquemas de primera línea con INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) con los esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en niñas y niños con infección con VIH entre 2 y 36 meses, el incremento en el porcentaje de LT CD4 fue mayor en el grupo de Nevirapina en comparación con el esquema basado en Lopinavir/Ritonavir pero esta estimación carece de precisión (MD=1.56, 95% CI -0.29-3.41, p=0.10) (19). Adicionalmente al comparar los esquemas basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina), en niñas y niños con infección por VIH con una mediana de edad de 6.5 años, el incremento promedio en el porcentaje de LT CD4 entre la línea de base y los 4 años de seguimiento fue de 13.7% en el grupo de IPs en comparación con 15.2% en el grupo de INNTR (MD 1.5 IC 95% -0.7-3.7 p=0.19) (16).

### Calidad del conjunto de la evidencia

La calidad de la evidencia, de acuerdo con los perfiles GRADE (Anexo 17.2-tablas 1-2), es entre muy BAJA Y MODERADA para los desenlaces críticos como muerte, morbilidad, crecimiento y desarrollo, efectos adversos o adherencia y desenlaces importantes como cambios en el porcentaje de LT CD4 y falla virológica. La calificación de esta evidencia se debe principalmente al riesgo de sesgo en la conducción de los estudios, la falta de información precisa para definir el tamaño del efecto (en desenlace de adherencia) y en la imprecisión de las estimaciones.

### Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

El principal objetivo del tratamiento antirretroviral indicado en las niñas y niños con infección por VIH, es suprimir al máximo la replicación viral, restaurar y preservar la función inmune; reducir la morbilidad y mortalidad asociada al VIH con la menor toxicidad relacionada con los medicamentos, mantener un crecimiento y desarrollo neurocognitivo normal y mejorar la calidad de vida (3–6). Existen actualmente alrededor de 19 medicamentos antirretrovirales aprobados para uso en pediatría.

La evidencia muestra que iniciar tratamiento antirretroviral de primera línea basados en dos INTRs más un IP no se asocia con un mayor beneficio en los desenlaces críticos como muerte, morbilidad, efectos adversos ni adherencia en comparación con los esquemas basados en dos INTRs más un INNTR. Se considera la calidad de esta evidencia entre MUY BAJA y MODERADA (Anexo 17.2-tablas 1-2). Para los desenlaces críticos como crecimiento y desarrollo e importantes como cambios en el porcentaje de LT CD4, los resultados favorecen el tratamiento basado en INNTR (calidad de la evidencia MODERADA). En desenlaces como falla virológica los resultados favorecen el tratamiento de primera línea basado en IPs (calidad de la evidencia BAJA).

Debido a que, la evidencia disponible para los desenlaces definidos como críticos, (muerte, morbilidad, efectos adversos y adherencia) no sustenta el recomendar un esquema sobre el otro (calidad de la evidencia entre MUY BAJA y MODERADA, que no muestra diferencias importantes en los desenlaces de interés); el panel de expertos por unanimidad consideró formular las recomendaciones basados en la práctica que actualmente ha mostrado mejores resultados, la cual se basa principalmente en las recomendaciones dadas por la guía desarrollada por la Organización Mundial de la Salud en 2010 y actualizada en 2013 (4). Esta decisión se basó en que ésta práctica ha mostrado disminuir la mortalidad en estos grupos etarios (4,7). Con base en las recomendaciones formuladas por la guía de OMS, en reunión presencial y bajo un sistema de votación electrónico se decidieron los esquemas de tratamiento que hacen parte de las recomendaciones de esta guía. En la votación se tuvieron en consideración, además, cada uno de los aspectos que se describen a continuación, los cuales fueron informados al panel en el formato EtR (Anexo 17.2), previamente a la reunión.

En las Figura 3 y Figura 4 se encuentran los algoritmos de manejo propuestos por el GDG.

### Consideración de beneficios y riesgos

No existe evidencia actual que soporte el potencial beneficio de iniciar tratamiento antirretroviral de primera línea con esquemas basados en IPs como LPV/r, aunque tampoco hay evidencia sobre que alguno de estos esquemas aumente los riesgos de desenlaces adversos. Es importante resaltar que no se tiene evidencia del impacto del inicio del tratamiento antirretroviral de primera línea con esquemas basados INNTR en comparación con los esquemas basados en IPs sobre desenlaces como calidad de vida, neurodesarrollo o resistencia.

Esta afirmación se basa en los hallazgos que se describen a continuación: los potenciales beneficios (efectos deseables) del tratamiento antirretroviral de primera línea en esquemas basados en IPs en combinación con dos INTR son los relacionados con una reducción en desenlaces como mortalidad, morbilidad asociada, falla terapéutica, falla virológica así como una mejoría en conteos de LT CD4 y una menor resistencia a la terapia. Sin embargo con base en los resultados presentados, estos no mostraron una diferencia significativa en el efecto sobre estos desenlaces considerados como críticos, en comparación con los esquemas basados en INNTR. (Anexo 17.2)

Como efectos indeseables se podrían enumerar que con los esquemas basados en IPs se tiene un mayor costo del tratamiento y una menor adherencia dadas las dificultades de su administración en comparación con los esquemas basados en INNTR.

En los estudios evaluados no se han identificado riesgos importantes para las niñas y niños con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral de primera línea con esquemas basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) ni tampoco al comparar los esquemas basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina).

De acuerdo con la evidencia presentada, el tratamiento antirretroviral de primera línea con esquemas basados IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en comparación con los esquemas basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) o basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) en comparación con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina) no se relaciona con un beneficio en cuanto a reducción significativa de los desenlaces indeseables (mortalidad, morbilidad asociada [eventos categoría C], y presencia de eventos adversos en general) o aumento en los deseables (mayor adherencia).

- **Consideraciones sobre los subgrupos**

El tratamiento antirretroviral con esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más

LPV/r) en niñas y niños con infección por VIH entre 6 y 36 meses de edad con exposición previa a INNTR, mostró que la diferencia estimada de falla terapéutica fue mayor entre niñas y niños de 6 a 12 meses de edad que en niñas y niños mayor de 12 meses de edad (45.3% en el grupo de esquema basado en NVP y de 23.3 % en el grupo de esquema basado en LPV/r vs 28.9% y 17.5% respectivamente), pero estas diferencias no fueron significativas y limitadas debido al pequeño tamaño de muestra en el estrato de mayor edad (41 niñas y niños 25%) y solamente 12 de esos 41 niñas y niños (7% del total de la muestra) tenían entre 24 y 36 meses de edad (20). (Anexo 17.2-tablas 1-2),

El tratamiento antirretroviral con los esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en niñas y niños con infección con VIH entre 2 y 36 meses de edad sin exposición previa a INNTR, mostró que los resultados para el desenlace primario, es decir falla virológica o discontinuación del tratamiento por cualquier razón incluyendo muerte a las 24 semanas de seguimiento fueron similares entre los diferentes estratos de edad (21.5 puntos porcentuales a través de ambos estratos de edad, 22.0 puntos porcentuales para niñas y niños menores de 12 meses de edad y 21.3 puntos porcentuales para los niños mayores de 12 meses de edad). Adicionalmente estos resultados ajustando por edad, sexo, severidad de la infección por VIH, la dosis de Nevirapina al ingreso al estudio, la documentación de la exposición a una sola dosis de Nevirapina y subtipo de VIH fueron similares a los resultados del análisis no ajustado. Solamente el nivel de ARN del VIH-1 fue un predictor significativo del desenlace primario después de ajustar por tratamiento ( $p=0.03$ ). Las pruebas de interacción mostraron que no hay evidencia que las diferencias entre los grupos de tratamiento en este desenlace variaron entre los subgrupos ( $p=0.31$  para edad y  $p=0.18$  para la dosis de Nevirapina y  $p\geq 0.10$  para todos los demás subgrupos (17).

### Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Se realizó una búsqueda en MEDLINE con los términos MESH “*patient preferences*” and (AIDS or Anti-HIV agents), que arrojó 23 estudios, se seleccionaron 6 y 7 más por referencias relacionadas. Sólo dos estudios cumplieron con el criterio de ser realizados para identificar las preferencias y valores del paciente, sobre el tipo del tratamiento recibido y sus efectos colaterales o eventos adversos, solo uno de ellos realizado en familiares de niñas y niños con VIH/Sida (52) que se descartó por ser relacionado más con adherencia que preferencias.

Como evidencia indirecta de este aspecto se tomó un estudio realizado en adultos (53) en el cual se utilizó la metodología de grupos focales en 30 pacientes con infección por VIH y se realizaron encuestas en 31 pacientes adicionales, para conocer sus preferencias en cuanto a tratamientos antirretrovirales. Este estudio mostró que la mayoría de los pacientes prefieren tener que tolerar eventos adversos y otros inconvenientes relacionados con el tratamiento a favor de recibir una terapia potente (53).

### Implicaciones sobre los recursos

Es claro que el inicio de tratamientos de primera línea basados en IPs como LPV/r a todos los pacientes menores de 13 años de edad con diagnóstico de infección por VIH aumentará los costos del tratamiento. Sin embargo, se podría pensar que este aumento en los costos podrá resultar en un impacto importante en desenlaces críticos como la falla terapéutica y falla virológicas, lo cual finalmente podrá verse reflejado en una disminución de costos a largo plazo asociado a mejores desenlaces en salud, pero este supuesto no es tan claro debido a que no hay evidencia que muestre diferencias en los desenlaces de interés.

Dada esta incertidumbre el panel decidió realizar sobre esta pregunta una Evaluación Económica completa que aporte esta información para la toma de decisiones. De acuerdo con dicha evaluación (ver sección Evaluación Económica); si se considera el esquema de tratamiento con NVP en las niñas y niños menores de 3 años de edad domina por su bajo costo, excepto que se esté dispuesto a pagar más de 20 millones de pesos por cada QALY, situación en la cual LPVr es una opción.

Para las niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad el manejo más costo efectivo es con LPVr y solo si se está dispuesto a pagar más de 40 millones de pesos es aceptable el manejo con EFV.

En ambas terapias, la variable que determina con más probabilidad la relación costo-efectividad está relacionada con el costo del medicamento. Por tratarse de una población especial muy específica (menos cuatro mil diagnosticados y tratados) y ser un tema prioritario en la agenda política del país, el criterio económico no debe primar sobre el clínico en la atención integral de las niñas y niños con VIH.

## Recomendaciones

En las niñas y niños con infección por VIH/Sida menores de 13 años de edad, el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral varía de acuerdo con la edad de la niña o niño, por tanto para iniciar tratamiento antirretroviral se hacen recomendaciones específicas según los siguientes grupos de edad:

En **niñas y niños mayores de 14 días y menores de 3 años de edad**, se sugiere:

### RECOMENDACIÓN 15

---

Iniciar con un régimen basado en Lopinavir/Ritonavir en combinación con dos INTRs: Lamivudina en combinación con Zidovudina o Abacavir. \*

---

En **niñas y niños de 3 años y menores de 13 años de edad**, se sugiere:

### RECOMENDACIÓN 16

---

Iniciar con un régimen basado en un INNTR como Efavirenz y como alternativa Nevirapina en combinación con dos INTRs: Lamivudina en combinación con Zidovudina o Abacavir. \*

**Fuerza y dirección de la recomendación:** DÉBIL A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)

---

- \* En pacientes con reacción adversa a esquemas que contengan Abacavir solicitar el estudio HLA-B 5701

Las formas de presentación, dosis, indicaciones y efectos adversos, de los medicamentos sugeridos en esta recomendación se encuentran en el Anexo 10 “Vademécum de medicamentos antirretrovirales en pediatría” generado por el GDG.

## Puntos de buena práctica clínica

- Medicamentos como Nelfinavir, inhibidor de proteasa (IP) no reforzado, Didanosina (DDI) y Estavudina (D4T), son medicamentos que NO deben incluirse en los esquemas de tratamiento antirretroviral en niñas y niños

menores de 13 años de edad por su potencial de toxicidad, interacciones con otros medicamentos y eficacia virológica.

- Es necesario asegurar la adherencia al tratamiento antirretroviral para disminuir la resistencia a los mismos, por lo que se deben intensificar las acciones de educación a las familias y cuidadores. En el Anexo 11 se presentan algunas acciones dirigidas a mejorar la adherencia del paciente sugeridas por el GDG que pueden ser adoptadas por los profesionales de la salud a cargo de estos pacientes.
- Durante el tratamiento antirretroviral de las niñas y niños es fundamental realizar un adecuado seguimiento del paciente. El Anexo 9 contiene un plan de seguimiento sugerido por el GDG que puede ser adoptado por los profesionales de la salud a cargo de estos pacientes.

### Implicaciones sobre equidad

Al analizar el porcentaje de TMI del VIH para el 2011 por entidad territorial, se observan diferencias importantes en este indicador. Las entidades territoriales con mayor porcentaje de TMI son Casanare con el 20%, Huila 16.7%, Tolima 14.3%, Atlántico 12%, seguidas por Quindío con 10.5%, Bolívar 8.3% y Santa Marta 8%. Las entidades territoriales que se encuentran por debajo del promedio nacional son Meta, Antioquia y Cesar; cabe resaltar que Boyacá y San Andrés no presentaron casos de transmisión materno infantil del VIH; al 100% de las niñas y niños de estas entidades se les realizaron los exámenes pertinentes y se clasificaron como sanos, sin infección por VIH, el porcentaje total de gestantes tamizadas ha aumentado de 31% en 2008 a 69% para 2011 (18)

Se considera importante que se garantice el acceso a la terapia antirretroviral recomendada como primera línea de manejo a toda la población infantil en todo el territorio nacional de manera oportuna y continua.

Para el éxito del tratamiento en todas las niñas y niños con infección por VIH/Sida, es fundamental que se garantice no sólo el suministro del tratamiento antirretroviral sino también la existencia de mecanismos para el seguimiento adecuado de los pacientes en todas las áreas del territorio nacional, lo que incluye personal adecuadamente entrenado que este en capacidad de evaluar los desenlaces en salud, así como la adherencia al tratamiento antirretroviral y la tolerabilidad a los medicamentos.

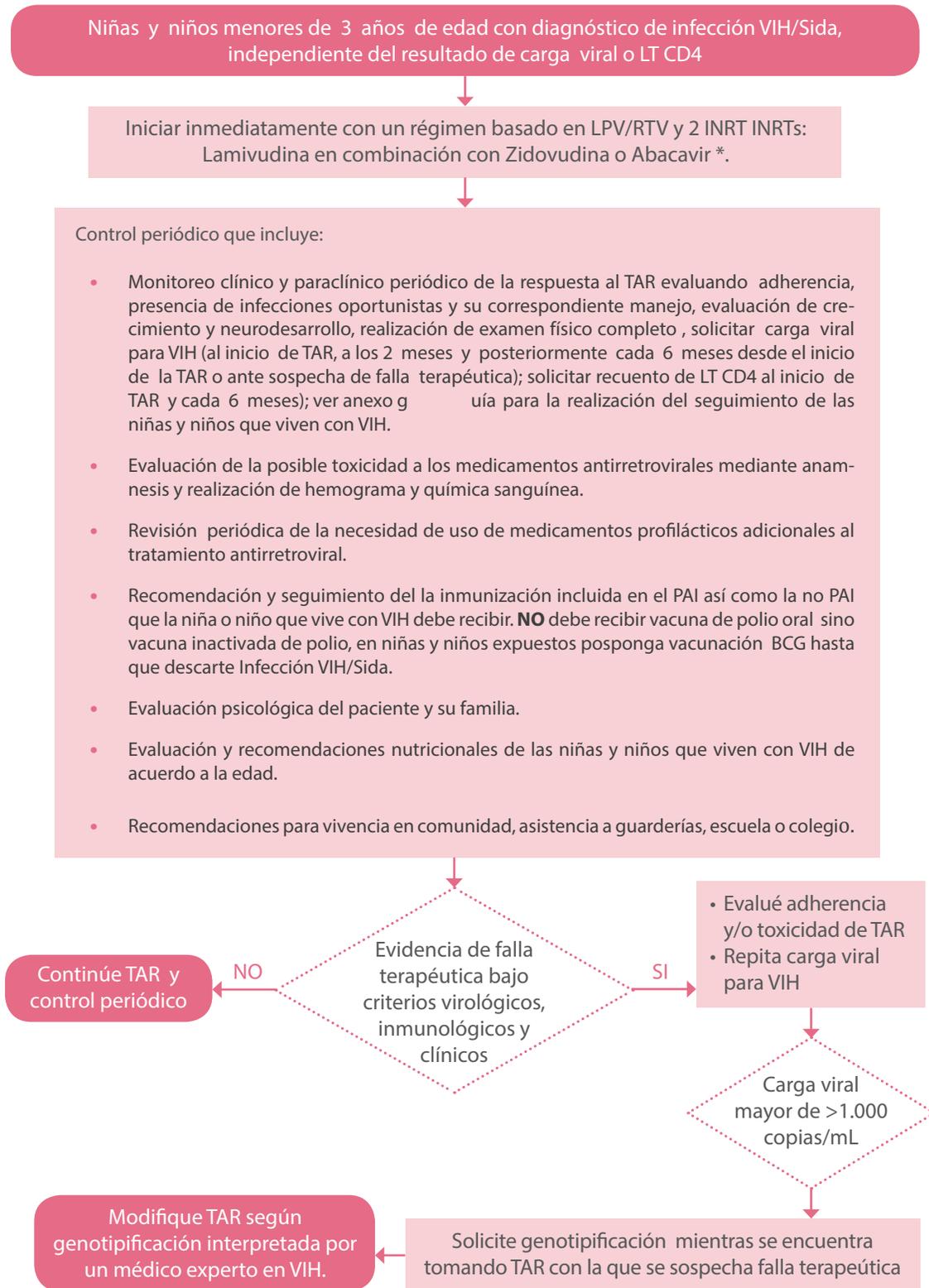
### Barreras y facilitadores

En la actualidad la disponibilidad en el país de presentaciones combinadas de los medicamentos antirretrovirales es limitada, por lo que esta puede ser una barrera al momento de implementar las recomendaciones ya que se ha visto menor adherencia al tratamiento antirretroviral cuando éste se basa en múltiples pastillas. Igualmente se requiere de presentaciones pediátricas de los medicamentos antirretrovirales.

Algunas potenciales barreras relacionadas con la organización y la infraestructura son:

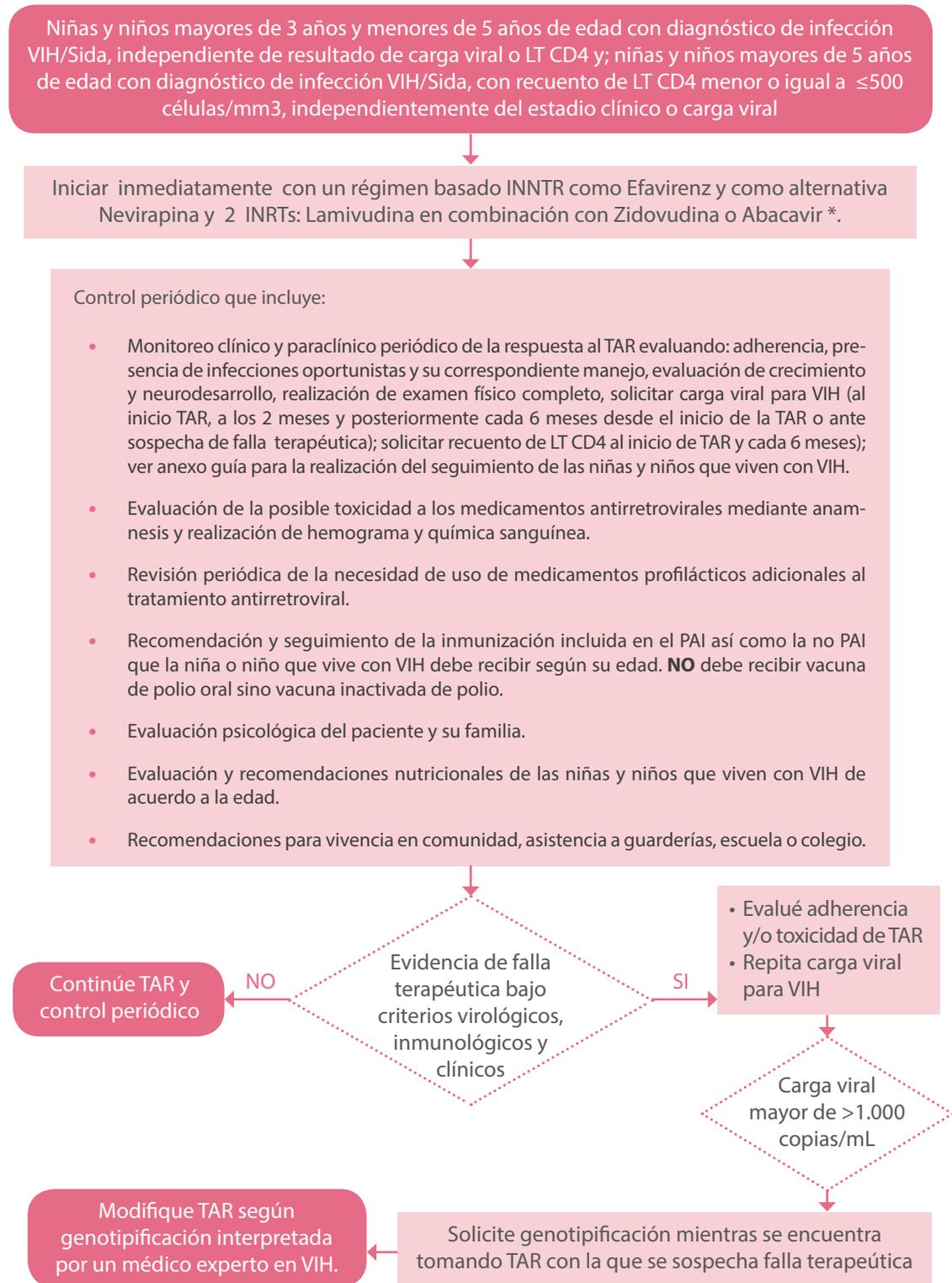
- Insuficiente equipo interdisciplinario entrenado en el manejo del paciente con VIH/Sida
- Servicios poco flexibles a las necesidades de las familias y los usuarios
- Prestación de servicios de salud fragmentados y desintegrados, que lleva a falta de continuidad en el tratamiento antirretroviral y oportunidad en las acciones de seguimiento necesarias
- Estigma y discriminación de los pacientes con VIH/Sida desde el sector salud
- Desconocimiento de derechos por parte de los cuidadores y las madres que viven con VIH
- Escaso abastecimiento de insumos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del VIH/Sida

Figura 3. Algoritmo de manejo de niñas y niños con infección por VIH/Sida menores de 3 años de edad.



\* En pacientes con reacción adversa a esquemas que contengan Abacavir solicitar el estudio HLA-B 5701

Figura 4. Algoritmo de manejo de niñas y niños con infección por VIH/Sida mayores de 3 años y menores de 13 años de edad.



\* En pacientes con reacción adversa a esquemas que contengan Abacavir solicitar el estudio HLA-B 5701

## Referencias

1. World Health Organization. Paediatric HIV Surveillance Among Infants and Children Less Than 18 Years of Age. [2013] - PubMed - NCBI [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1. Paediatric+HIV+surveillance+among+infants+and+children+less+than+18+years+of+age+WHO+2013+UNAIDS>
2. Ministerio de Protección Social. Informe mundial de avances en la lucha contra el Sida. Colombia 2012. Informe UNGASS - 2012 Seguimiento de la declaración de compromiso sobre el VIH/Sida [Internet]. 2012. Available from: [http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries/ce\\_CO\\_Narrative\\_Report\[1\].pdf](http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report[1].pdf)
3. Welch S, Sharland M, Lyall EGH, Tudor-Williams G, Niehues T, Wintergerst U, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Oct 27];10(10):591-613. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878352>
4. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV Infection. [Internet]. Geneva; 2013. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
5. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la Infección por VIH/Sida y sus comorbilidades asociadas [Internet]. 2012. Available from: [http://aidstar-one.com/sites/default/files/Argentina\\_2012\\_tagged.pdf](http://aidstar-one.com/sites/default/files/Argentina_2012_tagged.pdf)
6. Organización Mundial de la Salud. Directrices unificadas sobre el uso de medicamentos antirretrovíricos para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH [Internet]. World Health Organization; 2013. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/short\\_summary/es/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/short_summary/es/index.html)
7. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. [Internet]. 2012. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
8. Panel de expertos del colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica (CEVIHP) Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y Secretaria del Plan nacional del Sida. Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por VIH [Internet]. 2012. Available from: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_0.pdf)

9. Ministerio de Salud (Santiago de Chile). Guía Clínica Síndrome De Inmunodeficiencia Adquirida VIH/Sida. [Internet]. 2010. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/chile\\_art.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/chile_art.pdf)
10. Handforth J, Sharland M. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatr Drugs* [Internet]. 2004 Jan [cited 2013 Aug 23];6(3):147–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170362>
11. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe [Internet]. Washington. D.C.; 2012. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=17504&Itemid=&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=17504&Itemid=&lang=es)
12. Cordova G. Atención de la infección por VIH/Sida en el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia [Internet]. Available from: [http://especiales.universia.net.co/dmdocuments/atencion\\_Sida.pdf](http://especiales.universia.net.co/dmdocuments/atencion_Sida.pdf)
13. Ministerio de Protección Social. Guía para el manejo de VIH/Sida basada en la evidencia Colombia [Internet]. 2006. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/Guía para el manejo de VIH Sida.pdf>
14. Arrivé E, Newell M-L, Ekouevi DK, Chaix M-L, Thiebaut R, Masquelier B, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent madre-hijo transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2013 Sep 11];36(5):1009–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533166>
15. Camacho-Gonzalez AF, Ross AC, Chakraborty R. The clinical care of the HIV-1-infected infant. *Clin Perinatol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Sep 3];37(4):873–85, xi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078456>
16. Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, et al. First-line antirretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Aug 12];11(4):273–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3111069&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

17. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus Ritonavir-boosted Lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jun 21 [cited 2013 Sep 3];366(25):2380–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3443859&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
18. Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección de Promoción y Prevención Estrategia para la eliminación de la transmisión materno infantil (TMI) del VIH Congénita y de la Sífilis, Caicedo S. Medición del porcentaje de TMI del VIH. Colombia 2011. 2013.
19. Penazzato M, Prendergast A, Tierney J, Cotton M, Gibb D. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 2 years of age. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Aug 9];7:CD004772. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786492>
20. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Oct 14 [cited 2013 Sep 4];363(16):1510–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3021781&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
21. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Aug 12];(8):CD008651. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687097>
22. Krogstad P, Lee S, Johnson G, Stanley K, McNamara J, Moyo J, et al. Nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, Nelfinavir, or Ritonavir for pretreated children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2013 Sep 4];34(7):991–1001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880966>
23. Ramos JT, de José MI, Polo R, Fortuny C, Mellado MJ, Muñoz-Fernández MA, et al. [Recommendations of the CEVIHP/SEIP/AEP/PNS on antiretroviral treatment in HIV-infected children and teenagers]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2005 May [cited 2013 Nov 7];23(5):279–312. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899180>
24. Havens PL. Principles of antiretroviral treatment of children and adolescents with human immunodeficiency virus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2003 Oct [cited 2013 Nov 7];14(4):269–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724792>

25. Cadilla A, Qureshi N, Johnson DC. Pediatric antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Nov 7];8(12):1381–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21133664>
26. Buchholz B, Hien S, Weichert S, Tenenbaum T. Pediatric aspects of HIV1-infection - an overview. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Nov 7];62(4):371–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940671>
27. Dixon TC, Cunningham CK. Treatment of children with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2007 May [cited 2013 Nov 7];4(2):93–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547831>
28. Riordan A, Bugembe T. Update on antiretroviral therapy. *Arch Dis Child* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Nov 7];94(1):70–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838416>
29. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 May 8 [cited 2013 Nov 7];336(19):1343–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9134874>
30. Eron JJ, Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* [Internet]. 2000 Jul 28 [cited 2013 Nov 7];14(11):1601–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10983647>
31. Romanelli RMC, Pinto JA, Melo LJ, Vasconcelos MA, Pereira R de M. Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected children. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2006 Sep 8 [cited 2013 Sep 3];82(4):260–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881008>
32. Salazar JC, Cahn P, Yogev R, Negra M, Della, Castelli-Gattinara G, Fortuny C, et al. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with Ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. *AIDS* [Internet]. 2008 Sep 12 [cited 2013 Nov 7];22(14):1789–98. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2758664&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>

33. Sánchez JM, Ramos Amador JT, Fernández de Miguel S, González Tomée MI, Rojo Conejo P, Ferrnado Vivas P, et al. Impact of highly active antirretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2003 Oct [cited 2013 Nov 7];22(10):863–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551485>
34. Chokephaibulkit K, Vanprapar N, Sutthent R, Phongsamart W, Chotpitayasunondh T, Bowornkitikajorn P, et al. Initiation of antirretroviral treatment with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus-infected infants with less advanced disease in a resource-limited setting: a multi-center study in Thailand 1998-2000. *J Med Assoc Thai* [Internet]. 2005 Nov [cited 2013 Nov 7];88 Suppl 8:S1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16858848>
35. Lindsey JC, Malee KM, Brouwers P, Hughes MD. Neurodevelopmental functioning in HIV-infected infants and young children before and after the introduction of protease inhibitor-based highly active antirretroviral therapy. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Nov 7];119(3):e681–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296781>
36. Green H, Gibb DM, Walker AS, Pillay D, Butler K, Candeias F, et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* [Internet]. 2007 May 11 [cited 2013 Nov 7];21(8):947–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457088>
37. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/Ritonavir compared with twice-daily Lopinavir/Ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antirretroviral- HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Nov 7];53(3):323–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032785>
38. Chokephaibulkit K, Nuntarukchaikul M, Phongsamart W, Wittawatmongkol O, Lapphra K, Vanprapar N, et al. Once-versus twice-daily Lopinavir/Ritonavir tablets in virologically suppressed, HIV-infected, treatment-experienced children: comparative pharmacokinetics and virological outcome after switching to once-daily Lopinavir/Ritonavir. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Nov 7];67(12):2927–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22923483>

39. Nacro B, Zoure E, Hien H, Tamboura H, Rouet F, Ouiminga A, et al. Pharmacology and immuno-virologic efficacy of once-a-day HAART in African HIV-infected children: ANRS 12103 phase II trial. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2013 Nov 7];89(6):451–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3099551&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Musiime V, Ssali F, Kayiwa J, Namala W, Kizito H, Kityo C, et al. Response to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy in HIV-infected children with perinatal exposure to single-dose nevirapine. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Nov 7];25(10):989–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778270>
41. Chadwick EG, Rodman JH, Britto P, Powell C, Palumbo P, Luzuriaga K, et al. Ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected infants younger than 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2005 Sep [cited 2013 Sep 3];24(9):793–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148846>
42. Krogstad P, Wiznia A, Luzuriaga K, Dankner W, Nielsen K, Gersten M, et al. Treatment of human immunodeficiency virus 1-infected infants and children with the protease inhibitor Nelfinavir mesylate. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1999 May [cited 2013 Nov 7];28(5):1109–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452644>
43. Verweel G, van Rossum AMC, Hartwig NG, Wolfs TFW, Scherpbier HJ, de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* [Internet]. 2002 Feb [cited 2013 Nov 7];109(2):E25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11826235>
44. Flynn PM, Rudy BJ, Douglas SD, Lathey J, Spector SA, Martinez J, et al. Virologic and immunologic outcomes after 24 weeks in HIV type 1-infected adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2013 Nov 7];190(2):271–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15216461>

45. Palma P, Romiti ML, Cancrini C, Pensiero S, Montesano C, Santucci MB, et al. Successful simplification of protease inhibitor-based HAART with triple nucleoside regimens in children madre-hijoly infected with HIV. *AIDS* [Internet]. 2007 Nov 30 [cited 2013 Nov 7];21(18):2465–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025883>
46. Kuhn L, Coovadia A, Strehlau R, Martens L, Hu C-C, Meyers T, et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine-based treatment after initial suppression with a protease-inhibitor-based regimen: long-term follow-up of a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Nov 7];12(7):521–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424722>
47. Pensiero S, Romiti ML, Palma P, Castelli-Gattinara G, Bernardi S, Freda E, et al. Switching from protease inhibitor-based HAART to a protease inhibitor-sparing regimen is associated with improved specific HIV-immune responses in HIV-infected children. *AIDS* [Internet]. 2006 Sep 11 [cited 2013 Nov 7];20(14):1893–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954733>
48. Bertagnolio S, Penazzato M, Jordan MR, Persaud D, Mofenson LM, Bennett DE. World Health Organization generic protocol to assess drug-resistant HIV among children <18 months of age and newly diagnosed with HIV in resource-limited countries. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 May [cited 2013 Nov 7];54 Suppl 4:S254–60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3338310&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Koekkoek S, Eggermont L, De Sonnevile L, Jupimai T, Wicharuk S, Apateerapong W, et al. Effects of highly active antirretroviral therapy (HAART) on psychomotor performance in children with HIV disease. *J Neurol* [Internet]. 2006 Dec [cited 2013 Nov 7];253(12):1615–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17093898>
50. Judd A. Early antirretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS* [Internet]. 2011 Nov 28 [cited 2013 Sep 3];25(18):2279–87. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3433031&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
51. Palumbo P, Violari A, Lindsey J, Hughes M, Jean-Philippe P, Mofenson L, et al. NVPvs LPV/r-based ART among HIV+ Infants in Resource-limited Settings: The IMPAACT P1060 Trial. 18th Conf Retroviruses Opportunistic Infect. 2011;Paper 129L.

52. Azmeraw D, Wasie B. Factors associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among children in two referral hospitals, northwest Ethiopia. *Ethiop Med J* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Aug 26];50(2):115–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22924280>
53. Miller L, Huffman H, Weidmer B, Hays R. Patient preferences regarding antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2002;13(9):593–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375611>

## 7.4 Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral del fracaso terapéutico del manejo de la infección por VIH/Sida

### Pregunta clínica

**¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea de acuerdo con la terapia previa en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla terapéutica?**

#### Justificación

El fracaso en el control de la infección por VIH comprende una alteración importante en la regulación de la replicación viral, el sostenimiento inmunológico y el compromiso en la calidad de vida con el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad del paciente. Es necesario generar una discusión sobre la recomendación para identificar los escenarios en los cuales se deben tomar decisiones con respecto al abordaje del paciente pediátrico en falla terapéutica y cómo se debe generar un adecuado y eficaz esquema antirretroviral que permita al paciente sobreponerse a la pérdida del control de la infección. Las definiciones y conceptos asociados a los tipos de fallas son tomados de las guías española y de DHHS de EEUU (1,2). La supresión virológica es el reflejo del éxito del tratamiento antirretroviral, caracterizándose por la medición de ARN viral por debajo de los límites de detección utilizados (menor de <20-75 copias/ml). La falla terapéutica (según definiciones del Cuadro 10) representa así, una respuesta inadecuada al tratamiento

antirretroviral bajo criterios virológicos, inmunológicos y clínicos (3) y ante una sospecha de falta de respuesta al tratamiento antirretroviral, los parámetros de laboratorio deben ser confirmados antes de considerar una pérdida de la eficacia de la misma.

Cuadro 10. Criterios para definición de falla virológica, falla inmunológica y falla clínica (3)

Falla virológica	Respuesta inicial incompleta al tratamiento antirretroviral o rebote de la carga viral después de estar bajo supresión.
Respuesta inicial incompleta al tratamiento antirretroviral	<p>Se determina por detección cuantitativa del virus en función del tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de menos de un logaritmo base 10 (log10)* de ARN del VIH en plasma después de 8 semanas de inicio del tratamiento antirretroviral.</li> <li>• Más de 200 copias/ml después de 6 meses del tratamiento antirretroviral.</li> <li>• Carga viral detectable superior a los límites ultrasensibles después de 12 meses en tratamiento antirretroviral.</li> </ul>
Rebote de la carga viral	Detección repetida de ARN de VIH (cargas virales mayores de >1.000 copias/ml) después de encontrarse en supresión virológica. Por definición, no son "blips".
BLIPS	Elevaciones transitorias de la carga viral por lo general menores de <1.000 copias/ml con un posterior descenso y continuidad en la supresión virológica. Esta es una situación frecuente y normal y se considera que no representa una falla virológica.
Falla Inmunológica	Respuesta inmunológica incompleta al tratamiento antirretroviral o deterioro inmunológico:
Respuesta inmunológica incompleta al tratamiento antirretroviral	<p>En niños con inmunosupresión severa (LT CD4 menor de &lt;15% o 200 células/mm<sup>3</sup>):</p> <p>En niñas y niños menores de 5 años de edad → Aumento menor del &lt;5% de LT CD4 con respecto al valor inicial.</p> <p>En niñas y niños mayor o igual a ≥5 años de edad → Incremento menor de &lt;50 células LT CD4/mm<sup>3</sup> en el primer año de tratamiento antirretroviral con respecto al valor inicial.</p>
Deterioro inmunológico	<p>Caída sostenida de 5 puntos porcentuales de los linfocitos LT CD4 con respecto a su valor inicial en niñas y niños de cualquier edad.</p> <p>Caída del valor absoluto de LT CD4 por debajo del valor inicial en niños de 5 años de edad o mayores**.</p>

Falla virológica	Respuesta inicial incompleta al tratamiento antirretroviral o rebote de la carga viral después de estar bajo supresión.
Falla clínica	<p>Aparición de una nueva infección oportunista o la evidencia clínica de progresión de la enfermedad durante el tratamiento antirretroviral**.</p> <p>Son sugestivas las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Deterioro progresivo del neurodesarrollo: dos o más hallazgos en mediciones sucesivas de alteración en el crecimiento cerebral, deterioro cognitivo o la presencia de signos de alteración motora (documentada con el registro de perímetro cefálico y prueba psicométrica).</li><li>• Alteración en el crecimiento: reducción sostenida de la velocidad de crecimiento en paciente con adecuado soporte nutricional y otros factores descartados.</li><li>• Infecciones graves o recurrentes: persistencia o recurrencia de condiciones definitorias de Sida u otras infecciones serias.</li></ul>

Fuente: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590506>

\* El anexo12 presenta la tabla de correlación de logaritmos en base 10 (Log10) de carga viral según número de copias/ml.

\*\* Es una situación de evaluación urgente con interpretación del contexto inmunoviroológico.

Se comprende así que las resistencias a los antivirales se desarrollan en la niña o el niño que toma tratamiento antirretroviral en el escenario de una inadecuada supresión viral. Otra opción son las resistencias transmitidas, ya que algunas niñas o niños con infección materno infantil han sido expuestos a antirretrovirales perinatalmente y esto afectaría la eficacia de regímenes compuestos especialmente por inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.

En el abordaje del paciente pediátrico en falla terapéutica es necesario descartar los problemas de adherencia al tratamiento antirretroviral como primera causa debido a que la adherencia en la niñez no es constante, cambia según la edad y con los eventos propios de sus vidas como la pubertad o la revelación del diagnóstico (3) (Anexo11).

Otras condiciones a evaluar son la intolerancia a los medicamentos, los aspectos farmacocinéticos y la identificación de resistencias al tratamiento antirretroviral cuando se sospechan (4). Una vez abordada(s) la(s) causa(s) de la falla terapéutica, se deben alcanzar nuevamente los objetivos del tratamiento antirretroviral, como supresión virológica sostenida, recuperación inmunológica, mejoramiento de su condición clínica y desarrollo integral con calidad de vida.

Es entonces cuando la búsqueda de evidencia a favor de inicio de terapia empírica de segunda línea o el hacer uso de genotipificación en la primera falla para construir un esquema antirretroviral de segunda línea, con el objetivo final de alcanzar las metas previamente descritas se hace perentorio ya que el diseño de esta tratamiento antirretroviral debe evitar el agotamiento de las opciones terapéuticas disponibles con el subsecuente impacto en la resistencia y el pronóstico del paciente.

Se debe tener en cuenta que las acciones a tomar deben estar a favor del beneficio del paciente y del uso racional del tratamiento antirretroviral desde la infancia para un futuro paciente adulto. Los costos actuales de las pruebas de genotipificación podrían, por su oferta masiva, representar a futuro un menor gasto derivado en parte al menor número de complicaciones asociadas a la progresión de la enfermedad y al ahorro de esquemas más complejos de rescate terapéutico.

Los esquemas combinados de antirretrovirales son capaces de inhibir de forma significativa la replicación viral. Sin embargo, se sabe que a nivel mundial en promedio un 26% de las niñas y niños en tratamiento de primera línea antirretroviral harán una falla virológica y de ellos el 90% tendrán una mutación de resistencia (5). También se sabe que la clase de mutación del virus depende de forma directa de la terapia previa a la que fue expuesto la niña o niño antes de la falla. Además los diferentes grupos de antirretrovirales producen diferentes porcentajes y tipos de mutaciones (5).

Un estudio realizado en Colombia sobre 650 muestras provenientes de 14 ciudades del país entre el año 2000 y 2007, sin determinación de sexo o edad, encontró que el 82,1% fue resistente al menos a uno de los antirretrovirales evaluados, 75,7% a 2 o más medicamentos, 52,1% a 5 o más, y 1,8% resistente a todos los 15 fármacos evaluados (6).

El estudio más recientemente publicado sobre resistencia a tratamiento antirretroviral en Colombia, estudió 170 pacientes adultos con VIH, mayores de 18 años, de ambos sexos de la ciudad de Cali en régimen combinado de inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa (INNTR) con inhibidores nucleosídicos de transcriptasa reversa INTR. Este estudio encontró una resistencia temprana (ante el primer fracaso virológico documentado) de 78% para el régimen basado en INNTR (7).

Pregunta PICO derivadas de la pregunta clínica

Población	Intervención (alternativas de interés)	Comparación	Desenlaces críticos (e importantes)
Niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla virología	Esquema de tratamiento basado en resultados genotipo	Esquemas de tratamiento basados en medicación previa; no cambio de esquema terapéutico	Mortalidad Morbilidad asociada (infecciones) Eventos Adversos Interacciones medicamentosas Adherencia Resistencia Neurodesarrollo Calidad de vida

Fuente: elaboración propia del GDG.

Identificación de la evidencia

A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía, se identificó que la guía desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS en el año 2013) (1), respondía esta pregunta. Sin embargo, no fue posible obtener las tablas de evidencia que respaldaban la recomendación en dicha guía, por lo que se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la búsqueda actualizada de la evidencia, que se realizó hasta agosto de 2013, siguiendo el protocolo que se describe a continuación.

## Protocolo de revisión de la literatura

<p><b>Búsqueda</b></p>	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que compararan esquemas terapéuticos antirretrovirales diferentes en pacientes con diagnóstico de falla virológica. Niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida. A partir del año 2000 a agosto de 2013 se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: <i>Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health.</i></p>
<p><b>Criterios de selección de los estudios</b></p>	<p><b>Inclusión:</b></p> <p>Población: niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida y con evidencia de falla virológica luego de un primer esquema antirretroviral.</p> <p>Intervenciones: comparación de 2 esquemas terapéuticos antirretrovirales</p> <p>Desenlaces: mortalidad, morbilidad asociada (infecciones), eventos adversos, interacciones medicamentosas, adherencia, resistencia, neurodesarrollo, calidad de vida.</p> <p>Idioma: no restricción.</p> <p>Tipos de estudio: RSL, ECAs, estudios observacionales analíticos.</p> <p><b>Exclusión:</b></p> <p>Estudios que no evaluaran al menos 2 esquemas antirretrovirales.</p> <p>Estudios que no definieran falla virológica</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Estrategia de búsqueda y resultados

<p>Base de Datos</p>	<p>Ovid MEDLINE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Global Health (METABUSCADOR OVID)</p>
<p>Estrategia de búsqueda (términos)</p>	<p>VIH (HIV Infections or HIV).de. OR (HIV or HIV-1 or HIV-2 or HIV1 or HIV2 or HIV infect\$ or human immunodeficiency virus or human immunodeficiency virus or human immuno-deficiency virus or human immune-deficiency virus or (human immun\$ and deficiency virus) or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immuno-deficiency syndrome or acquired immune-deficiency syndrome or (acquired immun\$ and deficiency syndrome)).tw.</p> <p><b>Antirretrovirales</b> (Antirretroviral Therapy Highly Active or Anti-Retroviral Agents).de. OR ((anti and hiv) or antirretroviral\$ or (anti and retroviral\$) or HAART or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immunodeficiency) or (anti and acquired immuno-deficiency) or (anti and acquired immune-deficiency) or (anti and acquired immun\$ and deficiency)).tw. OR (lamivudine or 3TC or CIPLABUDINA or INHAHIR or zidovudine or AZT or AVIRAL or RETROVIR or CIPLADUOVIR or COMVIVIR or VIRDUAL or Lopinavir or LPV or KALETRA or nevirapine or NVP or CIPLANEVIMUNE or NIVERIN or VIRAMUNE or VIRAVIR or CIPLATRIOMUNE or abacavir or ABC or ABAMUNE or ABAVAN or ZIAGEN or TRIZIVIR or KIVEXA or LAMCAVIR or Efavirenz or EFV or CIPLAEFAVIR or STOCRIN or VIRZEN or didanosine or DDI or VIDEX or tenofovir or TDF or TRUVADA or VIREAD or EMTRICITABINE or FTC or ATRIPLA or etravirine or ETR or INTELENCE or atazanavir or ATZ or REYETAZ or fosamprenavir or FPV or TELZIR or darunavir or DRV or PREZISTA or raltegravir or ISENTRESS or enfuvirtide or FUZEON or T20 or maraviroc or CELSENTRI).tw.</p>

Estrategia de búsqueda (términos)	<p><b>Genotipo</b> Genotype[Mesh]</p> <p><b>Revisiones sistemáticas</b> (meta or synthesis or literature or published or extraction or search or MEDLINE or selection or sources or trials or review or articles or reviewed or English or language).ab. OR (randomized or trials or controlled).hw. OR (meta-analysis or review).pt.</p> <p><b>Estudios clínicos</b> (randomized controlled trial or controlled clinical trial or clinical trial).pt. OR (randomized controlled trials or random allocation or double-blind method or single-blind method or placebos or research design or comparative study or evaluation studies or follow-up studies or prospective studies).de. OR (((clinical trial or (singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$)) and (mask\$ or blind\$)) or placebo\$ or random\$ or control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw.</p>
Tipo de artículo y límites	<p>Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios trasversales, estudios observacionales.</p> <p>* Limite 2000 to Current</p> <p>*Limite a Adolescentes (infant.de. OR child OR adolescent).de.)</p> <p>*Eliminar duplicados (remove duplicates)</p>
Período buscado	Revisiones sistemáticas: sin límite hasta junio 2013. Otros estudios desde enero de 2009 a julio 2013.
Resultados	Revisiones sistemáticas: 716 referencias. Estudios clínicos: 1329 referencias

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Resultados de la revisión

Selección de estudios	Se preseleccionaron 17 artículos para revisión de texto completo de los cuales 2 se seleccionaron como referencia para apreciar, 1 fue rechazada por baja calidad (5), la segunda fue incluida en la evidencia (8). Los otros 15 artículos, fueron excluidos porque 8 fueron series de casos (9–16), 2 revisiones no sistemáticas (17,18), 1 sin comparaciones de esquemas antirretrovirales (19), Otros 4 no compararon esquemas antretrovirales (20–23).
Estudios incluidos	Zanoni 2012 (8)

Estudios excluidos	Starr 1999 (12)	Ramos 2005 (16)
	Eshleman 2001 (20)	Kosalaraksa 2008 (13)
	Sáez-Llorens 2001 (23)	Puthanakit 2010 (9)
	Cohen 2002 (10)	Sohn 2010 (18)
	Palacios 2002 (15)	Sigaloff 2011 (5)
	Havens 2003 (17)	Eley 2011 (19)
	Fraaij 2004 (11)	Briz 2012 (14)
	Resino 2004 (21)	Della Negra 2012 (22)

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Resumen de hallazgos

Luego de completar la búsqueda sistemática de literatura, y de forma exhaustiva refinar los criterios de búsqueda y revisar las referencias relacionadas, se identificaron únicamente dos estudios sobre el tema de esta pregunta, una RSL (5) y un estudio de cohortes (8). No se encontraron reportes de estudios que comparen esquemas antirretrovirales en pacientes menores de 13 años de edad en tratamiento de infección por VIH/Sida con falla virológica luego del primer esquema terapéutico para los desenlaces de interés.

Después de la lectura en texto completo, la RSL (5) fue excluida como evidencia para esta pregunta ya que tuvo como objetivo evaluar el impacto de las más recientes recomendaciones de tratamiento antirretroviral de primera y segunda línea dadas por la OMS en 2010 y no cumplió con los criterios metodológicos requeridos (calificada de baja calidad por SIGN-AMSTAR).

El estudio de cohortes (8) tuvo como objetivo evaluar la respuesta al tratamiento antirretroviral de segunda línea comparando tratamiento antirretroviral basado en INNTR con el tratamiento antirretroviral de segunda línea basado en IP. El estudio fue realizado en pacientes menores de 18 años en una clínica de KwaZulu-Natal en el Sur de África, calificado como de calidad metodológica ACEPTABLE (Chequeo SIGN). Se trata de una Cohorte retrospectiva de 880 niñas y niños menores de 18 años) a quienes se les había realizado un cambio de esquema terapéutico a 2a línea por falla virológica. La falla terapéutica fue definida como: mayor de >1.000 copias/ml en 2 muestras consecutivas separadas 3 meses, al menos 6 meses luego de inicio de tratamiento antirretroviral de primera línea. De acuerdo con los esquemas de tratamiento locales, los niños menores de <3 años de edad recibieron como tratamiento de primera línea el basado en IP: Lopinavir/

Ritonavir, Estavudina, y Lamivudina y los mayores de 3 años recibieron tratamiento basado en INNTR: Efavirenz, Estavudina, y Lamivudina. Las niñas y niños que cumplieron criterios de falla, recibieron segunda línea estándar así: los que recibían esquema basado en IP pasaron a Zidovudina, Didanosina y Efavirenz y los que recibían esquema basado en INNTR pasaron a Zidovudina, Didanosina y Lopinavir/Ritonavir. El desenlace medido fue supresión virológica a 6 meses de tratamiento después de cambio a segunda línea. A una submuestra de esta cohorte, (41 niños que fallaron a primera línea entre 2005 y 2006) le realizaron pruebas de genotipificación para guiar la segunda línea de tratamiento (no estándar). La tasa de supresión virológica a los 6 meses fue similar en los grupos que tuvieron prueba de genotipificación y los que no (supresión viral en el grupo estudiado con genotipificación 61% y del 79% para el grupo sin estudios de resistencia ( $p=0.11$ ). En los análisis multivariados realizados para evaluar la edad, el sexo, pruebas de resistencia (genotipo) y régimen de primera línea recibido como predictores de supresión viral, se encontró que la genotipificación no se asoció en forma significativa a la supresión viral a los 6 meses (OR ajustado= 2.17 IC 95% [0.63–7.62]) (8).

#### Calidad del conjunto de la evidencia

De acuerdo al perfil GRADE (Anexo pregunta 18.1), la calidad de esta evidencia es MUY BAJA para los desenlaces definidos como críticos por el grupo desarrollador de la guía de esta pregunta, principalmente porque los resultados del único estudio encontrado se basan en un desenlace que se considera subrogado (supresión virológica), por el riesgo de sesgo (estudio no experimental ni aleatorio para evaluar intervenciones), y por la imprecisión en los estimativos.

Con lo anterior se puede concluir que no hay evidencia proveniente de la investigación que sustente la adopción de los esquemas guiados/basados en la genotipificación para reducir la resistencia en VIH/Sida.

#### Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión

Los resultados de la síntesis de estos estudios muestran que no hay información a cerca de cuál es el mejor esquema antirretroviral posterior a una primera falla terapéutica, por lo cual para diseñar un tratamiento antirretroviral óptimo para disminuir el riesgo de nuevas emergencias de resistencia deben tenerse en cuenta otros aspectos como frecuencia mediana de resistencia por clase de

antirretrovirales, con diferencias sustanciales en la ocurrencia de resistencia a diferentes medicamentos antirretrovirales puede explicarse por la diversidad en la barrera genética para generar resistencia a uno o más medicamentos. Esta barrera genética se define como el número de mutaciones requeridas para superar esa presión selectiva específica del medicamento antirretroviral; los INNTR y la Lamivudina tiene una barrera genética de uno; por lo cual el virus del VIH fácilmente selecciona la resistencia cuando el paciente continua usando ese medicamento a pesar de falla virológica (1).

La guía OMS del año 2013 (24), aborda la pregunta sobre esquemas de tratamiento antirretroviral de segunda línea en caso de falla virológica, pero no incluye la genotipificación como determinante del esquema, en sus recomendaciones. Esta guía recomienda los cambios basados en el régimen inicial: si el tratamiento antirretroviral inicial incluye un inhibidor de proteasa, recomiendan, para menores de 3 años de edad, no hacer ningún cambio y para niñas y niños mayores de 3 años de edad cambiar a un régimen con Efavirenz. Si el tratamiento antirretroviral de primera línea es basado en INNTR, recomiendan el uso de Lopinavir/Ritonavir en todos los mayores de 3 años. Para mayores de 3 años de edad la guía de la OMS sugiere las recomendaciones de adultos. Es importante destacar que los desarrolladores de la guía describen que la evidencia para esta pregunta tanto en adultos como en niñas y niños es de muy baja calidad.

La guía de EEUU del año 2012 (25) recomienda hacer pruebas de genotipificación para evaluar resistencia y con base en estos resultados escoger la terapia apropiada, pero no asocian evidencia que sustente esta recomendación, la cual puede ser basada en el consenso de expertos y en la proyección del supuesto de reducción de resistencia a los antirretrovirales.

Es de resaltar en este punto que no hay consenso a través de las diferentes recomendaciones acerca de los puntos de corte de conteos de LT CD4 para la definición de falla virológica. La RSL de Sigaloff 2013 sobre resistencia al tratamiento antirretroviral, muestra gran variabilidad a través de los estudios en el número de copias virales en los recuentos de ARN viral (5).

### Implicaciones sobre los recursos

Para identificar la evidencia específica sobre impacto económico de las intervenciones comparadas en esta pregunta, se realizó una búsqueda en MEDLINE,

NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2013, DARE, NHS\_ EED, y HTA, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH (anteriormente EX-CCOHTA); y CEA de la Universidad de Tufts, con los términos MESH “ (“Genotype”[Mesh]) AND (“Anti-Retroviral Agents”[Mesh] OR “Anti-Retroviral Agents” [Pharmacological Action])) AND (“Costs and Cost Analysis”[Mesh]). Se identificaron 36 referencias, sólo 6 estudios que evaluaban la costo-efectividad de realizar genotipificación para definir el esquema de tratamiento antirretroviral en comparación con no realizarla. De estos se descartaron los estudios realizados antes de 2007 por lo que se consideró que los costos de la genotipificación han cambiado sustancialmente en los últimos años y sus resultados podrían no reflejar la realidad del impacto actual de este tipo de intervención. Se evaluaron como evidencia en este aspecto tres estudios de análisis económicos realizados del 2007 en adelante, sin embargo, ninguno de ellos evaluó niñas y niños en la población de estudio, por lo que se considera evidencia indirecta. Tras la lectura en texto completo se determinó que sólo uno respondía a la pregunta de interés, el estudio realizado por Levison 2013(26).

Este estudio utilizó el modelo de costo-efectividad de la prevención de complicaciones de Sida para simular una cohorte sudafricana de los adultos infectados por el VIH en la falla antirretroviral de primera línea. Se examinaron dos estrategias: tratamiento sin ningún genotipo vs con genotipo, asumiendo la disponibilidad de inhibidores de la proteasa tratamiento antirretroviral de segunda línea. Las entradas del modelo de fracasos de la TARV de primera línea fueron una edad media de 38 años de edad, con una media de LT CD4 173 células/mm<sup>3</sup>, y la prevalencia del virus de WT 20%. El horizonte de tiempo fue hasta la esperanza de vida, los costos por persona (2.010 dólares), el costo para la prueba fue estimado en 300 dólares americanos (año 2010). Los resultados del análisis mostraron que la opción de no genotipificar tenía una esperanza de vida proyectada de 106,1 meses, que con el genotipo aumentó a 108,3 meses (diferencia de 2 meses). En comparación con el tratamiento estándar no guiado por genotipo, el tratamiento guiado por genotipo fue más rentable, a dólares americanos USD \$ 900/YLS (en castellano, año de vida salvados. Sin embargo esta rentabilidad del tratamiento con genotipo fue sensible a la prevalencia del virus de WT (muy rentable cuando la prevalencia  $\geq$  12%), el recuento de LT CD4 en fracasos del tratamiento antirretroviral de primera línea, y la eficacia del tratamiento antirretroviral, por lo que cambios en estas variables pueden llevar a variación de dicha rentabilidad. Adicionalmente los retrasos asociados a la genotipificación por 5 meses o más mostraron disminuir la sobrevida por lo que en estos casos la adopción de tratamiento de segunda línea sin genotipificación mostró ser más costo efectiva, y sólo

cuando el costo de la prueba de genotipo fue menor de USD\$ 100 la estrategia basada en genotipificación de nuevo volvió a ahorrar costos.

Como conclusión, desde el punto de vista de costo-efectividad la estrategia basada en genotipificación solo es más rentable que la opción de otros esquemas estandarizados (según el tratamiento previo), cuando la prevalencia de resistencia es alta (mayor al >12%) y se puede garantizar una genotipificación rápida (menor de 3 meses) a un costo de la prueba que no supere los USD\$ 300 (dólares americanos) de 2010. La extrapolabilidad de esta evidencia para Colombia depende del costo de la prueba en el país y de si los costos de tratamiento por persona son comparables con los estimados para Suráfrica (USD \$ 2.010 -dólares americanos- al año).

Se sabe que los costos asociados a los esquemas de tratamiento antirretroviral basados en genotipificación son altos en comparación con los costos de otros esquemas, dado particularmente por el alto costo de las pruebas de resistencia, y su efectividad no ha sido demostrada en cuanto a reducción de la mortalidad, morbilidad y resistencia.

Por otro lado, de acuerdo con el informe de la OPS “Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: Un análisis de salud pública en Latinoamérica y del Caribe 2012” (27), para Colombia el gasto en antirretrovirales por paciente es superior a la media regional aunque podría ser menor por el sub registro de pacientes en tratamiento antirretroviral. Según este informe los gastos para Colombia en 2012 se estiman así:

- Gasto VIH Total: \$ 105'410.238
- Gasto atención y tratamiento: total \$ 83'035.987
- Gasto en tratamiento antirretroviral: total \$ 37'316.157

Estas cifras no incluyen la genotipificación como rutina para casos de falla virológica. No se considera que se necesiten recursos logísticos o administrativos adicionales a los que se usan por el momento en los programas de atención al paciente pediátrico, ya que puede ser realizada en papel de filtro lo que mejora el acceso a dicha prueba en lugares lejanos. La masificación de las pruebas de resistencia finalmente representarían un valor bajo por su amplia oferta.

### Implicaciones sobre la equidad

No se encontró evidencia proveniente de la investigación que sustente que los esquemas basados en genotipificación aumenten o disminuyan la brecha de inequidad en casos de falla virológica.

Es de anotar que para que la adopción de esquemas de tratamiento basados en genotipificación el sistema de salud debe garantizar que este recurso esté al alcance de todas las poblaciones del país y que su uso no fomente la inequidad.

De acuerdo con el informe de la OPS para Latinoamérica y el Caribe 2012 (27), para el año 2010, Colombia notificó 23.445 pacientes en tratamiento antirretroviral. No se dispone de información sobre el número de niñas o niños entre esos pacientes como tampoco el número de pacientes por línea de tratamiento ni de la tasa de cambio de línea.

### Recomendaciones

Ante una falla virológica, inmunológica o clínica (ver definiciones cuadro 4) en el tratamiento de primera línea en una niña o niño menor de 13 años de edad con infección por VIH/Sida, se sugiere:

#### RECOMENDACIÓN 17

---

Hacer el cambio del tratamiento antirretroviral basado en el resultado de la genotipificación.

*Fuerza y dirección de la recomendación: FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (Recomendación condicional por la falta de evidencia - Consenso del GDG)*

---

### Puntos de buena práctica clínica

- La genotipificación debe ser interpretada por un médico experto en VIH, dada la relación directa que tiene el tratamiento de la falla virológica con las tasas de resistencia y la complejidad en la interpretación de las pruebas de genotipificación. En el Anexo 6 se presentan las categorías de médico tratante para los pacientes con VIH/Sida en Colombia, según consenso entre el Ministerio de Salud y Protección Social, el Fondo de Población de las

Naciones Unidas, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y la Asociación Colombiana de Infectología.

- Durante el tratamiento antirretroviral de las niñas y niños es fundamental realizar un adecuado seguimiento del paciente. El Anexo 9 contiene un plan de seguimiento sugerido por el GDG que puede ser adoptado por los profesionales de la salud a cargo de estos pacientes.

### Indicadores de adherencia

Como indicador del desenlace clínico a la guía, se sugiere monitorizar

- Proporción de niñas y niños que presenta falla terapéutica documentado con genotipificación (Número de niñas y niños con diagnóstico de VIH que presenta falla terapéutica y se le realiza genotipificación/Número de niñas y niños con diagnóstico de infección por VIH/Sida que presenta falla terapéutica),

Además de un indicador de impacto como

- Mortalidad relacionada conVIH (Número de muertes en menores de 5 años de edad atribuidas a causas relacionadas con el VIH/Sida durante un periodo de tiempo determinado/Número total de población (por cada 1.000 nacidos vivos).

### Barreras y facilitadores

Se requiere disponibilidad de insumos como papel de filtro (el cual asegura estabilidad y bioseguridad), la infraestructura para su envío y contraenvío en todo el territorio nacional; además del entrenamiento al personal en centros de atención primaria. Se sugiere centralizar la interpretación del genotipo por un médico experto en VIH, lo cual direccionará adecuadamente un tratamiento antirretroviral de segunda línea y disminuirá los costos de tratamiento antirretroviral inefectivas asegurando así una mejor accesibilidad a un recurso humano escaso con el fin de dar oportuna respuesta para iniciar tratamiento en caso necesario; impactando el indicador de mortalidad relacionada conVIH.

### Barreras del sistema de salud

- Dificultades de acceso a los servicios de salud los cuales se encuentran concentrados en las cabeceras municipales.
- Dificultades en la disponibilidad de materiales para realizar las pruebas de genotipificación (papel de filtro) y el transporte efectivo de las pruebas al sitio donde serán analizadas, así como su contra referencia.
- Condiciones sanitarias de bioseguridad y de control de calidad necesarias para la toma y transporte de muestras.
- Talento humano calificado que interprete los resultados del genotipo y oriente el diseño de un nuevo tratamiento antirretroviral.

### Referencias

1. Nichols BE, Boucher C a B, van de Vijver D a MC. HIV testing and antirretroviral treatment strategies for prevention of HIV infection: impact on antirretroviral drug resistance. *J Intern Med* [Internet]. 2011 Dec [cited 2013 Nov 20];270(6):532–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929723>
2. Espa C, Pediatría VIH, Espa S, Pediatría I. Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. 2012;164.
3. Panel on Antirretroviral Therapy and Medical Management in Pediatric HIV Infection. Guidelines for the use of antirretroviral agents in pediatric HIV infection, November 1, 2012. *HIV Clin Trials* [Internet]. 1(3):58–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590506>
4. Panel de expertos del colaborativo español para la infección VIH pediátrica (CEVIHP) Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y Secretaria del plan nacional del Sida. Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por VIH. 2012.
5. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antirretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Oct [cited 2013 Aug 22];11(10):769–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872531>

6. Gómez S, Olaya P, Díaz F. Resistencia a los medicamentos antirretrovirales en pacientes que reciben tratamiento para VIH/Sida en Colombia. *Infectio* [Internet]. 2011 [cited 2013 Aug 29];14(4):248–56. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v14n4/v14n4a03.pdf>
7. Martínez-Cajas JL, Mueses-Marín HF, Galindo-Orrego P, Agudelo JF, Galindo-Quintero J. Resistencia a drogas antirretrovirales en pacientes expuestos a tratamiento antirretroviral en Cali, Colombia, 2008-2010. *Biomédica* [Internet]. 2013;33(4):2013. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1462>
8. Zanoni BC, Sunpath H, Feeney ME. Pediatric response to second-line antiretroviral therapy in South Africa. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Aug 7];7(11):e49591. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3502491&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Puthanakit T, Jourdain G, Hongsiriwon S, Suntarattiwong P, Chokephaibulkit K, Sirisanthana V, et al. HIV-1 drug resistance mutations in children after failure of first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *HIV Med* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2013 Aug 22];11(9):565–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345882>
10. Cohen NJ, Oram R, Elsen C, Englund J a. Response to changes in antiretroviral therapy after genotyping in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2002 Jul [cited 2013 Aug 22];21(7):647–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237597>
11. Fraaij PL a, Neubert J, Bergshoeff AS, van Rossum AMC, Hartwig NG, Schroten H, et al. Safety and efficacy of a INTR-sparing HAART regimen of Efavirenz and Lopinavir/Ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther* [Internet]. 2004 Apr [cited 2013 Aug 22];9(2):297–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134193>
12. Starr SE, Fletcher C V, Spector SA, Yong FH, Fenton T, Brundage RC, et al. Combination therapy with Efavirenz, Nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Dec 16 [cited 2013 Aug 22];341(25):1874–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601506>
13. Kosalaraksa P, Bunupuradah T, Engchanil C, Boonrak P, Intasan J, Lumbiganon P, et al. Double boosted protease inhibitors, saquinavir, and Lopinavir/Ritonavir, in nucleoside pretreated children at 48 weeks. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2008 Jul [cited 2013 Aug 22];27(7):623–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520443>

14. Briz V, León-Leal J a, Palladino C, Moreno-Perez D, de Ory SJ, De José MI, et al. Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Aug 22];31(3):273–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330165>
15. Palacios GC, Palafox VL, Alvarez-Muñoz MT, Vazquez G, Miranda G, Muñoz O, et al. Response to two consecutive protease inhibitor combination therapy regimens in a cohort of HIV-1-infected children. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2002 Jan [cited 2013 Aug 22];34(1):41–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11874163>
16. Ramos JT, De José MI, Dueñas J, Fortuny C, González-Montero R, Mellado MJ, et al. Safety and antiviral response at 12 months of Lopinavir/Ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2005 Oct [cited 2013 Aug 22];24(10):867–73. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-200510000-00004>
17. Havens PL. Principles of antiretroviral treatment of children and adolescents with human immunodeficiency virus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2003 Oct [cited 2013 Aug 22];14(4):269–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104518700300075X>
18. Sohn AH, Nuttall JJ, Zhang F. Sequencing of antiretroviral therapy in children in low- and middle-income countries. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Aug 22];5(1):54–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046148>
19. Eley BS, Meyers T. Antiretroviral therapy for children in resource-limited settings: current regimens and the role of newer agents. *Paediatr Drugs* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2013 Aug 22];13(5):303–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21888444>
20. Eshleman SH, Krogstad P, Jackson JB, Wang YG, Lee S, Wei LJ, et al. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in children receiving nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, Nelfinavir, or Ritonavir (Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377). *J Infect Dis* [Internet]. 2001 Jun 15 [cited 2013 Aug 22];183(12):1732–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11372025>

21. Resino S, Bellón JM, Ramos JT, Navarro ML, Martín-Fontelos P, Cabrero E, et al. Salvage Lopinavir-Ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2004 Oct [cited 2013 Aug 22];23(10):923–30. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-200410000-00008>
22. Della Negra M, de Carvalho AP, de Aquino MZ, da Silva MTN, Pinto J, White K, et al. A randomized study of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2012 May [cited 2013 Aug 22];31(5):469–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301477>
23. Sáez-Llorens X, Nelson RP, Emmanuel P, Wiznia A, Mitchell C, Church JA, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. The CNAA3006 Study Team. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Jan [cited 2013 Aug 22];107(1):E4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134468>
24. WHO, editor. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. *Journal of the International AIDS Society*. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2013 Aug 22]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>
25. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Internet]. 2012 [cited 2013 Jun 11]. p. 333. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on
26. Levison JH, Wood R, Scott C a, Ciaranello AL, Martinson N a, Rusu C, et al. The clinical and economic impact of genotype testing at first-line antiretroviral therapy failure for HIV-infected patients in South Africa. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Aug 29];56(4):587–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087386>
27. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. Washington. D.C.; 2012.



# 8

## **Análisis de costo-efectividad de los esquemas de tratamiento antirretroviral para niñas y niños residentes en Colombia con diagnóstico de VIH/Sida en menores de 13 años de edad**

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

## Autores y participantes del estudio

Nombre	Institución	Contribución
Darío Londoño Trujillo Médico Internista. Neumólogo. Economista de la salud. Profesor asociado Facultad de Medicina	Hospital Universitario San Ignacio Pontificia Universidad Javeriana	Coordinador
Alejandra Taborda Restrepo Administradora en salud. Magister en Salud Pública. Especialista en economía.	Independiente	Análisis económico

## 8.1 Resumen

---

**Antecedentes:** este análisis económico ha sido desarrollado como parte de la Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años, que adelanta la Asociación Colombiana de Infectología.

**Objetivo:** realizar un análisis de costo-efectividad de los esquemas de tratamiento antirretroviral para niñas y niños residentes en Colombia con reciente diagnóstico de VIH/Sida en menores de 13 años de edad.

**Material y métodos:** se realizaron dos modelos de Markov con cuatro estadios diferentes según el recuento de CD4 y muerte, relacionados con la edad de las niñas y niños, uno para menores de 3 años y otro para mayores de 3 años de edad. Como principales desenlaces se incluyeron años de vida ganados (AVG) y años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC). A partir de información local y la literatura, se obtuvieron las probabilidades de transición en los diferentes estadios. Se empleó la perspectiva del sector salud y un horizonte temporal de veinte años. Para controlar la incertidumbre que se presentó en la mayoría de las variables, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. Así mismo, la relación costo efectividad incremental (ICER) y las curvas de aceptabilidad según la disposición a pagar o el umbral de costo efectividad.

**Resultados:** de acuerdo a la falla virológica y tratamiento de segunda línea, para las niñas y niños menores de 3 años de edad, el esquema con Nevirapina es más barato pero menos efectivo que el tratamiento con Lopinavir/Ritonavir. Para mejorar la efectividad por cada año de vida ajustado por calidad es necesario invertir cerca de 30 millones de pesos. Para las niñas y niños mayores de 3 años de edad ambos esquemas resultaron ser costosos, el tratamiento con Lopinavir/Ritonavir resultó ser más barato y menos efectivo. Para mejorar la efectividad por cada año de vida ajustado por calidad es necesario invertir cerca de 35 millones de pesos.

**Conclusiones:** con una disponibilidad a pagar de 36 millones por AVAC en Colombia, el uso del esquema de tratamiento con NVP es costo efectivo frente a LPVr en niñas y niños menores de tres años de edad. Para usar el esquema con Lopinavir/Ritonavir es necesario invertir cerca de 30 millones de pesos por cada año de vida ajustado por calidad. En el caso de las niñas y niños mayores de 3 años el tratamiento con Efavirenz es más costoso que LPVr pero más efectivo y es

necesario invertir 35 millones por cada AVAC, determinado principalmente por la falla virológica.

**Palabras clave:** VIH, Sida, tratamiento de primera línea, niñas, niños, costo-efectividad.

## 8.2 Priorización y enmarcación de la evaluación económica

---

En la fase de definición de la evaluación económica según la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el SGSSS, el GDG priorizó cada pregunta clínica y definió el grado de importancia que cada una de ellas podría tener para la evaluación económica. En el proceso de definición y priorización, al igual que en la socialización con expertos temáticos, se emplearon los siguientes criterios: la existencia de estudios previos en el país, las diferencias en costos de las alternativas a comparar, la incertidumbre en la relación costo efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica y el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos y el estado de salud, entre otros.

Esta priorización inicial se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Una vez se finalizó el proceso de búsqueda de evidencia, se evaluaron estos resultados con el ejercicio inicial de priorización de preguntas económicas para determinar las preguntas con mejor información para el desarrollo de una evaluación económica. Los resultados de la primera priorización por parte del GDG se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Priorización de preguntas para evaluaciones económicas

Recomendaciones	Calificación matriz de priorización			Observaciones
	A	M	B	
¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños con menos de 18 meses de edad en quienes se ha documentado exposición?			X	No se consideró que tuviera importancia desde el punto de vista económico.
¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?		X		Se consideró que si puede tener importancia desde el punto de vista de consumos de recursos.
¿Cuál es el mejor esquema de profilaxis antirretroviral en recién nacidos hijas e hijos de madres con VIH/Sida en Colombia?			X	No se consideró que si puede tener importancia desde el punto de vista de consumos de recursos, prioridad baja.
¿Cuál debe ser el esquema con el que debe iniciarse el tratamiento antirretroviral en niñas y niños de 0 a 3 años y de 3 a menor de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida, para aquellos que no han recibido tratamiento previo?	X			Se consideró que si puede tener importancia desde el punto de vista de consumos de recursos
¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea en niñas y niños desde recién nacido a menor de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla virología?		X		Se consideró que si puede tener importancia desde el punto de vista de consumos de recursos.

Fuente: elaboración propia del GDG.

Del total de las cinco preguntas clínicas, el GDG consideró que dos de ellas no aplicaban para evaluación económica y se clasificaron como preguntas de baja prioridad. Dos más se consideraron de prioridad media y una de alta para evaluación, enfocadas hacia el tratamiento del VIH/Sida en niñas y niños.

Una vez obtenidas las recomendaciones preliminares, el GDG evaluó las tres preguntas sensibles a evaluación económica, de las cuales una fue clasificada de alta

prioridad para evaluación económica y esta fue la de las opciones de tratamiento de primera línea para el manejo de las niñas y niños recién diagnosticados de VIH/Sida (Tabla 7).

Tabla 7. Matriz de decisión de realización de evaluación económica

Recomendación	¿Requiere EE?	Comentarios y explicación
¿Cuál debe ser el esquema con el que debe iniciarse el tratamiento antirretroviral en niñas y niños de 0 a 3 años y de 3 a menor de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida, para aquellos que no han recibido tratamiento previo?	3	Impacto en la salud pública y los costos para el país.
¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento antirretroviral en niñas y niños de 1 a menor de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?	2	Se excluyó según el criterio de priorización
¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea en niñas y niños desde recién nacido a menor de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla virológica?	2	Se excluyó según el criterio de priorización

Fuente: elaboración propia del GDG.

1. No: ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa.
2. No es posible: no hay información o ésta es de baja calidad.
3. Sí es posible.

La revisión de las preguntas fue desarrollada en formato PECOT-R (Pacientes, exposición, comparador, desenlaces, tiempo y recursos). De acuerdo a una alta prioridad y validez con la guía de práctica clínica, el Grupo clínico desarrollador de la guía (GDG), seleccionó la pregunta que se presenta estructurada en la Tabla 8.

Tabla 8. Estructura de la pregunta económica en formato PECOT-R

Pregunta	Pacientes	Exposición	Comparación	Resultados	Tiempo
¿Desde el punto de vista del sector salud cuál de los esquemas con el que debe iniciarse el tratamiento antirretroviral de acuerdo a la guía para niñas y niños con diagnóstico de VIH/Sida en menores de 13 años de edad es más costo efectivo?	Niñas y niños con reciente diagnóstico de VIH/Sida en menores de 13 años de edad	2 análogos de nucleósidos (ABC/3TC o AZT/3TC) + 1 no nucleósidos (Efavirenz o Nevirapina dependiendo del grupo de edad)	Inhibidor de proteasa (Lopinavir/Ritonavir) + 2 análogos nucleósidos	Calidad de vida, mortalidad, neurodesarrollo, crecimiento y desarrollo, reducir morbilidad asociada (infecciones), adherencia, resistencia y eventos adversos	Hasta los 20 años de edad.

Fuente: elaboración propia del GDG.

En la socialización abierta se realizó énfasis principalmente a la pregunta de tratamiento por su impacto en la salud pública y el significado de evitar los desenlaces desfavorables que se presentan sin un tratamiento adecuado inicial: ¿Desde el punto de vista del sector salud con cuál de los esquemas debe iniciarse el tratamiento antirretroviral (2 análogos de nucleósidos (ABC/3TC o AZT/3TC) +1 no nucleósidos (Efavirenz o Nevirapina) vs Inhibidor de proteasa (Lopinavir/Ritonavir) + 2 análogos nucleósidos (ABC/3TC o AZT/3TC) ) de acuerdo a la guía desarrollada por el GDG para niñas y niños con reciente diagnóstico de VIH/Sida menores de 13 años de edad es más costo efectivo, para mejorar la calidad de vida, la supervivencia, el neurodesarrollo, el crecimiento y desarrollo, reducir morbilidad asociada (infecciones), mejorar la adherencia, disminuir la resistencia y los eventos adversos? Por lo tanto, el objetivo principal del presente estudio fue desarrollar una evaluación económica de Novo y determinar la relación costo-efectividad.

## 8.3 Revisión de la evidencia económica

Una vez definida y socializada la pregunta susceptible de evaluación económica, se creó una estrategia de búsqueda sensible con términos MeSH que fue replicada en los principales portales como *PubMed*, *Ovid*, *NHS-EED*, *CEA de la Universidad de Tufts*, *CADTH*, *DARE*, entre otros. Posterior al desarrollo de la búsqueda se hizo una lectura crítica de los estudios seleccionados con información relacionada con la pregunta de interés a responder, y a su vez se desarrolló una breve reseña de los estudios de evaluaciones económicas identificados, presentando un resumen en la tabla 8.

### Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Se realizó una búsqueda de la literatura en el portal de PUBMED en el que se crearon términos MeSH para la búsqueda en la base de datos de MEDLINE sin límites; se replicó la búsqueda a través del metabuscador OVID y se consultaron las bases *EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 a julio 2013. De igual forma se exploró en DARE, NHS-EED, y HTA, CADTH (anteriormente EXCCOHTA); y CEA de la Universidad de Tufts usando la misma estrategia descrita para MEDLINE-OVID.

### Estrategia de búsqueda

Se realizaron estrategias de búsqueda empleando términos MeSH que fueron replicados en los portales mencionados anteriormente y combinados a partir de términos clínicos para:

#### MEDLINE - OVID

1. Economics/
2. “costs and cost analysis”/
3. Cost allocation/
4. Cost-benefit analysis/
5. Cost control/
6. Cost savings/
7. Cost of illness/
8. Cost sharing/
9. “deductibles and coinsurance”/

10. Medical savings accounts/
11. Health care costs/
12. Direct service costs/
13. Drug costs/
14. Employer health costs/
15. Hospital costs/
16. Health expenditures/
17. Capital expenditures/
18. Value of life/
19. exp economics, hospital/
20. exp economics, medical/
21. Economics, nursing/
22. Economics, pharmaceutical/
23. exp "fees and charges"/
24. exp budgets/
25. (low adj cost).mp.
26. (high adj cost).mp.
27. (health?care adj cost\$).mp.
28. (fiscal or funding or financial or finance).tw.
29. (cost adj estimate\$).mp.
30. (cost adj variable).mp.
31. (unit adj cost\$).mp.
32. (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.
33. or/1-32
34. HIV/
35. Acquired Immunodeficiency Syndrome/
36. Child/
37. 34 or 35
38. 33 and 36 and 37

Encontrados: 377

EMBASE

('socioeconomics'/exp or 'cost benefit analysis'/exp or 'cost effectiveness analysis'/exp or 'cost of illness'/exp or 'cost control'/exp or 'economic aspect'/exp or 'financial management'/exp or 'health care cost'/exp or 'health care cost'/exp or 'health economics'/exp or 'hospital cost'/exp or (fiscal:ab,ti or financial:ab,ti or finance:ab,ti or funding:ab,ti) or 'cost minimization analysis'/exp or (cost near/1 estimate\*):ab,ti or (cost near/1 variable\*):ab,ti or (unit near/1 cost\*):ab,ti) and

'child'/de and ('human immunodeficiency virus'/de or 'acquired immune deficiency syndrome'/de), no se limitó inicialmente ningún año.

Encontrados: 915

Se obtuvo un total de 377 en Medline – OVID y 915 en Embase con las búsquedas descritas. De estos, se revisaron los títulos y los resúmenes de los cuales 25 estudios fueron seleccionados para una revisión más detallada del estudio completo y determinar la utilidad para esta evaluación, que se describen en la Tabla 9.

Tabla 9. Resumen de la evidencia encontrada de evaluaciones económicas de VIH/Sida en niñas y niños.

Tema	Título	Año	Comentarios
Impacto económico	Costs involved in the Treatment of Infected Children by HIV/AIDS in a Municipality of Sao Lufs-Maranhao (Brazil) (2)	2004	El estudio presenta una estimación de los costos directos e indirectos del tratamiento de 19 niños infectados con HIV por transmisión vertical entre julio de 2001 y junio de 2002. El costo total fue de R\$ 84.965,59, siendo los medicamentos lo más caro (88,6%), seguido por las visitas médicas (3,0%).
	Costs of care provided in a university hospital for children exposed to or infected with the HIV/AIDS (3)	2007	En este estudio se realizó un estimativo y análisis de los costos de tratamiento de niños con HIV/AIDS en una universidad de Sao Paulo, Brasil. El costo total de los niños expuestos fue R\$ 956.41 y para los infectados HIV R\$ 8,092.71 por año. El costo ambulatorio de condiciones severas es R\$ 6,047.28 y R\$ 3,714.45 para aquellos con condiciones leves o moderadas. Las hospitalizaciones tienen un costo al año de R\$ 19,353.34, R\$ 18,823.16, and R\$ 871.03, según la severidad de la condición.

Tema	Título	Año	Comentarios
Impacto económico	Costs of interventions for AIDS orphans and vulnerable children. [Review] (4)	2011	Se realizó una revisión de la literatura publicada y no publicada que muestren los datos del bienestar de los niños con VIH/Sida en los orfanatos de los países con bajo o mediano ingreso económicos. El mantenimiento de cada niño se estimó en un rango entre \$614 a \$1921 dólares, el soporte para educación tuvo un rango entre \$30 a \$75 dólares y las intervenciones en salud estuvieron cerca de \$55 dólares.
	Economic evaluation of monitoring virologic responses to antiretroviral therapy in HIV-infected children in resource-limited settings (5)	2011	El estudio realizó un análisis de costo efectividad y costo utilidad de las diferentes frecuencias de la carga viral en los niños que iniciaron la terapia antirretroviral en lugares con recursos limitados. Se documentó que cada año es la frecuencia óptima, seguida de frecuencia cada seis meses.
	Modelling the costs of paediatric HIV infection and AIDS: comparison of infected children born to screened and unscreened mothers. (6)	1998	Se realizó una estimación de costos del manejo de niños con HIV/AIDS en el sistema de salud de UK. El costo de tiempo de vida está entre 46.427 a 119.502 libras para niños detectados antes del nacimiento y 38.691 a 86.014 libras para los no detectados en el tamizaje materno. Pero el tamizaje beneficia la expectativa de vida de 11,66 versus 10,09 años y los años libres de SIDA fueron 7,13 versus 6,22 años.
	Pediatric AIDS at Mount Sinai Medical Center 1988-89: A study of costs and social severity. (7)	1996	Este estudio exploró los costos hospitalarios y ambulatorios de los niños con VIH/Sida entre 1988 y 1989 en el centro Médico Sinai de la ciudad de New York. Se calculó un costo de \$48.000 dólares por año en los hospitalizados en riesgo. El costo por niño al mes ambulatorio fue en promedio de \$461 dólares (38% medicamentos), con un costo anual aproximado de \$5.500 dólares.

Tema	Título	Año	Comentarios
Impacto económico	Pediatric HIV Costs Across Three Treatment Eras from 1986 to 2007 (8)	2010	<p>Se comparó los costos del tratamiento de pacientes con VIH/Sida en clínicas de especialistas en tres diferentes etapas: monoterapia (pre-1990), terapia combinada (1990-1996), y terapia antirretroviral de alta actividad (HAART) (1997-2007).</p> <p>Los costos que se ahorran en la vida en la última etapa fue de \$ 6,7 a \$23,3 millones. El costo total promedio por mes de cada persona con HIV fue de \$1306 (\$318 por drogas, \$896 por aspectos médicos) en monoterapia, \$2289 (\$891 por drogas, \$1180 por aspectos médicos) en la terapia combinada, y \$1814 (\$1241 por medicamentos, \$320 por aspectos médicos) en la terapia HAART.</p>
	Resource utilization and direct costs of pediatric HIV in Italy (9)	2013	<p>Se determinó el impacto económico global del cuidado en una cohorte de niños y adolescentes infectados con HIV en Italia.</p> <p>Para cada paciente se le realiza un cuestionario para determinar el tipo de servicio recibido (hospitalización, consultas, laboratorios, procedimientos, interconsultas con especialistas, tratamientos, profilaxis. Los medicamentos fueron los costos más importantes en los tres centros, el día de hospitalización fue el segundo aspecto.</p>
	The cost-effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis in HIV-infected children in Zambia (10)	2008	<p>Se evaluó la relación costo efectividad del uso de profilaxis con cotrimoxazol en niños infectados de HIV en Zambia.</p> <p>La profilaxis con cotrimoxazol se asoció con una relación costo efectividad incremental de US\$72 por cada año de vida salvado, US\$94 por cada AVAC salvado y US\$53 por DALY.</p> <p>La profilaxis con cotrimoxazol es una tecnología económica con alta costo efectividad para Zambia.</p>

Tema	Título	Año	Comentarios
Impacto económico	The economic burden of home care for children with HIV and other chronic illnesses (11)	2005	<p>Se determinó la carga económica de cuidado en casa de niños con HIV y se compararon con niños con enfermedades crónicas. Los niños con enfermedades crónicas requieren de más tiempo de cuidado que niños con HIV (7,8 vs 3,9 horas por día).</p> <p>El costo anual de un niño con HIV fue de \$9.300 y para un niño con enfermedad crónica fue de \$25.900.</p> <p>Los cuidadores informales representan un importante costo para la sociedad.</p>
	The economic hardship faced by families and children affected by HIV in the UK (12)	2012	<p>Este estudio buscó describir las necesidades sociales y económicas de los niños infectados por HIV.</p> <p>El 80% de los niños viven con solo un padre, no tienen seguridad social por ser inmigrantes o no tener el padre o madre un trabajo formal. Los padres no pueden cubrir las necesidades básicas del niño o niña como es la ropa, educación y los aspectos diferentes de sitio de vivienda.</p>
	The effect of prophylaxis on pediatric HIV costs (13)	2012	<p>El estudio buscó determinar y comparar los costos de tratamiento de niños VIH positivos y negativos, antes y después de las épocas en que se usa profilaxis. La época antes de la profilaxis (1979-1993) y en la era de la profilaxis (1994-2007).</p> <p>Costos de tratamiento antes de la época de la profilaxis fue de 15067 (IC95%: 10169-19965) y de 14959 (IC95%: 9140-20779) en la época de la profilaxis.</p>

Tema	Título	Año	Comentarios
Impacto económico	The medical care cost of human immunodeficiency virus-infected children in Harlem. [Erratum appears in JAMA 1988 Dec 23-30;260(24):3592] (14)	1988	Se estimó el costo hospitalario de los niños infectados por HIV en el centro médico Harlem Hospital Center, New York. El costo total del cuidado entre 1981 y 1986 fue de +3362597, con un promedio de costo de tiempo de vida de +90347 por niño. Una tercera parte es los días de hospitalización y un 20% están relacionados con aspectos sociales y no médicos.
	Value of evidence-based medicine: Cost savings with therapeutic advances in pediatric HIV care (15)	2010	Determinación de los costos salvados de pasar de la época pre-profilaxis a la era de la profilaxis. En la era antes de la profilaxis el promedio de costo de los 7 años del tratamiento de los niños con HIV fue de \$75.262 (IC95%: \$42491-\$102633) y de \$1.427 (IC95%: \$962-\$1892) para niños HIV negativos. En la era de la profilaxis el costo del tratamiento fue de \$81.150 (IC95%: \$60401-\$101899) para los HIV positivos y \$2.993 (IC95%: \$1937-\$4050) para HIV negativos. Se realizó una estimación de \$41,7 millones anuales de costos salvados por el uso de la profilaxis.
	Cost-effectiveness estimates for antenatal HIV testing in the Netherlands (16)	2008	Se determinó la relación costo efectividad de la realización de tamizaje universal de HIV a las mujeres embarazadas en Amsterdam (The Netherlands). La realización de esta práctica genera un ahorro neto muy importante.
Transmisión Vertical	Cost-effectiveness of strategies to reduce mother-to-child HIV transmission in Mexico (17)	2003	Se realizó una estimación y comparación de la relación costo efectividad de varias estrategias (Zidovudina, Nevirapina) para reducir la transmisión madre a hijo en México. No es importante los costos de los medicamentos, si no la adherencia y uso de la terapia.

Tema	Título	Año	Comentarios
Transmisión Vertical	Cost-effectiveness of the new guidelines for the prevention of mother to child transmission of HIV in Uganda (22)	2011	Se realizó una evaluación de costo efectividad de la profilaxis en madres VIH positivas para prevenir la transmisión a los niños. Cerca del 48,4% de las mujeres embarazadas con HIV no reciben la profilaxis y el no usar cualquiera de las terapias de prevención tienen un riesgo de 40% de transmisión durante el embarazo y la lactancia. El uso de una sola dosis de Nevirapina reduce el riesgo a 25,8%.
	Delivery at 39 versus 38 weeks in HIV patients with a detectable viral load: A cost-utility analysis (18)	2013	Usando un modelo de análisis de decisiones se evaluó el costo, el efecto y la relación costo efectividad de realizar el parto a las 38 vs 39 semanas de gestación en HIV pacientes con carga viral detectable. El modelo mostró que de 10.000 partos a las 39 semanas se incurre un costo adicional de \$1.402.593 con reducción de los AVAC en 694,9. El parto a las 38 semanas es la estrategia dominante con una relación costo efectividad incremental de -\$2018,3/AVAC.
	Determinants of the willingness-to-pay for HIV/AIDS prevention: The case of mother-to-child transmission in selected hospitals in Ghana (19)	2010	La principal ruta de transmisión en niños menores de 15 años es la ruta madre – hijo. Las personas entrevistadas están dispuestas a pagar \$4 (GH (cents) 4,20). Los resultados no son robustos, pero las mujeres embarazadas están dispuestas a pagar por tener el programa de tamizaje del HIV en Ghana.
	Economic evaluation of three-drug anti-retroviral regimens for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Thailand (20)	2010	Se evaluó el valor monetario de introducción de los regímenes de tres medicamentos; Zidovudine -AZT, Lamivudine-3TC, y Efavirenz-EFV.

Tema	Título	Año	Comentarios
Transmisión Vertical	Mass treatment with nevirapine to prevent mother-to-child transmission of HIV/AIDS in sub-Saharan African countries (21)	2002	En Uganda se determinó que era altamente efectivo y costo efectivo el uso de una dosis única de Nevirapina en mujeres embarazadas con HIV, cerca del 31% de las mujeres en países en vías de desarrollo aceptan el tratamiento por la estigmatización. No hay resistencia importante, ni eventos adversos serios.
	Quantifying the financial and disease burden associated with mother to child transmission of HIV in Uganda (22)	2011	Se cuantificó la carga de la enfermedad y financiera de la transmisión madre-hijo en Uganda. La expectativa de vida de las niñas y niños en Uganda que son HIV negativos es de 52,2 años para niños y 54,3 años para niñas, mientras que para niños con HIV positivos es de 14,2 años en la terapia antirretroviral. Solo 18% tienen acceso a la terapia y el costo es de US \$328 dólares por año en Uganda. La carga anual total de la transmisión se estimó en 592.480 años de vida ajustados por discapacidad (DALY's), que es el resultado de la suma de 572.662 de años perdidos y 19.818 de años en discapacidad. Los gastos anuales en salud US \$24 per capita
	Study on the cost of preventing AIDS transmission from mothers to children: an effect analysis (23)	2007	Es un estudio de determinación del efecto económico de la prevención de la transmisión del VIH de la madre al hijo en países con alta incidencia. Se tuvo un costo de 2.264 Yuan para prevenir un DALY, los costos para evitar un caso de infección de HIV fue de 46.963 Yuan, y 211000 Yuan por cada paciente con HIV.

Tema	Título	Año	Comentarios
Transmisión Vertical	Unit costs for delivery of antiretroviral treatment and prevention of mother-to-child transmission of HIV: a systematic review for low- and middle-income countries. [Review] (24)	2011	Se realizó una revisión de estudios y de costo de unidades por el tratamiento para evitar la transmisión madre-hijo En los países de ingresos económicos bajos los costos por año de la terapia antirretroviral por paciente fue de US\$792 (promedio: 839, rango: 682-1089); para los de ingresos medios fue US\$932 (promedio: 1246, rango: 156-3904); y para los de altos ingresos fue US\$1454 (promedio: 2783, rango: 1230-5667). Los medicamentos es el componente más importante del costo; 64%, 50% y 47%, respectivamente. El segundo costo es los laboratorios de seguimiento y el de personal en los países de altos ingresos.

Fuente: elaboración propia del GDG.

Asociado a lo anterior, se decidió realizar una revisión de la información en el centro de disseminación de información de investigación de la Universidad de York, se encontraron 6 estudios de costos en VIH/Sida en niñas y niños, que se describen en la Tabla 10.

Tabla 10. Estudios de VIH/Sida en niñas y niños en CDR de la Universidad de York.

Autor, año	Título	Comentario
Spath M L. 2007 (25)	Children facing a family member's acute illness: a review of intervention studies	Es necesario un estudio más riguroso para poder determinar los beneficios de los programas de educación y psicológicos para ayudar en la adaptación de las niñas, los niños y los familiares enfermos por VIH.
Menzies NA, 2009 (26)	Cost-effectiveness of routine rapid human immunodeficiency virus antibody testing before DNA-PCR testing for early diagnosis of infants in resource-limited settings	Estudio de diagnóstico y no de tratamiento.

Autor, año	Título	Comentario
Ciaranello AL, 2009 (27)	Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática pero no evaluación económica
Tolou-Shams M, 2010 (28)	A review of VIH prevention interventions for juvenile offenders	
Ciaranello AL, 2011 (29)	First-line antiretroviral therapy after single-dose nevirapine exposure in South Africa: a cost-effectiveness analysis of the OCTANE trial	Población adulta y no en niños.
Israels J, 2012 (30)	Mannose-binding lectin and the risk of HIV transmission and disease progression in children: a systematic review	Revisión sistemática pero no evaluación económica.

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Resumen y discusión de la evidencia económica

Según el DANE, en Colombia para el año 2011 había 46.044.601, de las cuales aproximadamente el 28,1%, es decir 12.963.772, corresponden a niñas y niños de 0 a 14 años (31). Para este mismo año, este mismo informe reportó una estimación de prevalencia de VIH en población general, 15 a 49 años de edad en 0,53%, con un cálculo estimado de 157.500 personas con VIH, estimándose para el año 2013 10.159 infecciones nuevas en adultos y 356 en niños. Según este informe, un estudio centinela realizado en el 2009 reportó la prevalencia de VIH en gestantes en 0,22% y el porcentaje de transmisión materno infantil de VIH en el año 2008 fue de 5,8% y para el 2009 de 4,9% (31).

De los 27.460 casos reportados de VIH/Sida que requirieron tratamiento, 21.791 lo recibió, por lo tanto la cobertura de tratamiento antirretroviral en adultos y niños fue del 80%, presentándose algunas diferencias por tipo de afiliación. Con relación al tratamiento antirretroviral, no se encuentra información reportada de manera discriminada para la población menor de 13 años de edad.

Los medicamentos antirretrovirales, de acuerdo con su mecanismo de acción, se clasifican en:

- Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa o inversa INTR
- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o inversa INNTR
- Inhibidores de proteasa IP
- Inhibidores de integrasa
- Inhibidores de fusión y correceptores

Desde el año 1996 se utiliza la combinación de varios de estos medicamentos, conocida como tratamiento antirretroviral de gran actividad (*Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART*) que consiste en el uso de tres medicamentos, que deben pertenecer a menos de dos clases diferentes y que generalmente son dos INTR en combinación con un INNTR o un IP (32,33,34). Actualmente todos los países de la Región de Latinoamérica y el Caribe, incluyendo Colombia cuentan con políticas que permiten un acceso gratuito a este tipo de terapias (35) y en Colombia desde el año 1997 los medicamentos antirretrovirales están siendo incluidos en el Plan Obligatorio de Salud POS (36)

Es importante resaltar que en Colombia está disponible la guía para el manejo de VIH/Sida del año 2006, la cual recomienda como tratamiento antirretroviral de primera línea el esquema Zidovudina (AZT) más Lamivudina (3TC) más Efavirenz (EFV) o AZT más 3TC más Nevirapina (NVP), en reemplazo del Efavirenz si la paciente es una mujer en edad reproductiva, no utiliza métodos de anticoncepción efectivos o para recuentos de LT CD4 menores de 250 células/mm<sup>3</sup> y como esquemas alternativos Estavudina (D4T) + 3TC + Efavirenz o Didanosina (DDI) + 3TC + Efavirenz o Abacavir (ABC) + 3TC + Efavirenz. Sin embargo, esta guía está dirigida para los jóvenes, adultos y mujeres embarazadas con VIH/Sida y no da recomendaciones específicas para el tratamiento antirretroviral en las niñas y niños menores de 13 años (37).

La terapia antirretroviral basada en Nevirapina NVP, un INNTR, junto a dos INTRs es el esquema dominante o en muchas ocasiones el único esquema disponible para niñas y niños con infección por VIH en escenarios o países con recursos limitados y muchas veces se considera primera línea de manejo debido a sus costos, tolerabilidad, inclusión en tabletas de combinaciones de dosis fijas

administración y presentar menos efectos a largo plazo como dislipidemia (38). Sin embargo, la selección del esquema de tratamiento antirretroviral de primera línea para niños con infección por VIH es a menudo complicada, debido a la exposición previa a INNTR como parte de los esquemas de prevención de transmisión materno infantil, debido a que se ha descrito que la resistencia a la NVP después de la exposición a la misma para evitar la transmisión materno infantil es común. De acuerdo con un meta-análisis que evaluó la prevalencia de resistencia a la Nevirapina en madres, niñas y niños después de una sola dosis de la misma para prevenir la transmisión materno infantil del VIH-1 y que fue publicado en el 2007, la resistencia a la Nevirapina fue de 52,6% (IC 95%: 37,7-67,0) en las niñas y niños que recibieron una sola dosis de Nevirapina y de 16,5% (IC 95%: 8,9-28,3) en las niñas y niños que recibieron una sola dosis de Nevirapina en combinación con otros antirretrovirales (39).

Debido a esta resistencia a la NVP, después de una exposición previa como estrategia de prevención de transmisión materno infantil, se han considerado otras alternativas de tratamiento, como por ejemplo los esquemas basados en IPs (40-43). Actualmente se propone que las terapias que incluyen IPs han mostrado disminuir la mortalidad de una manera importante en las niñas y niños con infección por VIH (44), pero la efectividad de los esquemas basados en INNTR en comparación con los IP no ha sido adecuadamente establecida (45) y de ahí radica la importancia de definir con base en la evidencia científica cuál es el esquema con el que se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños en Colombia menores de 13 años de edad con infección por VIH.

Como se puede observar ninguno de los estudios encontrados corresponden al estudio planteado por la pregunta de la guía, por lo que es necesario realizar una evaluación económica de novo. Las evaluaciones económicas que se presentaron previamente muestran que están enfocadas en determinación de costos del VIH en niñas y niños en diferentes contextos, tratamiento profiláctico en las madres para evitar la transmisión al niño. No existe disponible una evaluación económica completa adecuada sobre tratamiento de primera línea en niñas o niños, es por esto importante realizar la planteada.

## 8.4 Metodología

---

### Perspectiva

De acuerdo con las recomendaciones de la Guía Metodológica, se consideró como perspectiva de análisis la del sector salud, la cual comprende todos los gastos que se destinan al sector de la salud, incluyendo hospitales, especialistas, médicos generales, y servicios auxiliares. No incluye actividades nutricionales, comunitarias, o de educación, que tienen un impacto en salud pero se prestan desde otros sectores. Sin desconocer las implicaciones que se derivan por esta enfermedad en la sociedad.

### Población objeto de estudio

Se consideraron niñas y niños menores de 13 años de edad con VIH/Sida recién diagnosticados y que requieren tratamiento de primera línea de acuerdo a las normas descritas previamente en la guía. El análisis de subgrupos se debió realizar en niñas y niños menores y mayores de 3 años de edad por las indicaciones clínicas de los medicamentos evaluados.

### Horizonte de tiempo

De acuerdo con el alcance de la pregunta, y a la historia natural de la enfermedad de VIH en niñas y niños, se decidió realizar un análisis a veinte años con manejo antirretroviral.

Existe limitación en la evidencia científica para la población infantil con VIH, por lo tanto asumir un período de 20 años y no la expectativa de vida permite controlar con mayor precisión la incertidumbre. Además, al existir otra evaluación económica de la guía de adultos se optó por delimitar dicho período. Por lo tanto, no es necesario extender el horizonte temporal más allá del período en que no existen diferencias significativas, como cuando los costos y los resultados de las alternativas convergen

### Tipo de evaluación económica

De acuerdo al tipo de intervenciones comparadas para una misma entidad y con desenlaces en unidades naturales y calidad de vida, se realizó un análisis de costo

efectividad (costo por año de vida ganado), cuyos costos se basaron en las tarifas de prestación de servicios ISS 2001 +30%, y la efectividad se calculó con base en la evidencia de mayor calidad reportada en la literatura internacional y consenso de expertos locales. Al mismo tiempo se calculó lo años de vida ajustados por calidad (AVAC) y se realizó una evaluación de costo-utilidad (costo por AVAC).

### Desenlaces

Se incluyeron desenlaces relacionados para mejorar la calidad de vida, la supervivencia, el neurodesarrollo, el crecimiento y desarrollo, reducir morbilidad asociada (infecciones), mejorar la adherencia, disminuir la resistencia y los eventos adversos, de acuerdo a cada una de las alternativas compradas. En cuanto a las ponderaciones de las utilidades para el cálculo de AVAC, fue necesario recurrir a las reportadas en adultos ante la ausencia de estudios en niños y las limitaciones que se derivan, en el anexo 3 se pueden consultar las fuentes respectivas en la columna “artículo referenciado con enlace”.

### Comparadores

Los comparadores descritos en la pregunta PECOT comprenden un inhibidor de proteasa más dos análogos nucleósidos.

Para **menores de 3 años de edad** la intervención es la opción a y el comparador la opción b:

- a. Tratamiento con: ZDV+3TC+NPV
- b. Tratamiento con: ZDV+3TC+LPVr

Para **mayores de 3 años de edad** la intervención es la opción c y el comparador la opción d:

- c. Tratamiento con: ZDV+3TC+EFV
- d. Tratamiento con: ZDV+3TC+LPVr

## Efectividad

La efectividad se consideró en términos de calidad de vida, de acuerdo a los desenlaces relevantes previamente descritos. Se tomaron algunos de los datos de información de adultos por no disponer de información en niñas y niños, como se mencionó en la descripción de desenlaces.

El GDG realizó una revisión sistemática de la literatura, que se expuso en las preguntas anteriores y se obtuvo que existe evidencia de MUY BAJA o MODERADA calidad que muestra que iniciar tratamiento antirretroviral de primera línea basados en dos INTRs más un IPs no se asocia con un mayor beneficio en los desenlaces críticos como muerte, morbilidad, efectos adversos ni adherencia en comparación con los esquemas basados en dos INTRs más un INNTRs. Para los desenlaces críticos como crecimiento y desarrollo e importantes como cambios en el porcentaje de LT CD4, los resultados favorecen el tratamiento basado en INNTRs (evidencia de MODERADA calidad). En desenlaces como falla virológica los resultados favorecen el tratamiento de primera línea basado en IPs. (evidencia de BAJA calidad).

Se decidió tomar como desenlace el riesgo de falla virológica y/o muerte descrito en las preguntas previas, desarrolladas por el GDG, se adjunta el texto de datos disponibles:

- **Falla virológica:**

La revisión sistemática de la literatura evaluó falla virológica (definida como la confirmación de niveles plasmáticos de menos de 1 log 10copias/ml por debajo del nivel de entrada al estudio a las 12 a 24 semanas después del inicio de tratamiento o la confirmación de niveles plasmáticos de ARN VIH de más de 400 copias/ml). El hazard ratio (HR) de falla virológica fue de 2,28 (IC 95%: 1,55-3,34) veces más alto en las niñas y niños que iniciaban esquema de TAR basado en Nevirapina en comparación con los que iniciaban esquema basado en Lopinavir/Ritonavir (LPVr) (p=0.005).

El HR para falla virológica o muerte en el grupo de esquema de tratamiento basado en Nevirapina comparado con el esquema basado en LPVr fue mayor en los lactantes menores de 12 meses de edad (HR 3,88, IC 95%: 2,06-7,30, p<0.0001) comparado con niñas y niños mayores (HR 1,67, IC 95%: 1,03-2,70, p=0.04) sin presentar diferencias entre los estudios entre estos grupos de edad. Lo que

sugiere que existe una diferencia importante en el tiempo hasta falla virológica (o muerte) entre los esquemas basados en Nevirapina y los esquemas basados en LPVr cuando la terapia es iniciada en el primer año de vida. La calidad de la evidencia para este desenlace es BAJA dado el riesgo de sesgo en la conducción del estudio y la presencia de inconsistencia entre los resultados de los estudios.

#### Probabilidades incluidas en el modelo

Los objetivos de la terapia antirretroviral de gran actividad buscan prolongar y mejorar la calidad de vida (AVAC), disminuir el riesgo de resistencia viral, disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a las infecciones oportunistas, disminuir el riesgo de hospitalizaciones y/o estancia hospitalaria. Estos eventos se relacionan con el estadio de la enfermedad, pues al estar con niveles más bajos de LT CD4 hay mayor posibilidad de infección, hospitalización, muerte y deterioro de la calidad de vida.

Como se describió en la sección información sobre efectividad y seguridad, de las probabilidades obtenidas por los desarrolladores de la guía para falla virológica con los tratamientos propuestos y las probabilidades de transición. Estas últimas fueron tomadas de la información reportada por todas las EPS o aseguradoras, a la Cuenta de Alto Costo en el año 2012, así como, de estudios clínicos en niñas, niños y adultos (30), y validación de expertos. El hazard ratio (HR) de falla virológica fue de 2,28 (IC 95%: 1,55-3,34) veces más alto en las niñas o niños que iniciaban esquema de TAR basado en Nevirapina en comparación con los que iniciaban esquema basado en Lopinavir/Ritonavir (LPVr) para las probabilidades de transición del comparador como se observa en la Tabla 11.

Tabla 11. Probabilidades de transición entre los estadios de acuerdo a las terapias usadas en niñas o niños menores de 3 años de edad.

Esquema tratamiento 1: ZDV+3TC+LPVr				
Transición de	Transición a			
	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Estadio 1	0,630	0,175	0,175	0,020
Estadio 2	0,215	0,570	0,175	0,040
Estadio 3	0,150	0,223	0,110	0,517
Estadio 4	-		-	1
Esquemas para menores de 3 años de edad: ZDV+3TC+NVP				
Transición de	Transición a			
	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Estadio 1	0,410	0,280	0,280	0,030
Estadio 2	0,083	0,570	0,280	0,067
Estadio 3	0,150	0,223	0,110	0,517
Estadio 4	-	-	-	1

Fuente: elaboración propia del GDG.

Se puede ver que un mayor número de niñas y niños menores de 3 años de edad están en estadios 1 y 2 con el uso de LPVr respecto al uso de NVP. Para el caso de los mayores de 3 años las probabilidades de transición entre los estadios cambian y se obtuvo la siguiente información de las fuentes ya citadas (Tabla 12).

Tabla 12. Probabilidades de transición entre los estadios de acuerdo a las terapias usadas en niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad

Esquema tratamiento 1: ZDV+3TC+LPVr				
Transición de	Transición a			
	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Estadio 1	0,630	0,175	0,175	0,020
Estadio 2	0,215	0,570	0,175	0,040
Estadio 3	0,150	0,223	0,110	0,517
Estadio 4	-	-	-	1
Esquema mayores de 3 años y menores de 13 años edad: ZDV+3TC+EFV				
Transición de	Transición a			
	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Estadio 1	0,724	0,128	0,128	0,020
Estadio 2	0,262	0,570	0,128	0,040
Estadio 3	0,150	0,223	0,110	0,517
Estadio 4	-	-	-	1

Fuente: elaboración propia del GDG.

Se puede ver que un mayor número de niñas y niños mayores de 3 años de edad están en estadios 1 y 2 con el uso de LPVr respecto al uso de EFV.

### Tasa de descuento

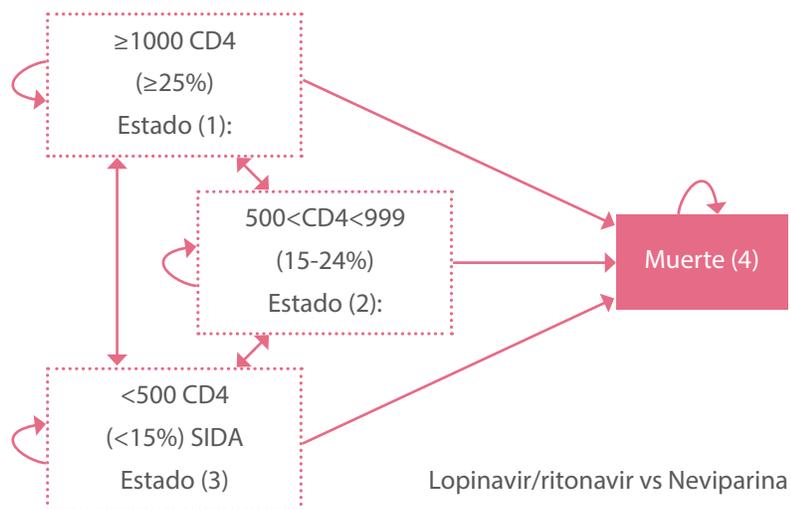
La tasa de descuento se usó de 3,5% durante los 20 años que fue el horizonte temporal, utilizando un rango de 0 a 5% en el análisis de sensibilidad, de acuerdo a las recomendaciones de la Guía Metodológica de evaluaciones económicas.

### Diseño y aplicación del modelo de decisión

A continuación se presentan los diagramas usados para el análisis del tratamiento del VIH/Sida en niñas y niños menores de 13 años de edad de acuerdo a los esquemas de tratamiento ya planteados. Teniendo en cuenta que el recuento deLT CD4 varía según los grupos de edad, se usaron dos esquemas, el primero de ellos para niñas y niños menores de 3 años de edad basado en un análisis de Markov como se muestra en la Figura 5.

Figura 5. Diagrama del modelo de Markov en niñas y niños menores de 3 años de edad

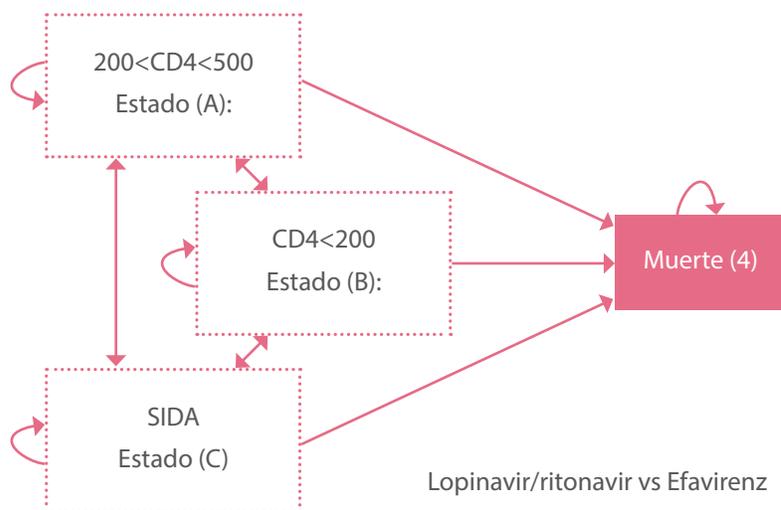
Estructura Modelo 1: niñas y niños menores de 3 años de edad



Fuente: elaboración propia del GDG.

La Figura 6 corresponde al modelo de Markov para niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad.

Estructura Modelo 2: niñas y niños mayores de 3 años de edad



Fuente: elaboración propia del GDG.

Consideraciones generales y supuestos del modelo:

- Los ciclos fueron definidos cada 6 meses, durante 20 años.
- La población infantil con VIH en Colombia es de 3.192 según la cuenta de alto costo (CAC)-VIH/2012, de los cuales la mayoría se encuentra diagnosticado en estadio 2 (80%). Tabla 13.
- Las probabilidades iniciales de los estados de transición se asumieron según el porcentaje de estadio por LT CD4.
- Las probabilidades de transición se ajustaron de acuerdo a la mejor evidencia científica (30), concepto de los expertos y la base de datos de la CAC-VIH/2012. Tabla 16.

- Se analizaron los menores de 3 años de edad, siguiendo la clasificación del estado inmunológico por edad del CDC (1994), de éstos se excluyeron los menores de 1 año de edad por tener indicaciones diferentes.
- El tratamiento se analizó como primera línea, el costo de la recaída por falla terapéutica es sinónimo de tratamiento de segunda línea. Esto incluye sólo costos diferenciales, por ejemplo queda excluido el costo de genotipo.
- Las dosis máximas permitidas de los medicamentos se ajustaron al peso, de acuerdo a las tablas de la OMS (2006).
- Los costos indirectos de cuidadores no fueron diferenciales, por lo tanto se excluyeron del modelo.
- En los estados de salud “vivos” se asumió como “state reward” efectividad 1, es decir que cada niña y niño tiene la probabilidad de tener un año de vida completo con la mejor calidad de vida con el tratamiento, las otras utilidades se obtuvieron de las tablas de la Universidad de Tufts (ver Anexo 1 de este capítulo, en la página 2).
- Los costos por cada estado se ponderaron de acuerdo a la frecuencia de las enfermedades oportunistas y los recursos diferenciales.

Tabla 13. Distribución por estadio en el momento del diagnóstico (realizado a una edad menor de 13 años)

LT CD4	Estado clínico				Total	%
	N	A	B	C		
Estadio 1	210	127	34	28	399	12,5 %
Estadio 2	2.377	42	57	98	2.574	80,6 %
Estadio 3	44	24	24	127	219	6,9 %

\* Estado clínico (Ver Anexo 8, Clasificación clínica e inmunológica de la infección VIH/Sida para niñas y niños menores de 13 años de edad):

Categoría N: No sintomáticos / Estadio Clínico 1 OMS

Categoría A: Sintomáticos Leves / Estadio Clínico 2 OMS

Categoría B: Sintomáticos Moderados / Estadio Clínico 3 OMS

Categoría C: Sintomáticos Severos / Estadio Clínico 4

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Uso de recursos y costos

El análisis de costos de las intervenciones incluidas en esta evaluación económica implicó la identificación de los eventos generadores de costos según las alternativas a comparar. Para la estimación y valoración de estos recursos, se recurrió a revisiones de la literatura (especialmente GPC o protocolos de atención), consenso de expertos (grupos clínicos y asesores temáticos de la guía) y registros de facturas relacionadas con VIH/Sida (reporte de varias entidades).

De acuerdo con la perspectiva de la evaluación, se incluyeron los costos directos del tratamiento y los potenciales ahorros según el control de los desenlaces principales en función del tiempo. Se calcularon los costos asociados a esas alternativas desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). La unidad de medida corresponde a pesos colombianos de 2013. Se definió una tasa de descuento anual del 3,5% tanto para los costos, como para los beneficios en salud, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica. La identificación de los recursos incluidos en el análisis se presenta en el anexo 2 de este capítulo (página 2).

- Fuentes de consumo de recursos y costos

El análisis de costos requiere de tres procesos definidos (46) como a) Identificar los recursos: ¿qué uso de los recursos es probable en un programa o tratamiento?, este punto se refiere a listar los recursos a costear; b) medir: ¿qué volumen de recursos podrían ser usados en un programa o tratamiento?; y c) valorar: ¿cuál es el valor de los recursos utilizados?

Para los dos primeros pasos se utilizaron como fuentes de información protocolos clínicos, GPC identificadas por el GDG, y revisión de facturación e historias clínicas de algunos hospitales en el país. Los resultados de este ejercicio fueron validados por los expertos temáticos y el GDG.

De acuerdo al ejercicio de validación en el desarrollo de evaluaciones económicas por la alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud), se acordaron unas tarifas para la valoración de los recursos, basadas en datos nacionales, para procedimientos-manuales tarifarios usados por las instituciones prestadoras de servicios de salud en sus contrataciones-, las instituciones prestadoras de servicios de salud y las aseguradoras usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresalen el SOAT: decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), en el cual se fijan y establecen tarifas en salarios mínimos legales diarios vigentes (SMLDV); y el ISS-Acuerdo 256 de 2001-, manual del Seguro Social Intervenciones y procedimientos médico-quirúrgicos, más usado en el sector privado (régimen contributivo), que ajustado a la fecha corresponde a un 30% adicional al valor definido.

Las bases de datos empleadas para los medicamentos corresponden a los reportes del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) y específicamente del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED 2012/01-12.) del Ministerio de Salud y Protección Social. Estos reportes de SISMED se efectúan trimestralmente, consolidando datos que permiten el análisis y monitoreo del comportamiento de los precios en Colombia, a través de información suministrada por los laboratorios, mayoristas, las EPS e IPS sobre sus operaciones de compra y venta de medicamentos.

Estas bases contienen el nombre del medicamento, su presentación, si es de fabricación nacional o no, el código Anatómico, Terapéutico y químico (ATC), OMS principio activo, si el medicamento es POS o no, el Código único de Medicamento (CUM), y el sistema de codificación desarrollado por el Instituto Nacional de

Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), para facilitar el manejo de la información y la toma de decisiones. Así mismo, el reporte SISMED incluye el periodo durante el cual se reportaron los precios, el precio mínimo y el precio máximo al cual se vendió el medicamento durante un periodo dado, el número de unidades de presentación comercial vendidas durante el periodo considerado. De acuerdo a la perspectiva desde la cual se realiza el análisis, que para este caso corresponde al sector salud, no tiene importancia si el medicamento es genérico o de marca, pues el precio que se paga corresponde a un promedio ponderado de estos.

Para la identificación de los recursos relacionados con VIH, se describió el manejo estándar a partir del registro de atenciones de algunos hospitales de Bogotá, según los registros del código de VIH. Una vez conocida la estructura de recursos relacionada con los diagnósticos en un periodo de dos años (2011-2012), se construyó una referencia de caso teórico con valores medios incluyendo los siguientes componentes: procedimientos, banco de sangre, estancia, honorarios médicos, laboratorios clínico-básicos y especiales, oxígenos y gases, radiología, procedimientos quirúrgicos y medicamentos; así mismo con en el apoyo de protocolos disponibles en la literatura especialmente para los esquemas de dosis de medicamentos. La distribución de recursos por procedimientos y medicamentos posteriormente se validó con el grupo de expertos temáticos, los cuales corroboraron valores como días de estancia, cantidad de ayudas diagnósticas, y medicamentos.

### Costos incluidos en el modelo

Se analizaron los costos asociados a cada alternativa de acuerdo a los estadios de la enfermedad, los niveles de CD4 en 1, 2 y 3, y las características clínicas de los pacientes (N, A, B y C).

Las actividades realizadas a los pacientes durante el seguimiento y la presencia de las enfermedades asociadas, se describen en el anexo 2 de este capítulo, en la página 2).

De acuerdo a los estadios se consideraron las principales enfermedades oportunistas con sus respectivos costos diferenciales (anexo 2 de este capítulo, en la página 2) y en el consolidado de la Tabla 14 se observa que los costos de cada estadio varían de acuerdo a la presencia de comorbilidades.

Tabla 14. Costos consolidados de los estadios 1, 2 y 3 de acuerdo a los niveles de LT CD4

Costo Estadios	Promedio	Mínimo	Máximo
Estadio 1	\$1.410.214	\$ 1.128.171	\$1.692.257
Estadio 2	\$3.339.938	\$ 2.671.950	\$4.007.926
Estadio 3	\$6.469.131	\$ 5.175.305	\$7.762.957

Fuente: elaboración propia del GDG.

Las dos alternativas para las niñas o niños menores de tres años de edad tienen diferencias significativas en los costos mensuales como se puede ver en la Tabla 15, en el anexo 3 en la página 2 están las dosis de acuerdo a la edad y con las que se realizó este análisis.

Tabla 15. Costos de tratamiento mensuales y de cada ciclo de seis meses para menores de 3 años de edad.

ZDV+3TC+LPVr		
Costo tratamiento mes	Mínimo	Máximo
\$5.350.414,17	\$4.280.331,34	\$6.955.538,43
Costo tratamiento ciclo	Mínimo	Máximo
\$ 32.102.485,05	\$ 25.681.988,04	\$38.522.982,06

Fuente: elaboración propia del GDG.

ZDV+3TC+NVP		
Costo tratamiento mes	Mínimo	Máximo
\$733.097,33	\$586.477,86	\$953.026,53
Costo tratamiento ciclo	Mínimo	Máximo
\$4.398.583,99	\$3.518.867,19	\$5.278.300,78

Fuente: elaboración propia del GDG.

Según los resultados en costos, dar tratamiento con Nevirapina (NVP) es mucho más barato que con Lopinavir/Ritonavir (LPVr) y con el costo de LPVr se le podría dar tratamiento a casi 8 personas con NVP en los ciclos de seis meses.

En el caso de los mayores de 3 años de edad también se presentan diferencias significativas en el costo mensual como se puede ver en Tabla 16. Resulta mucho más costoso el manejo con LPVr respecto al uso de Efavirenz (EFV) y estos cálculos son obtenidos de acuerdo a las dosis para la edad (anexo 3 en la página 2).

Tabla 16. Costos de tratamiento mensuales y de cada ciclo de seis meses para mayores de 3 años y menores de 13 años de edad.

ZDV+3TC+LPVr		
Costo tratamiento mes	Mínimo	Máximo
\$8.132.482,92	\$6.505.986,34	\$ 10.572.227,80
Costo tratamiento ciclo	Mínimo	Máximo
\$48.794.897,53	\$39.035.918,03	\$58.553.877,04

Fuente: elaboración propia del GDG.

ZDV+3TC+EFV		
Costo tratamiento mes	Mínimo	Máximo
\$259.386,35	\$207.509,08	\$337.202,26
Costo tratamiento ciclo	Mínimo	Máximo
\$1.556.318,10	\$1.245.054,48	\$1.867.581,73

Fuente: elaboración propia del GDG.

Al inicio del diseño del presente estudio, se había considerado incluir costos indirectos en el análisis pero se excluyó porque no caracteriza costos diferenciales y la perspectiva asumida los saca del alcance. La relevancia de los costos indirectos en las niñas y niños está determinada no por la falta de productividad, si no por las necesidades de un cuidador, en especial por la pérdida de uno o de los dos padres, a causa del VIH. Al mismo tiempo, es poco frecuente la necesidad de buscar un lugar de vivienda dada la falta de capacidad de los padres para poder sostener las necesidades de la hija o hijo, por las dificultades asociadas a la baja capacidad de trabajar de los progenitores. Asociado a lo anterior, la escolaridad de las niñas y niños es baja por el rechazo de los compañeros, el ausentismo por la condición clínica, la baja capacidad de relacionarse por la apariencia física o por la depresión, entre otros. De acuerdo a los estudios realizados (46,47) se ha observado que se requiere de un lugar de vivienda y de más o menos 3-4 horas al día de cuidador por cada niña o niño con VIH.

### Análisis de sensibilidad

La incertidumbre se puede generar al reunir datos primarios y/o a partir de los supuestos, ésta se puede analizar y controlar mediante análisis de sensibilidad. Se realizaron dos tipos de análisis: determinístico, mediante un diagrama de tornado así como la modificación de variables por una sola vía; y probabilístico, mediante una simulación de Monte Carlo con 1.000 iteraciones. Se asignaron distribuciones estadísticas a las variables que presentan incertidumbre, a los costos se le fue asignada una distribución triangular y a las probabilidades y utilidades una distribución beta. Adicionalmente se construyeron curvas de sensibilidad, donde se cruza en el eje horizontal los valores máximos que se pagarían por AVAC y en el eje vertical la probabilidad de cada alternativa sea costo/efectiva.

## 8.5 Resultados

---

Se realizó el análisis en dos modelos el primero de ellos para niñas o niños menores de tres años y el segundo para los mayores de 3 años y menores de 13 años de edad. Se consolidaron los costos basales y su respectivo rango de sensibilidad (mínimos y máximos), así como las probabilidades representadas en la efectividad de cada alternativa con sus desenlaces. A su vez, se presenta un análisis incremental de costo efectividad. A continuación se presentan los resultados del caso base con su respectivo análisis de sensibilidad.

### Relación Costo-Efectividad

Para las niñas y niños menores de 3 años de edad de acuerdo a las características en costos y efectividad, la estrategia con NVP es más barata y menos efectiva, pero conduce a una relación de costo efectividad mejor que la terapia con LPVr. Si se desea pasar de NVP a usar la alternativa con LPVr es necesario invertir \$31.304.339 pesos por cada AVAC, lo cual se considera que podría ser una inversión adecuada de dinero para nuestro país (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis de costo-efectividad y costo-utilidad del caso base para niñas o niños menores de 3 años de edad.

Estrategia	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	ICER/AVAC
Tratamiento ZDV+3TC+NPV	\$ 16.730.680,54	\$ -	4,039	-	\$ -
Tratamiento ZDV+3TC+LPVr	\$ 106.095.134,66	\$ 89.364.454,12	6,893	2,855	\$ 31.304.339,88
Estrategia	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	ICER/AVG
Tratamiento ZDV+3TC+NPV	\$ 16.730.680,54	\$ -	4,799	-	\$ -
Tratamiento ZDV+3TC+LPVr	\$ 106.095.134,66	\$ 89.364.454,12	7,762	2,963	\$ 30.160.007,47

Fuente: elaboración propia del GDG.

Como se describe en la tabla anterior, la efectividad incremental en términos de AVAC y AVG fueron los desenlaces seleccionados por la importancia que juega la calidad de vida en esta población, se lograría un aumento de 2,85 AVAC y 2,96 con el uso de la estrategia de LPVr, sin embargo los costos hacen parte fundamental de la decisión óptima, y determinan los resultados de costo-efectividad. Sin embargo, por tratarse de eventos en niñas y niños menores de 3 años de edad, el lograr mejorar los AVAC es muy relevante para el sistema de salud.

Para las niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad, los costos del tratamiento con EFV respecto a tratamiento con LPVr son muy altos, en parte determinados por la falla virológica. Muestran una diferencia en años de vida ajustados por calidad de 1,765. Lo anterior conduce a que si se desea usar el manejo con EFV es necesario invertir \$ 35.594.511 pesos por cada AVAC, esta cifra se considera que es una inversión adecuada de dinero para el sector salud (Tabla 18).

Tabla 18. Análisis de costo-efectividad y costo-utilidad del caso base para niñas o niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad.

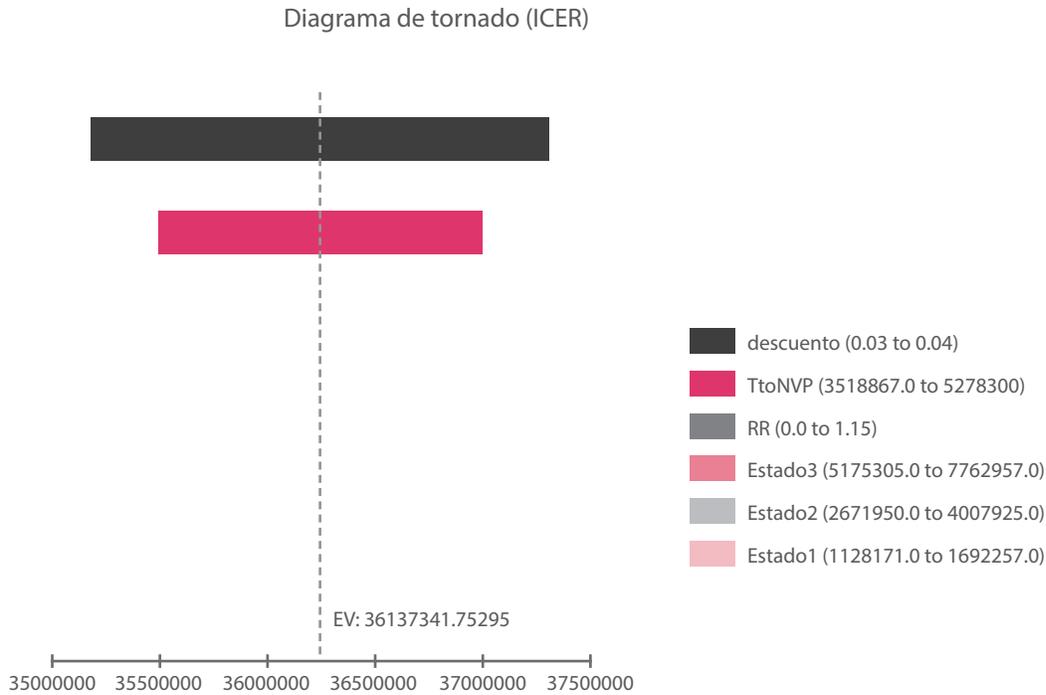
Estrategia	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	ICER/AVAC
Tratamiento ZDV+3TC+LPVr	\$ 162.121.557,83	\$ -	6,893	-	\$ -
Tratamiento ZDV+3TC+EFV	\$ 224.945.869,78	\$ 62.824.311,96	8,659	1,765	\$35.594.511,02
Estrategia	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	ICER/AVG
Tratamiento ZDV+3TC+LPVr	\$ 162.121.557,83	\$ -	7,762	-	\$ -
Tratamiento ZDV+3TC+EFV	\$ 224.945.869,78	\$ 62.824.311,96	9,519	1,756	\$35.776.943,02

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Resultados del análisis de sensibilidad

Para el modelo de las niñas y niños menores de 3 años de edad con el fin de controlar el impacto de la incertidumbre sobre varios parámetros del modelo y algunos de los supuestos, se realizaron análisis de sensibilidad de tipo determinístico, mediante un diagrama de tornado con el fin de establecer las variables más sensibles a la relación costo/efectividad (Figura 7).

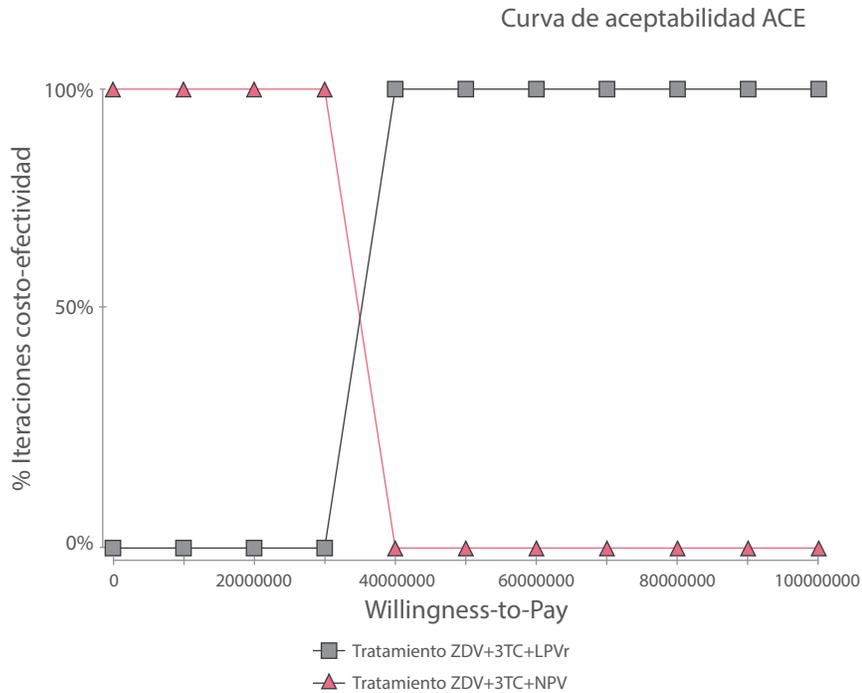
Figura 7. Diagrama de tornado del modelo para niñas y niños menores de 3 años de edad.



Fuente: elaboración propia del GDG.

En este gráfico se observa que el costo de NVP y de LPVr son los elementos más importantes y que son sensibles para modificar el modelo, se complementa el análisis con una curva de aceptabilidad, conociendo que para el país 36 millones de pesos sería lo máximo que estaría dispuesto a pagar el sector salud, situación en la cual el uso de la terapia con LPVr sería aceptado, si solo se está dispuesto a pagar menos de 20 millones es únicamente aceptable el usar tratamiento con NVP (Figura 8).

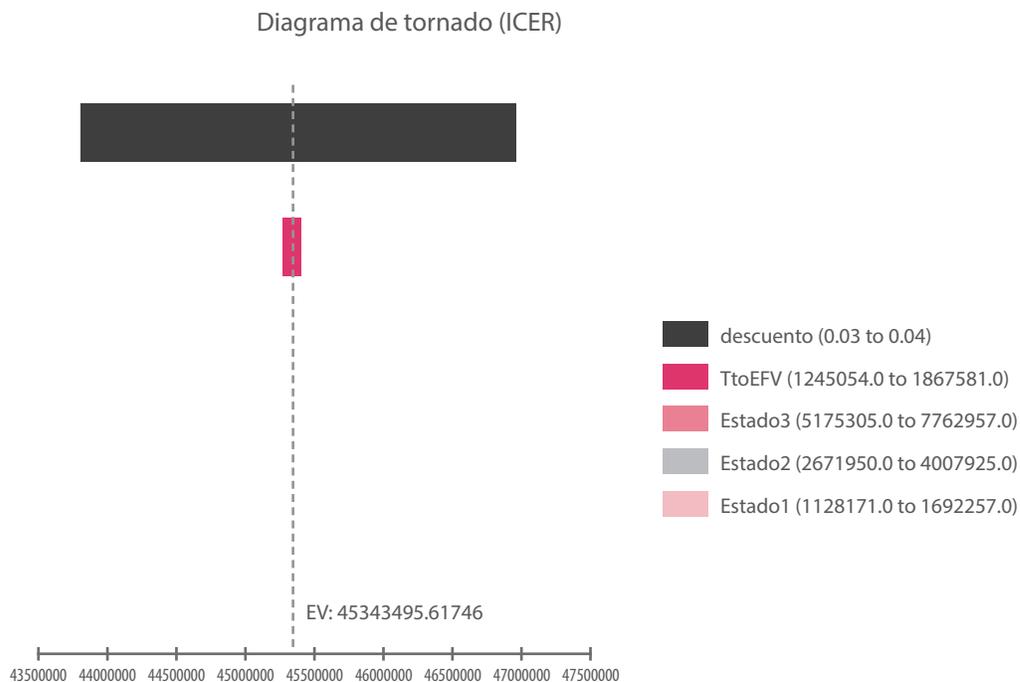
Figura 8. Curva de aceptabilidad para tratamiento en niñas o niños menores de 3 años de edad.



Fuente: elaboración propia del GDG.

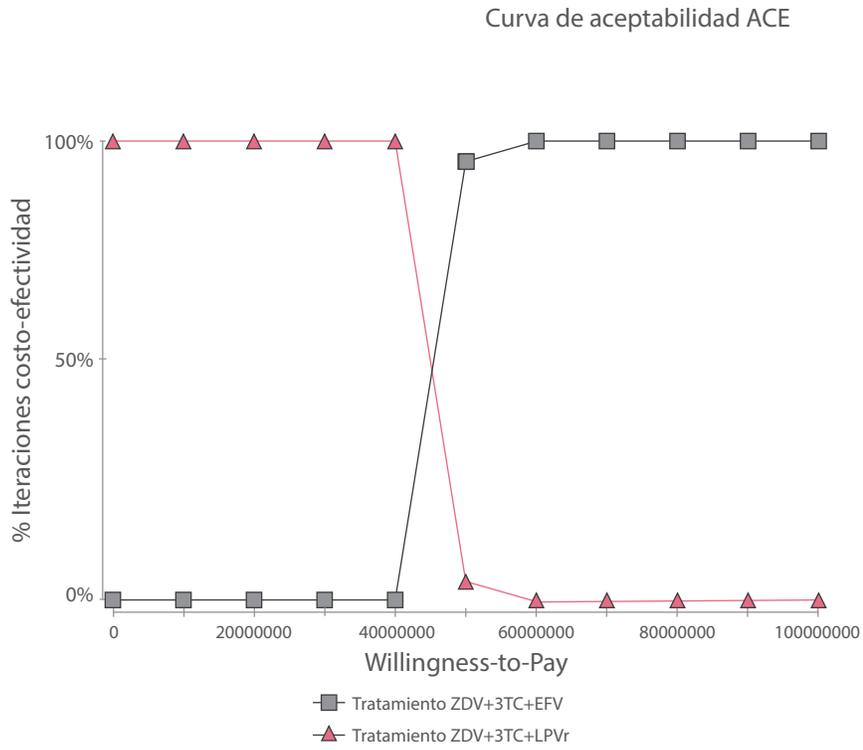
Para el caso de las niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad, se practicó el mismo diagrama de tornado (Figura 9) en el que se observa nuevamente que los costos en especial de LPVr tienen impacto en el modelo y al realizar la curva de aceptabilidad se demuestra que solo si se está dispuesto a pagar más de 40 millones de pesos sería aceptable el uso de EFV (Figura 10).

Figura 9. Diagrama de tornado del modelo para niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad



Fuente: elaboración propia del GDG.

Figura 10. Curva de aceptabilidad para tratamiento en niñas o niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad.



Fuente: elaboración propia del GDG.

## 8.6 Discusión

---

### Resumen de resultados

Los resultados de costo-efectividad del tratamiento antirretroviral se presentan para niñas y niños menores de 3 años y al mismo tiempo para aquellos mayores de 3 años y menores de 13 años de edad. La metodología empleada incluyó la definición de la pregunta económica de alta relevancia definida por los expertos clínicos del GDG y su refinamiento hasta concretar sus principales aspectos en el formato PECOT-R, seguido de la revisión sistemática de la literatura publicada sobre evaluaciones económicas que consideraran los medicamentos seleccionados por el GDG, hasta llegar a el diseño de un análisis económico basado en una estructura de Markov, teniendo en cuenta los grupos de edad. Los desenlaces corresponden a los años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados por calidad (AVAC) según la falla virológica en cada uno de los esquemas de tratamiento y a los estadios en los que se encuentran los sujetos. La evaluación económica se aplicó a niñas y niños menores de 3 años y en segundo lugar a niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad. Como se comentó previamente en la literatura la evaluación de las estrategias de tratamiento analizadas no están disponibles y esto hace que esta evaluación tenga un valor mucho mayor.

La mayoría de las publicaciones se enfoca en otros aspectos diferentes en especial en la transmisión materno infantil y la manera más costo efectiva para evitarlo.

Los resultados expuestos muestran que para las niñas y niños menores de tres años de edad el uso de los dos esquemas de manejo son adecuados y que el implementar el uso de esquemas con LPVr requieren de una inversión de dinero que se puede considerar adecuada para el sector salud, al mismo tiempo para las niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad el uso de EFV es un alternativa costo efectiva, pero se requiere invertir más dinero y se debe dar esquemas con LPVr, por ser una estrategia más costo/efectiva.

### Limitaciones del estudio

Aunque las alternativas incluidas en el estudio mostraron la robustez de los resultados en los diferentes escenarios considerados, se presentan limitaciones importantes: primero, no existe información en la literatura que permita demostrar con robustez las diferencias entre los variados esquemas de tratamiento, segundo, el

análisis de costo-utilidad se basa en las utilidades tomadas de la literatura, que han sido levantadas en otros países con características culturales y de servicios muy diferentes a las colombianas, dado que para Colombia esta información no existe y para su estimación se requiere de estudios bien conducidos en una muestra importante de pacientes.

#### Futuras investigaciones

Es importante que se considere la necesidad de hacer estudios clínicos, que permitan contar con información relevante en la población colombiana sobre la efectividad de los esquemas de tratamiento, de manera que se pueda realizar un estudio de costo efectividad que permita incluir con datos certeros la opción más económica, de acuerdo a los resultados del presente análisis.

Si se asumiera una perspectiva social, se marcan retos sobre la medición y valoración de recursos intangibles que abarcan aspectos como la calidad de vida relacionada con la salud, estigmatización, depresión, y rechazo social en esta población estudiada.

## 8.7 Conclusiones

---

Teniendo en cuenta que el umbral de costo-efectividad es de 36 millones, el esquema de tratamiento con NVP en las **niñas o niños menores de 3 años de edad** domina por su bajo costo, excepto que se esté dispuesto a pagar más de 30 millones de pesos por cada AVAC, situación en la cual LPVr es una opción.

Para las **niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años de edad** el manejo más costo efectivo es con LPVr y solo si se está dispuesto a pagar más de 35 millones de pesos es aceptable el manejo con EFV.

En ambas terapias, la variable que determina con más probabilidad la relación costo-efectividad está relacionada con el costo del medicamento. Por tratarse de una población especial muy específica (menos de cuatro mil diagnosticados y tratados) y ser un tema prioritario en la agenda política del país, el criterio económico se debe tener en cuenta pero el aspecto clínico en la atención integral de niñas y niños con VIH debe tener un peso muy importante.

## 8.8 Referencias

1. Parsons S, Merrick-Roddy P. AIDS orphans in Louisiana in the year 2000: the potential economic impact on the foster care system. *J La State Med Soc*. 1996 Sep;148(9):391-8. PubMed PMID: 9150668.
2. Monteiro MDGS, Sudo EC, Marques RFDO, Mota DM. Costs involved in the Treatment of Infected Children by HIV/AIDS in a Municipality of Sao Lufs-Maranhao (Brazil). *Acta Farm Bonaer*. 2004;23(4):533-9.
3. Marques HH, Couttolenc BF, Latorre Mdo R, Aquino MZ, Aveiro MI, Pluciennik AM. Costs of care provided in a university hospital for children exposed to or infected with the HIV/AIDS. *Cad Saude Publica*. 2007;23 Suppl 3:S402-13. PubMed PMID: 17992346.
4. Santa-Ana-Tellez Y, DeMaria LM, Galárraga O. Costs of interventions for AIDS orphans and vulnerable children. *Trop Med Int Health*. 2011 Nov;16(11):1417-26. doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02856.x. Epub 2011 Aug 21. Review. PubMed PMID: 21859439.
5. Schneider K, Puthanakit T, Kerr S, Law MG, Cooper DA, Donovan B, Phanuphak N, Sirisanthana V, Ananworanich J, Ohta J, Wilson DP. Economic evaluation of monitoring virologic responses to antiretroviral therapy in HIV-infected children in resource-limited settings. *AIDS*. 2011 Jun 1;25(9):1143-51. doi:10.1097/QAD.0b013e3283466fab. PubMed PMID: 21505319.
6. Sculpher MJ, Gibb D, Ades AE, Ratcliffe J, Duong T. Modelling the costs of paediatric HIV infection and AIDS: comparison of infected children born to screened and unscreened mothers. *AIDS*. 1998 Jul 30;12(11):1371-80. PubMed PMID: 9708418.
7. Muller C, Fahs MC, Mulak G, Walther V, Blumenfield S, Fulop G. Pediatric AIDS at Mount Sinai Medical Center 1988-89: a study of costs and social severity. *Soc Work Health Care*. 1996;22(4):1-20. PubMed PMID: 8807735.
8. Wilson LS, Basu R, Christenson M, Hensic L, Paoli C, Wara D, Moskowitz JT. Pediatric HIV costs across three treatment eras from 1986 to 2007. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e541-9. doi: 10.1542/peds.2009-3485. Epub 2010 Aug 9. PubMed PMID: 20696721.

9. The cost-effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis in HIV-infected children in Za Giacomet V, Fabiano V, Lo Muto R, Caiazza MA, Curto A, Rampon O, Zuccotti GV, Garattini L. Resource utilization and direct costs of pediatric HIV in Italy. *AIDS Care*. 2013 Nov;25(11):1392-8. doi: 10.1080/09540121.2013.769494. Epub 2013 Feb 18. PubMed PMID: 23414422.
10. Ryan M, Griffin S, Chitah B, Walker AS, Mulenga V, Kalolo D, Hawkins N, Merry C, Barry MG, Chintu C, Sculpher MJ, Gibb DM. The cost-effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis in HIV-infected children in Zambia. *AIDS*. 2008 Mar 30;22(6):749-57. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f43519. PubMed PMID: 18356605.
11. Wilson LS, Moskowitz JT, Acree M, Heyman MB, Harmatz P, Ferrando SJ, Folkman S. The economic burden of home care for children with HIV and other chronic illnesses. *Am J Public Health*. 2005 Aug;95(8):1445-52. Epub 2005 Jun 28. PubMed PMID: 15985648; PubMed Central PMCID: PMC1449379.
12. The economic hardship faced by families and children affected by HIV in the UK. (2012), Poster Abstracts. *HIV Medicine*, 13: 13-85. doi: 10.1111/j.1468-1293.2011.01009.
13. Wilson LS, Hensic L, Paoli CJ, Basu R, Christenson M, Moskowitz JT, et al. The effect of prophylaxis on pediatric HIV costs. *AIDS Care Psychol Socio-Med Asp AIDS HIV*. 2012;24(1):108-18.
14. Hegarty JD, Abrams EJ, Hutchinson VE, Nicholas SW, Suarez MS, Heagarty MC. The medical care cost of human immunodeficiency virus-infected children in Harlem. *JAMA*. 1988 Oct 7;260(13):1901-5. Erratum in: *JAMA* 1988 Dec 23-30;260(24):3592. PubMed PMID: 3418851. [Erratum appears in *JAMA* 1988 Dec 23-30;260(24):3592]
15. Paoli CJ, Wilson L, Christenson M, Basu R, Hensic L, Warn D, et al. Value of evidence-based medicine: Cost savings with therapeutic advances in pediatric HIV care. *J Managed Care Pharm*. 2010;16(2):167-8.
16. Rozenbaum MH, Verweel G, Folkerts DK, Dronkers F, van den Hoek JA, Hartwig NG, de Groot R, Postma MJ. Cost-effectiveness estimates for antenatal HIV testing in the Netherlands. *Int J STD AIDS*. 2008 Oct;19(10):668-75. doi:10.1258/ijisa.2008.008077. PubMed PMID: 18824618.
17. Rely K, Bertozzi SM, Avila-Figueroa C, Guisjarro MT. Cost-effectiveness of strategies to reduce mother-to-child HIV transmission in Mexico, a low-prevalence setting. *Health Policy Plan*. 2003 Sep;18(3):290-8. PubMed PMID: 12917270.
18. Tabbah S, Ibrahim S, Werner E, Prasad M, Rodewald K, Nayeri U, et al. Delivery at 39 versus 38 weeks in HIV patients with a detectable viral load: A cost-utility analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1):S312-S313.

19. Ayifah E. Determinants of the willingness-to-pay for HIV/AIDS prevention: The case of mother-to-child transmission in selected hospitals in Ghana. *Retrovirology*. 2010;7:P137.
20. Werayingyong P, Phanuphak N, Chokephaibulkit K, Kullert N, Tosanguan K, Butchon R, et al. Economic evaluation of three-drug antiretroviral regimens for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Thailand. *Value Health*. 2010;13(7):A550.
21. Hashimoto H, Kapiga SH, Murata Y. Mass treatment with nevirapine to prevent mother-to-child transmission of HIV/AIDS in sub-Saharan African countries. *J Obstet Gynaecol Res*. 2002 Dec;28(6):313-9. PubMed PMID: 12512929.
22. Kuznik A, Semeere A, Sempa J, Auerbach B, Lamorde M, Castelnuovo B, et al. Quantifying the financial and disease burden associated with mother to child transmission of HIV in Uganda. *Value Health*. 2011;14(7):A270-A271.
23. Guo JL, Wang YM, Liang SY, Wang Z, Hu XY, Zhang L. [Study on the cost of preventing AIDS transmission from mothers to children: an effect analysis]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2007 Mar;28(3):258-60. Chinese. PubMed PMID: 17649659.
24. Galárraga O, Wirtz VJ, Figueroa-Lara A, Santa-Ana-Tellez Y, Coulibaly I, Viisainen K, et al. Unit costs for delivery of antiretroviral treatment and prevention of mother-to-child transmission of HIV: a systematic review for low- and middle-income countries. *Pharmacoeconomics*. 2011 Jul;29(7):579-99.
25. Spath ML. Children facing a family member's acute illness: a review of intervention studies. *International Journal of Nursing Studies* 2007;44(5): 834-44.
26. Menzies NA. Cost-effectiveness of routine rapid human immunodeficiency virus antibody testing before DNA-PCR testing for early diagnosis of infants in resource-limited settings. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009: 28(9); 819-825.
27. Ciaranello AL. Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49(12); 1915-1927.
28. Tolou-Shams M. A review of HIV prevention interventions for juvenile offenders. *Journal of Pediatric Psychology* 2010: 35(3); 250-261.
29. Ciaranello A, Lockman S, Freedberg KA, et al. First-line antiretroviral therapy after single-dose nevirapine exposure in South Africa: a cost-effectiveness analysis of the OCTANE trial. *AIDS* 2011;25(4); 479-492.

30. Israels J, Mannose-binding lectin and the risk of HIV transmission and disease progression in children: a systematic review. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2012;31(12): 1272-1278.
31. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe mundial de avances en la lucha contra el Sida. Colombia 2012. Informe UNGASS - 2012 Seguimiento de la declaración de compromiso sobre el VIH/Sida [Internet]. 2012. Available from: [http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knownyou-rrresponse/countryprogressreports/2012countries/ce\\_CO\\_Narrative\\_Report\[1\].pdf](http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knownyou-rrresponse/countryprogressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report[1].pdf)
32. Panel on antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. [Internet]. 2012. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
33. Handforth J, Sharland M. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatric drugs* [Internet]. 2004 Jan [cited 2013 Aug 23];6(3):147-59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170362>
34. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe [Internet]. Washington, D.C.; 2012. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman &task=doc\\_view&gid = 17504 &Itemid = &lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman &task=doc_view&gid = 17504 &Itemid = &lang=es)
35. Cordova G. Atención de la infección por VIH/Sida en el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia [Internet]. Available from: [http://especiales.universia.net.co/dmdocuments/atencion\\_Sida.pdf](http://especiales.universia.net.co/dmdocuments/atencion_Sida.pdf).
36. (Ministerio de Protección Social. Guía para el manejo de VIH/Sida basada en la evidencia. Colombia [Internet]. 2005. Available from: [http://www.minsalud.gov.co/Documentos\\_y\\_publicaciones/Guía\\_para\\_el\\_manejo\\_de\\_VIH\\_Sida.pdf](http://www.minsalud.gov.co/Documentos_y_publicaciones/Guía_para_el_manejo_de_VIH_Sida.pdf)).
37. Camacho-González AF, Ross AC, Chakraborty R. The clinical care of the HIV-1-infected infant. *Clinics in perinatology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Sep 3];37(4):873-85, xi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078456>).
38. Arrivé E, Newell M-L, Ekouevi DK, Chaix M-L, Thiebaut R, Masquelier B, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *International journal of epidemiology* [Internet]. 2007 Oct [cited 2013 Sep 11];36(5):1009-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533166>.
39. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. [Internet]. 2012. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.

40. Camacho-Gonzalez AF, Ross AC, Chakraborty R. The clinical care of the HIV-1-infected infant. *Clinics in perinatology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Sep 3];37(4):873–85, xi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078456>.
41. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV Infection. Geneva; 2013.
42. Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Aug 12];11(4):273–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3111069&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
43. ( Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. [Internet]. 2012. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>, World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV Infection. Geneva; 2013.
44. (Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus Ritonavir-boosted Lopinavir for HIV-infected children. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2012 Jun 21 [cited 2013 Sep 3];366(25):2380–9. Available from:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3443859&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
45. Michael F.Drummond, Mark J. Sculpher, George W. Torrance, Bernie J. O'Brien, Greg L. Stoddart. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third Edition. Oxford University Press. 2005.
46. Garzon R, Sanchez C, Perdomo SL. Significado de las viviendas de niños y niñas afectados por eladscritos a un centro de atención y apoyo. *Revista Colombiana de enfermería* 2012;7(7):86-98.
47. Lopera MM. Impacto social y económico de VIH en individuos y familias de Bogotá 2008-2009: Un resultante de los procesos micro y macrosociales del contexto.Universidad Nacional de Colombia. Doctorado interfacultades de Salud Pública. 2010.

## 8.9 Anexos

Anexo 1. Tabla de Utilidades de VIH de adultos.

Artículo referenciado con enlace	Estados de salud	Utilidad
2012-01-09974	Antirretroviral therapy and methadone maintenance treatment (MMT) and drug abstinence	0,746
2012-01-09974	Antirretroviral therapy	0,667
2012-01-09860	AIDS treated with antirretroviral therapy (ART)	0,82
2012-01-09860	Identified AIDS	0,68
2012-01-09860	Unidentified AIDS	0,68
2012-01-09860	Symptomatic HIV treated with ART	0,83
2012-01-09860	Identified symptomatic HIV	0,72
2012-01-09860	Unidentified symptomatic HIV	0,79
2012-01-09860	Identified asymptomatic HIV	0,85
2012-01-09860	Unidentified asymptomatic HIV	0,9
2012-01-09860	HIV negative	1
2012-01-09829	Baseline weight for injection drug users	0,747
2012-01-09829	Healthy non injection drug users	0,9
2012-01-09647	HIV-infected individuals	0,8
2012-01-09647	Individual with drug-related toxicities present, suffered from AIDs-defining condition or individual infected with tuberculosis	0,75
2012-01-09258	CD4 + T-cell range <50 and any viral load	0,781
2012-01-09258	CD4 + T-cell range 50-200 and viral load range >100,000	0,876
2012-01-09258	CD4 + T-cell range 50-200 and viral load range 20,000-100,000	0,826
2012-01-09258	CD4 + T-cell range 50-200 and viral load range 400 - 19,999	0,865
2012-01-09258	CD4 + T-cell range 50-200 and viral load range <400	0,863

Artículo referenciado con enlace	Estados de salud	Utilidad
2012-01-09258	CD4 + T-cell range 201-350 and viral load range > 20,000	0,933
2012-01-09258	CD4 + T-cell range 201-350 and viral load range 400 - 19,999	0,931
2012-01-09258	CD4 + T-cell range 201-350 and viral load range < 400	0,929
2012-01-09258	CD4 + T-cell range 351 -500 and viral load range >= 400	0,931
2012-01-09258	CD4 + T-cell range 351 - 500 and viral load range < 400	0,934
2012-01-09258	CD4 + T-cell range > 500 and viral load range >= 400	0,938
2012-01-09258	CD4 + T-cell range > 500 and viral load range < 400	0,954
2012-01-09034	Asymptomatic HIV-infected state reported by HIV-infected patients	1

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Anexo 2. Costos de las actividades con cálculos del manual ISS y el porcentaje descrito

RECURSO MODELO	PROCEDIMIENTO	ISS + 30 %	ISS + 25 %	ISS + 48 %
CARGA VIRAL Y LABORATORIOS	VIH 1 Y 2, ANTICUERPOS & *+	30.765	29.581	35.024
	VIH, PRUEBA CONFIRMATORIA POR WESTERN BLOTTING O EQUIVALENTE *+	163.215	156.938	185.814
	VIH, CARGA VIRAL CUALQUIER TECNICA +	462.040	444.269	526.014
	PAROTIDITIS, ANTICUERPOS IG G POR ELISA +	39.520	38.000	44.992
	HEMOCULTIVO AEROBIO POR METODO AUTOMATICO *	39.520	38.000	44.992
	HEMOCULTIVO AEROBIO POR METODO MANUAL *	35.211	33.856	40.086
	HEMOCULTIVO ANAEROBIO POR METODO AUTOMATICO	59.261	56.981	67.466
	HEMOCULTIVO ANAEROBIO POR METODO MANUAL	42.042	40.425	47.863
	HEMOGRAMA I [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO Y LEUCOGRAMA] METODO MANUAL +	8.437	8.113	9.605

RECURSO MODELO	PROCEDIMIENTO	ISS + 30 %	ISS + 25 %	ISS + 48 %
CARGA VIRAL Y LABORATORIOS	HEMOGRAMA II [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, INDICES ERITROCITARIOS, LEUCOGRAMA, RECUENTO DE PLAQUETAS E INDICES PLAQUETARIOS] METODO MANUAL Y SEMIAUTOMATICO +	11.505	11.063	13.098
	HEMOGRAMA III [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, INDICES ERITROCITARIOS, LEUCOGRAMA, RECUENTO DE PLAQUETAS, INDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGIA ELECTRONICA] METODO AUTOMATICO +	13.351	12.838	15.200
	HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, INDICES ERITROCITARIOS, LEUCOGRAMA, RECUENTO DE PLAQUETAS, INDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGIA ELECTRONICA E HISTOGRAMA] METODO AUTOMATICO+	14.320	13.769	16.302
ATENCIÓN URGENCIAS	CONSULTA DE URGENCIAS, POR MEDICINA GENERAL	16.153	15.531	18.389
	CONSULTA DE URGENCIAS, POR MEDICINA ESPECIALIZADA	23.647	22.738	26.921
CONSULTAS ESPECIALIZADAS	CONSULTA DE PRIMERA VEZ POR SUBESPECIALISTA	16.263	15.638	18.515
	CONSULTA DE CONTROL O SEGUIMIENTO POR SUBESPECIALISTA	16.263	15.638	18.515
	CONSULTA DE CONTROL O DE SEGUIMIENTO POR MEDICINA ESPECIALIZADA +	16.264	15.639	18.516
HOSPITALIZACIÓN	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO COMPLEJIDAD BAJA, HABITACION UNIPERSONAL	67.704	65.100	77.078
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO COMPLEJIDAD BAJA, HABITACION BIPERSONAL	63.583	61.138	72.387

RECURSO MODELO	PROCEDIMIENTO	ISS + 30 %	ISS + 25 %	ISS + 48 %
HOSPITALI- ZACIÓN	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO COM- PLEJIDAD BAJA, HABITACION TRES CAMAS	51.539	49.556	58.675
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO COMPLE- JIDAD BAJA, HABITACION DE CUATRO CAMAS	47.405	45.581	53.968
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO COMPLEJIDAD MEDIANA, HABITACION UNIPERSONAL	96.096	92.400	109.402
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO COMPLEJIDAD MEDIANA, HABITACION BIPERSONAL	87.419	84.056	99.523
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO COMPLEJIDAD MEDIANA, HABITACION TRES CAMAS	74.308	71.450	84.597
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO COMPLEJIDAD MEDIANA, HABITACION DE CUATRO CAMAS	61.042	58.694	69.493
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO DE COMPLEJIDAD ALTA, HABITACION UNIPERSONAL	133.283	128.156	151.737
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO DE COMPLEJIDAD ALTA, HABITACION BIPERSONAL	114.088	109.700	129.885
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO DE COMPLEJIDAD ALTA, HABITACION TRES CAMAS	94.887	91.238	108.025
	INTERNACION GENERAL EN SERVICIO DE COMPLEJIDAD ALTA, HABITACION DE CUA- TRO CAMAS	85.397	82.113	97.221
	INTERNACION EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	705.848	678.700	803.581
	INTERNACION EN UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS	310.453	298.513	353.439

Estadio	Eventos	Recursos	Descripción	Costo presentación	Costo mes*	Costo CICLO** según estado (6 meses)
Estadio 1	Asintomático u otras manifestaciones clínicas menores	Función renal y hepática Consultas especialista Carga viral	Seguimiento mensual		235.036	1.410.214
			NITROGENO UREICO [BUN] *+	3.665	4.765	
			CREATININA	5.170	6.721	
			CREATININA DEPURACION	7.065	9.185	
			CREATININA EN ORINA DE 24 H	3.125	4.063	
			CREATININA EN SUERO, ORINA U OTROS	3.095	4.024	
			TRANSAMINASA GLUTAMICOPIRUVICA O ALANINO AMINO TRANSFERASA [TGP-ALT] *+	4.530	5.889	
			TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA O ASPARTATO AMINO TRANSFERASA [TGO-AST] +	4.530	5.889	
			FOSFATASA ALCALINA	3.805	4.947	
			FOSFATASA ALCALINA ESPECIFICA DE HUESO	45.780	59.514	
FOSFATASA ALCALINA DETERMINACION EN LEUCOCITOS	13.675	17.778				

Estadio	Eventos	Recursos	Descripción	Costo presentación	Costo mes*	Costo CICLO** según estado (6 meses)	
Estadio 2	Candidiasis oral fuera del período neonatal	Tratamiento primario				534.545	3.339.938
		Itraconazole (100 mg. V.O./ día)	ITRACONAZOL 100 MG CAPSULAS, CAJA POR 4 CAP	7.404	19		
			ITRACONAZOL 100 MG CAPSULAS, CAJA POR 16 CAP	28.586	18		
		Ketoconazole 5 mg/kg/d		1.320	13		
		Fluconazole 5 mg/kg/d	FLUCONAZOL 200 MG/100ML, FRASCO POR 100 ML	4.090	20		
		Anfotericina B (0.5-1.5 mg./kg./ día)	CAJA POR UN VIAL-DE VIDRIO TIPO I DE 15ML	16.847	1.123		
	Nistatina 500,000 a 1,000,000 U de 3 a 5 veces por día de 5 a 7 días ó Clotrimazole gel: 3 a 5 veces al día por 5 a 7 días.	NISTATINA 100 00 UI/ML SUSPENSION, FRASCO POR 60 ML	1.221	20			
	Neumonía bacteriana	Tratamiento durante al menos 10 días				589.823	
		IV cefotaxima 200 mg / kg / día hasta que haya una respuesta clínica.	CAJA POR 10 FRASCOS, AMPOLLA X 1 GRAMO	1.868	187		
		Azitromicina (10 mg / kg / OD durante 5 días).	POLVO PARA SUSPENSION 200 MG/ 5ML	1.919	10		

Estadio	Eventos	Recursos	Descripción	Costo presentación	Costo mes*	Costo CICLO** según estado (6 meses)	
Estadio 3	Neumonía por Pneumocystis	Tratamiento				606.910	6.469.131
		Trimetroprim sulfá 20 mg/kg/día en 4 dosis por 21 días E.V.	160 MG, CAJA POR 10 TABLETAS	715	4		
	Toxoplasmosis del sistema nervioso central (fuera del período neonatal)	Tratamiento primario por 4 a 6 semanas.				2017.355	
		Sulfadiazina 100 mg/kg/día PO QID	SULFADIAZINA DE PLATA CREMA 1, TARRO POR 30 GR	1.216	41		
		Pirimetamina 1mg/kg/día PO 1 vez por día	SULFADOXINA 500 MG PIRIMETAMINA 25 MG TABLETAS; 3 TABLETAS	7.059	14		
		Ácido Folinico 5- 10 mg PO 1 vez por día	FOLINATO DE CALCIO EQUIVALENTE A ACIDO FOLINICO 50 MG/5ML, CAJA POR 10 FRASCOS	2.972	59		
	Criptococosis extrapulmonar incluyendo meningitis	Tratamiento Primario: hasta cultivos negativos o 30 a 40 mg/kg dosis total acumulada.				642.973	
Anfotericina B: de 0.5-1 mg/kg/día 1 vez por día		ANFOTERICINAB 50, CAJA POR UN VIAL DE 15 ML	16.847	1.123			

Fuente: elaboración propia del GDG.

\*Costos ajustados a tarifa ISS1001+30 % en caso de procedimientos, y medicamentos llevados a precio mg (SISMED 2012/01-12). \*\*El costo total de ciclo incluye otros recursos como días de estancia, laboratorios y recurso humano especializado, ponderados según la frecuencia de los eventos.

## Anexo 3. Dosis de los medicamentos antirretrovirales

- Zidovudina (AZT)

**Presentaciones:**

Suspensión 10 mg/ml.

Tabletas x 100 y 300 mg.

Ampollas 10mg/ml.

Peso corporal (Kg.)	Dosis cada 12 horas
4 a menor de <9 Kg.	12 mg/Kg.
9 Kg a menor de <30 Kg.	9 mg/Kg.
Mayor o igual $\geq$ 30 Kg.	300 mg.

Fuente: elaboración propia del GDG.

- Lamivudina (3TC).

**Presentaciones:**

Solución oral 10 mg/ml.

Tabletas x 150 mg.

Peso corporal (Kg.)	Dosis AM	Dosis PM	Dosis total diaria
De 14 a 21	½ tableta (75 mg)	½ tableta (75 mg)	150 mg
Mayor de >21 a menor de <30	½ tableta (75 mg)	1 tableta (150 mg)	225 mg
Mayor o igual a $\geq$ 30	1 tableta (150 mg)	1 tableta (150 mg)	

Fuente: elaboración propia del GDG.

- Nevirapina (NVP).

**Presentaciones:**

Suspensión 10 mg/ml.

Tabletas x 200 mg.

**Dosificación:**

Menores de 8 años: 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por dosis cada 12 horas. Máximo 200 mg por dosis.

Mayores de 8 años: 120 – 150 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por dosis cada 12 horas. Máximo 200 mg por dosis.

- Efavirenz (EFV).

**Presentación:**

Cápsulas x 50 y 200 mg.

Tabletas x 600 mg.

Peso corporal (Kg)	Dosis diaria	Número de cápsulas
Mayor o igual a $\geq 3,5$ a menor de $< 5$	100 mg	2 cápsulas por 50 mg
5 a menor de $< 7,5$	150 mg	3 cápsulas por 50 mg
7,5 a menor de $< 15$	200 mg	1 cápsula por 200 mg
15 a menor de $< 20$	250 mg	1 cápsula por 200 mg + 1 cápsula por 50 mg.
20 a menor de $< 25$	300 mg	1 cápsula por 200 mg + 2 cápsulas por 50 mg.
25 a menor de $< 32,5$	350 mg	1 cápsula por 200 mg + 3 cápsulas por 50 mg.
32,5 a menor de $< 40$	400 mg	2 cápsulas por 200 mg
40 o más	600 mg	1 tableta de 600 mg o 3 cápsulas por 200 mg.

Fuente: elaboración propia del GDG.

- Lopinavir/Ritonavir (LPV/r).

**Presentación:**

Solución oral: 400/100 mg/5 ml.

Tabletas x 100/25 y 200/50 mg.

Dosificación de tabletas pediátricas de LPV/r x 100/25 mg para niñas, niños y adolescentes.

	Número de tabletas LPV/r x 100/25 mg cada 12 horas	
Dosis usada	300/75 mg/m <sup>2</sup>	230/57,5 mg/m <sup>2</sup>
Peso corporal (Kg)		
15 a menor de <20	2	2
Mayor de >20 a 25	3	2
Mayor de >25 a 30	3	3
Mayor de >30 a 35	4	3
Mayor de >35 a 45	4	4
Mayor de >45	4 ó 5	4

Fuente: elaboración propia del GDG.

#### Anexo 4. Precio miligramo por cada medicamento

	Medicamento	Dosis máxima día según peso indicaciones		
		Esquema menores de 3 años de edad	Esquema mayores de 3 años de edad	Precio mg
3TC	Lamivudina	150 mg	300 mg	\$14,5
NVP	Nevirapina	200 mg	NA	\$94,2
EFV	Efavirenz	NA	400 mg	\$20,6
ZDV	Zidovudina	270 mg	600 mg	\$12,7
LPVr	Lopinavir/Ritonavir*	400 mg	600 mg	\$431,9

Fuente: elaboración propia del GDG.

Nota: dosis máxima por día que corresponden al vademécum de medicamentos antirretrovirales en pediatría, ajustadas de acuerdo al peso promedio de las niñas y niños según tablas de la OMS (menores de 3 años de edad: 15 kg; mayores de 3 años de edad 30 kg) .

\* El precio corresponde al reportado por SISMED, por debajo del regulado recientemente en \$569, según la Circular 06 de 2013 CNPMDM.

# 9

## Consideraciones sobre la equidad en la infección por VIH/Sida

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

## 9.1 Conceptos y definiciones

---

La equidad en salud tiene diversas definiciones e interpretaciones, pero todas tienen en común que se trata de un concepto ético, con fundamentos en valoraciones morales relacionadas con la justicia social y que impone responsabilidades humanas y sociales. Estas diferentes posiciones morales y éticas de justicia, las cuales se pueden enmarcar en las teorías de justicia liberales, utilitaristas, contractualistas e igualitaristas, coexisten en las sociedades actuales y tienen implicaciones políticas (1).

La salud se puede considerar como un bien social especial que tiene valor intrínseco porque es parte constitutiva del bienestar y del desarrollo humano y valor instrumental en la medida en que capacita a los individuos para funcionar como agentes y usar y disfrutar con libertad los bienes sociales. Por lo tanto, su distribución equitativa merece la preocupación particular de las autoridades políticas con el objetivo de compensar o atenuar las desigualdades sociales (2, 3).

Margaret Whitehead (4) identificó siete determinantes de las desigualdades en salud: variaciones biológicas, conductas que afectan la salud elegidas libremente, ventajas en salud de un grupo cuando adopta conductas saludables, conductas dañinas para la salud cuando el grado de elección de los estilos de vida está restringido, exposición a condiciones de vida no saludables, acceso inadecuado a servicios básicos y de salud y, por último, tendencia a movilidad social descendente relacionada con la mala salud. En su análisis concluye que los tres primeros casos de desigualdades en salud no son injustas, mientras que los cuatro últimos corresponden a desigualdades innecesarias o evitables, es decir injustas, y que constituyen inequidades.

En esta misma línea, la Organización Mundial de la Salud en su informe del año 2000 (5) definió la inequidad como las diferencias en el estado de salud que son innecesarias, evitables o remediables y que se pueden calificar como no imparciales e injustas. Una inequidad en salud es un tipo particular de diferencia en salud, o en las influencias más importantes sobre la salud, en la cual los grupos sociales con desventajas sociales o discriminación persistentes, experimentan de manera sistemática peor salud o están expuestos a mayores riesgos para la salud que los grupos sociales más aventajados. La equidad es por lo tanto un valor ético que implica acciones operativas, en cabeza principalmente de los gobiernos y sus políticas, orientadas a eliminar estas disparidades sistemáticas en salud tanto dentro de los países como entre ellos (6, 7).

## 9.2 Equidad en salud y determinantes sociales en salud

---

La equidad en salud se fundamenta en los valores éticos de dignidad e igualdad humanas y en principios éticos de justicia distributiva en consonancia con los principios de los derechos humanos (3). La Comisión de los Determinantes Sociales de la Salud (CDSS) Organización Mundial de la Salud ha adoptado los Derechos Humanos como marco para la movilización social y la agenda política en el logro de la equidad en salud (8).

Diderichsen (9) propone un modelo de producción social de la enfermedad con énfasis en la posición social y las exposiciones diferenciales. La distribución de riqueza, poder, prestigio y riesgos en la sociedad determina la posición de los individuos en la jerarquía social y esta estratificación social determina la exposición diferencial a las condiciones que afectan la salud y el acceso diferencial a los recursos materiales, lo cual se traduce en resultados diferenciales sociales, económicos y de salud.

El modelo de la CDSS (8) plantea que el contexto socioeconómico y político define los determinantes estructurales (clase social, sexo, etnia, ingresos, educación, ocupación) que generan la estratificación social y fijan la posición social de los individuos en jerarquías de poder, prestigio y acceso a recursos y determinan así las inequidades en salud. Los determinantes estructurales actúan a través de los llamados determinantes intermedios o determinantes sociales de la salud para producir exposición, vulnerabilidad y consecuencias diferenciales. Los determinantes intermedios incluyen las circunstancias materiales, los factores biológicos, psicosociales, del comportamiento y el mismo sistema de salud. Todo esto culmina con el impacto en el bienestar de individuos y colectivos y en la equidad en salud. (Figura 1).

## 9.3 Inequidad y VIH/Sida

---

Las inequidades sociales en salud han sido muy evidentes en la infección por VIH en todo el mundo; estas favorecen la incubación y la propagación de la

epidemia con todas sus consecuencias (10) y crean barreras de acceso a los bienes sociales y de salud (11). Para las mujeres en particular, las condiciones de pobreza multidimensional y de desigualdad de género aumentan la vulnerabilidad a la infección por VIH y a sus consecuencias sociales y en salud (12).

La discriminación de las personas con VIH/Sida se considera una vulneración a los derechos humanos. Sin embargo, las estructuras hegemónicas de poder relacionadas con género, sexualidad, posición socioeconómica, origen y etnia producen y reproducen el estigma y la discriminación (13).

El estigma y la discriminación relacionados con la infección por VIH son determinantes de las inequidades en salud y se asocian con la pobreza, las diversidades sexuales y de género, la clase social y la nacionalidad y profundizan las inequidades tradicionales persistentes ligadas a la etnia, el sexo y la clase social (14). Diversos estudios cuantitativos y cualitativos dan cuenta de la persistencia del estigma y la discriminación relacionados con VIH/Sida en todo el mundo, incluida Colombia, y se documentan en escenarios familiares, sociales, educativos, laborales y de atención en salud (14, 15, 16).

En diferentes cifras de estadísticas sobre la infección por VIH/Sida en Colombia se pueden vislumbrar inequidades en salud. La cobertura de tratamiento antirretroviral es diferente según el régimen de afiliación a salud: 62,2% en el régimen subsidiado, 69,6% en el grupo de los no afiliados y 87,6% en el régimen contributivo. El porcentaje de transmisión materno infantil en Colombia se estima en 4,9%, pero hay una amplia variación según la zona geográfica (del 20 al 25% en departamentos como Chocó, Cesar, Guajira y Caquetá y del 2 al 4% en Valle y Antioquia) (17).

También se encuentran algunos estudios que tienen como objetivo develar las inequidades en salud con respecto al VIH/Sida. Por ejemplo, en un estudio descriptivo y ecológico realizado en municipios del Valle del Cauca a partir del cuestionario ampliado del censo de población del DANE de 2005, se encontró asociación con significación estadística entre la prevalencia de VIH/Sida y determinantes sociales estructurales como infraestructura sanitaria, calidad de las viviendas, educación y acceso a servicios de atención en salud (18).

Trejos y sus colaboradores (19) publicaron los resultados de un estudio descriptivo cuantitativo y cualitativo sobre el uso y el acceso a los servicios de salud por niños menores de 18 años afectados por el VIH en cinco ciudades colombianas

(Barranquilla, Buenaventura, Cali, Cartagena y Santa Marta). Se identificaron barreras de acceso a los servicios de salud relacionadas con el tiempo necesario para llegar a los centros de atención, los costos del transporte, los excesivos trámites administrativos, los tiempos de espera para las consultas y la ausencia de atención domiciliaria. El estudio cualitativo resaltó el temor al estigma como causa para no solicitar los servicios de salud y situaciones reales de estigma y discriminación en la atención en salud.

Un estudio analítico de corte transversal en 622 individuos con VIH/Sida atendidos en Bogotá para evaluar aspectos de acceso, continuidad y acompañamiento del tratamiento antirretroviral mostró que cerca del 90% de las personas corresponden a estratos socioeconómicos medio o bajo. Aunque el indicador de cobertura de la terapia supera el 95% , la suspensión del tratamiento es frecuente (50,5%) y la causa de la suspensión en el 23% de los casos se debió a problemas administrativos en las entrega de los medicamentos. Otros problemas detectados incluyen la falta de apoyo para afrontar la experiencia de vivir con VIH y para la adherencia terapéutica en un importante número de casos (43%), demoras hasta de más de tres meses en la asignación de la primera cita después del diagnóstico (23%) y en la entrega de medicamentos (mayor de 3 semanas en 12% de los casos). También se encontraron diferencias significativas en cuanto a cobertura y oportunidad de los servicios entre los regímenes de salud de excepción, contributivos y subsidiados, en este orden (20).

## 9.4 Conclusión

---

Se puede concluir que la equidad en salud debe ser un objetivo ético y que debe tenerse en cuenta en el diseño, la implementación y la evaluación de las políticas y los programas dirigidos a las personas con VIH. Las acciones deben dirigirse a los servicios de salud en cuanto a cobertura efectiva (disponibilidad, accesibilidad, aceptabilidad y uso), oportunidad y calidad de la atención sin discriminación de ningún tipo. Pero, también es obligatorio tener en cuenta los determinantes sociales, económicos, políticos y culturales de la salud.

## 9.5 Referencias

1. Hernández-Álvarez, M. El Concepto de Equidad y el debate sobre lo Justo en salud. *Rev. Salud Pública* 2008; 10 sup (1): 72-82.
2. Sen A. Why health equity? *Health Econ.* 2002; 11: 659-666.
3. La Rosa-Salas V, Tricas-Sauras, S. Equidad en salud. *Cuad. Bioét.* 2008 mayo-agosto; XIX (2): 355-368.
4. Whitehead M. The concepts and principles of equity and health. Copenhagen: World Health Organization, 1990.
5. World Health Organization. *World Health Report 2000*. Geneva: WHO, 2000
6. Braveman P, Starfield B & Geiger HJ. *World Health Report 2000: How it removes equity from the agenda for public health monitoring and policy.* *BMJ* 2001; 323:678-680.
7. Braveman P. Health disparities and health equity: Concepts and measurement. *Annual Review of Public Health* 2006; 27: 167-194
8. OMS, Comisión de determinantes sociales en salud. Informe final. Subsanan las desigualdades en una generación. OMS, 2008.
9. Diderichsen F, Evans T and Whitehead M. The social basis of disparities in health. In Evans et al. (eds). *Challenging inequities in health: from ethics to action*. New York: Oxford UP, 2001.
10. Useche B and Cabezas A. The vicious cycle of AIDS. Poverty and neoliberality. 2005. <http://americas.irc-online.org/am/2965>.
11. Parker R, & Aggleton P. HIV and AIDS-related stigma and discrimination: a conceptual framework and implications for action. *Social Science and Medicine* 2003; 57: 13-24.
12. Loewenson R, Whiteside A. *HIV/AIDS: Implications for Poverty Reduction*. New York: Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas, 2001.
13. Parker R & Aggleton P. HIV and AIDS-related stigma and discrimination: a conceptual framework and implications for action. *Social Science and Medicine* 2003; 57, 13-24.
14. Varas-Díaz N & Toro-Alfonso J. Similar epidemics with different meanings: Understanding AIDS stigma from an international perspective. *Interamerican Journal of Psychology* 2007; 41: 1-6.

15. Holzemer WL, Uys LR, Chirwa ML et al. Validation of the HIV/AIDS Stigma Instrument-PLWA (HASI-P). *Aids Care* 2007; 19(8): 1002-1012.
16. Simbaqueba J, Pantoja C, Castiblanco B, Avila C. Voces positivas. Resultados del índice de estigma en personas que viven con VIH en Colombia. Bogotá: Recolvih, Ifarma, 2011. Disponible en <http://www.fundacionnuestrosjovenes.org.ec/documentos>
17. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Panorama del VIH/Sida en Colombia. Resumen de situación. de la epidemia por VIH/Sida en Colombia 1983 a 2010. Análisis de situación. 2012. Disponible en [http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio\\_vih](http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio_vih)
18. Tovar-Cuevas LM, Arrivillaga-Quintero M. VIH/Sida y determinantes sociales estructurales en municipios del Valle del Cauca-Colombia. *Rev. Gerenc. Polit. Salud* 2011; 10 (21): 112-123.
19. Trejos AM, Tuesca R, Mosquera M. Niñez afectada con VIH/Sida: Uso y acceso a Servicios de Salud en cinco ciudades colombianas. *Salud Uninorte* 2011; 27 (2): 171-184.
20. González MA. Evaluación del acceso a la terapia antirretroviral de las personas viviendo con VIH en el distrito capital desde una mirada crítica al sistema de salud colombiano. Tesis de Maestría en Salud Pública, Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, 2011.



# 10

## Recomendaciones para diseminación, difusión, adopción e implementación de la GPC de atención integral del VIH/Sida en niñas y niños menores de 13 años de edad

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica  
para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad

## 10.1 Introducción

---

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la GPC para atención de infección por VIH/Sida en niñas y niños menores de 13 años en Colombia (GPC de VIH niños). Dichas recomendaciones son globales y deben articularse con el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

Tal como lo describe la Guía Metodológica para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, una GPC se define como “Un documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud” (1). De esta forma, las GPC brindan ayuda para orientar las conductas clínicas, sin poder reemplazar el juicio clínico en cada contexto específico, ni llegar a restringir la práctica clínica.

Una GPC corresponde en sí misma a una tecnología, y por lo tanto su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización. A nivel mundial se reconoce que el disponer de un documento de GPC basada en las mejores evidencias disponibles, aun siendo desarrollada por grupos nacionales y aplicables al contexto local, no es suficiente para que se utilice en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se toman y a las acciones que se realizan frente a situaciones clínicas definidas generalmente implica procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales. Las personas responsables de la prestación de los servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si son conscientes de su existencia y tienen la habilidad para aplicarlas (2,3).

El proceso general de implementación de las recomendaciones siempre estará influenciado por el contexto. Incluir la totalidad de las condiciones especiales de cada organización o institución fácilmente supera el alcance de este documento. Sin embargo, resumiremos aspectos generales y particulares que puedan servir de base para que los equipos implementadores mejoren la posibilidad de lograr que las recomendaciones incluidas en esta GPC puedan ser utilizadas en la práctica clínica.

## 10.2 Definición de términos utilizados referentes a implementación

---

Los conceptos referentes a la implementación de GPC frecuentemente se utilizan de forma indiscriminada y en múltiples ocasiones como sinónimos, generando problemas de comunicación y distorsión de los mensajes que se pretenden transmitir. La terminología utilizada en este documento se basa en las definiciones más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada (4).

**Difusión:** se refiere a los procesos de distribución de información que permiten dar a conocer la GPC. Las actividades más frecuentemente utilizadas incluyen la presentación en medios masivos de comunicación, reuniones o eventos a nivel nacional, regional, local o institucional, montaje en portales web, o envío de copias impresas.

**Diseminación:** es un proceso más activo. Incluye actividades tendientes a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales de las GPC, por ejemplo a través de la realización de talleres, la discusión de casos clínicos o el planteamiento de escenarios de simulación.

**Implementación:** tiene como finalidad trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las recomendaciones de la GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva conjuntamente con estrategias y actividades tendientes a identificar y superar las barreras del entorno, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas.

**Adopción:** hace referencia a la decisión institucional para incluir en la práctica clínica las recomendaciones contenidas en las GPC.

## 10.3 Objetivos

---

Las recomendaciones para la difusión, diseminación, adopción e implementación de la GPC de VIH para niñas y niños, tienen por objeto:

- Presentar estrategias y actividades globales que permitan llevar a la práctica las recomendaciones contenidas en la GPC.
- Identificar posibles barreras intrínsecas y extrínsecas de la recomendaciones presentadas en la GPC de VIH para niñas y niños
- Priorizar las recomendaciones de la GPC de VIH para niñas, niños y ofrecer posibles estrategias de solución a las barreras identificadas
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, de evaluación y control que permita identificar tendencias y valorar el impacto en salud logrado con la implementación de la GPC.

## 10.4 Identificación de barreras y facilitadores

---

En el contexto de implementación de GPC, se consideran barreras a aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes se adhieran a ellas. Pueden ser intrínsecas, aquellas que hacen referencia a la metodología de elaboración y presentación de la GPC misma, o extrínsecas, aquellas que hacen referencia al contexto en el cual se implementará. De otro lado, se consideran facilitadores a aquellos factores que propician o favorecen los cambios.

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de barreras y facilitadores (5, 6). De igual forma, los manuales de implementación de GPC a nivel mundial proponen diversas estrategias y actividades para su abordaje (7, 8). No obstante, en general se puede asumir que tanto las barreras

como los facilitadores tienen relación con características propias de las guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

La identificación y valoración de barreras y facilitadores permitirá ejecutar un plan local de implementación, que se centre en aquellos factores con mayor probabilidad de éxito, pertinente al contexto, sin que se requiera intervenir todos aquellos factores potenciales o todos aquellos factores encontrados (9).

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para identificar barreras y facilitadores incluyen tormenta de ideas (10), técnicas basadas en la metodología Delphi (11, 12), grupos nominales (13), encuestas (14), entrevistas (15, 16), grupos focales (10, 17-19), observaciones directas (20), estudios de casos (21,22) y exploración con informantes claves (19). Frecuentemente se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas (referencias) para favorecer la fiabilidad, precisión, aceptabilidad y generalización de la información obtenida.

De acuerdo con el grupo Cochrane de efectividad de la práctica y organización del cuidado (EPOC), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los siguientes aspectos en la Tabla 19. Resumen de intervenciones dirigidas a superar barreras.

Tabla 19. Resumen de intervenciones dirigidas a superar barreras

<b>Intervenciones sobre los profesionales</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Distribución de materiales educativos</li><li>• Sesiones formativas</li><li>• Procesos de consenso local</li><li>• Visitas de un facilitador</li><li>• Participación de líderes locales de opinión</li><li>• Intervenciones mediadas por pacientes</li><li>• Auditoría y retroalimentación</li><li>• Uso de recordatorios</li><li>• Uso de medios de comunicación masivos</li></ul>
<b>Intervenciones financieras</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Incentivos* profesionales o institucionales</li><li>• Incentivos* al paciente</li></ul>

<p><b>Intervenciones organizacionales</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria, en los sistemas de registro médico o en la titularidad.</li> <li>• Orientada hacia los profesionales</li> <li>• Orientada hacia los pacientes</li> <li>• Estructurales</li> </ul>
<p><b>Intervenciones regulatorias</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o norma.</li> <li>• Cambios en las responsabilidades del profesional.</li> <li>• Manejo de las quejas de los pacientes.</li> <li>• Acreditación.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia del GDG.

\*Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo multas)

Adaptado de: Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC). [www.epoc.cochrane.org](http://www.epoc.cochrane.org)

## 10.5 Priorización de recomendaciones

Para identificar estrategias y actividades globales de implementación, priorizar las recomendaciones, identificar potenciales barreras y estrategias de solución y facilitadores, y desarrollar un sistema de seguimiento, evaluación y control de las recomendaciones incluidas en la guía, el grupo desarrollador de la guía, incluyó profesionales que acompañaron la totalidad del proceso. En las reuniones del grupo desarrollador de la guía tuvieron como labor primordial identificar dichos componentes, los cuales fueron complementados con revisiones de la literatura en temas referentes a experiencias de implementación de guías de VIH/Sida a nivel nacional e internacional, y las discusiones planteadas en las reuniones de socialización. Los ajustes finales se discutieron con los líderes de la GPC de VIH para niñas y niños.

En conjunto, y siguiendo los pasos de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica se utilizaron la Herramienta 13 y 14 que consta de una matriz de priorización de recomendaciones para la GPC de VIH para niños (Tabla 20. Herramienta 13). En el eje X de la matriz se ordenaron todas las recomendaciones propuestas en la GPC de VIH para niñas y niños y en el eje Y se incluyeron las dimensiones a evaluar: alto impacto en desenlaces relevantes al paciente, alto impacto en la disminución de la variabilidad, se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos, promueve la equidad y elección de los pacientes, la intervención hace parte de la atención estándar, implica cambios en la oferta de servicios, implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias, implica un cambio en la práctica e implica la implementación de cambios en múltiples agencias. En “otros” incluimos la fuerza de la recomendación como un criterio adicional de priorización. Se respondió SI o NO a las dimensiones evaluadas teniendo en cuenta la opinión de algunos expertos del grupo desarrollador y del grupo implementador.

Este proceso de priorización permitió que escogiéramos las 5 recomendaciones mejor calificadas como recomendaciones trazadoras. A estas 5 recomendaciones trazadoras se les realizó un detallado estudio de potenciales barreras y estrategias de solución y facilitadores que se incluyen en la tabla de las recomendaciones priorizadas.

Tabla 20. Herramienta 13. Identificación de recomendaciones trazadoras

Dimensión de Priorización	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	N
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	S	S

Dimensión de Priorización	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Promueve la equidad y elección de los pacientes	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
La intervención hace parte de la atención estándar	N	N	N	N	S	S	N	N	S	S	N	S	S	S	N	S	N
Implica cambios en la oferta de servicios	S	N	N	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	N	S	S	N	N	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N	N	S
Implica un cambio en la práctica	S	S	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	N	N	S	N	S
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
Dificultades específicas en el proceso de implementación	N	N	N	S	N	N	S	S	N	S	S	N	N	N	N	N	S
Otras: fuerza de recomendación	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Priorizada?	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	S
Se aplicará GLIA 2.0	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	S
N:No, S:Si, D:Débil, F:Fuerte																	

Fuente: elaboración propia del GDG.

## 10.6 Identificación de potenciales barreras y estrategias de solución y facilitadores para la implementación de las recomendaciones prioritizadas

Tabla 21. Herramienta 14  
Recomendaciones prioritizadas

Recomendación prioritizada	Potenciales Barreras	Estrategias de solución y facilitadores
<p>1. Iniciar la profilaxis neonatal lo más cerca al nacimiento posible, idealmente en las primeras 6 a 12 horas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las creencias de los cuidadores sobre los posibles efectos adversos que los medicamentos pueden tener sobre la niña o niño lleva a una mala adherencia al tratamiento antirretroviral formulado</li> <li>• La cobertura de partos institucionalizados en Colombia ha aumentado alcanzando un 98.1% en el 2008, sin embargo algunos departamentos tienen promedios más bajos (Amazonas 85,1%, Arauca 90,2%, Cauca 91,8%, Putumayo 91,9% y Chocó 92,4% (23)). La mayoría son atendidos por parteras que no tienen entrenamiento en la atención y que desconocen actividades de prevención que pueden proveer a las gestantes, lo que aumenta el riesgo de transmisión materno infantil</li> <li>• Falta de integración de los servicios de atención primaria y materno infantiles, lo que entorpece el seguimiento de las niñas y niños nacidos de madres con VIH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar campañas educativas a las madres y a todos los cuidadores de las niñas y niños explicándoles en detalle la importancia de recibir el tratamiento</li> <li>• Campañas educativa a parteras donde se tenga en cuenta el contexto cultural de las pacientes</li> <li>• Se sugiere difundir la estrategia para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH como se hace con el programa PAI, para garantizar su funcionamiento en todo el territorio.</li> <li>• Acompañamiento cercano a la madre durante los primeros meses del o la lactante para evitar falta de adherencia al tratamiento</li> <li>• Favorecer la integración de los servicios de atención primaria materno infantil donde se disponga de la información, pruebas diagnósticas y tratamiento tanto para la madre como para la niña o el niño en el periodo posnatal y sus primeros años de vida</li> </ul>

Recomendación priorizada	Potenciales Barreras	Estrategias de solución y facilitadores
<p>2. En niñas y niños menores de 1 año de edad, hijas e hijos de madres con infección VIH/Sida, dar leche de fórmula durante todo el periodo de lactancia, desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrones culturales que pueden aumentar el riesgo de transmisión de VIH como la lactancia materna y la pre-masticación de alimentos de madres con VIH</li> <li>• Dificultades de acceso a los servicios de salud los cuales se encuentran concentrados en las cabeceras municipales. Esto afectaría la posibilidad de realizar educación, toma de pruebas diagnósticas, suministro de tratamiento farmacológico y de leche de fórmula, y seguimiento en poblaciones que se encuentran en regiones aisladas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación a la madre y a los cuidadores de las niñas y niños sobre el riesgo de la lactancia materna y la pre masticación</li> <li>• Educación sobre la preparación de la fórmula asegurar un suministro permanente de leche de fórmula para la niña o niño y garantizar agua potable para la reconstitución de la leche de fórmula</li> <li>• Descentralización de los servicios de salud, garantizando disponibilidad de medicamentos, leche de fórmula en los centros de atención primaria</li> </ul>
<p>3. En niñas y niños menores de 18 meses de edad, en quienes se ha documentado o se sospecha exposición materna por infección VIH/Sida, se recomienda: Realizar pruebas de tecnología molecular (detección de ácidos nucleicos o carga viral), en sangre total o plasma, sea la muestra en tubo o papel de filtro.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultades en la disponibilidad de materiales para realizar las pruebas diagnósticas (tubo o papel de filtro).</li> <li>• Dificultades en el transporte efectivo de las pruebas al sitio donde serán analizadas. Este periodo de tiempo es crítico, según sea el método elegido ya que se pueden alterar los resultados de la muestra, dificultar el seguimiento y retrasar el inicio del tratamiento del paciente.</li> <li>• Contar con las condiciones sanitarias de bioseguridad y de control de calidad necesarias para la toma y transporte de muestras.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En las regiones aisladas se recomienda el papel de filtro ya que la muestra tiene mayor estabilidad.</li> <li>• Agilizar el transporte de las pruebas a centros que se encuentren habilitados para realizar las pruebas de mayor complejidad</li> <li>• Habilitar servicios electrónicos (telemedicina, internet) que permitan disponer de los resultados de una manera más rápida y tomar decisiones al respecto</li> <li>• Realizar auditorías frecuentes a los laboratorios que realizan las pruebas diagnósticas para asegurar que cumplen a cabalidad con los requisitos de habilitación</li> <li>• El resultado expedido por el laboratorio o institución responsable de realizar las pruebas, debe referenciar el tipo de tecnología usada, especificando la generación del ensayo</li> </ul>

Recomendación priorizada	Potenciales Barreras	Estrategias de solución y facilitadores
<p>4. Niñas y niños menores de 12 meses de edad, se recomienda: Iniciar tratamiento antirretroviral, inmediatamente después de confirmar el diagnóstico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las formulas líquidas de antirretrovirales son costosas, tienen mal sabor dificultando la adherencia. Además, son difíciles de transportar y de conservar ya que requieren cadena de frío (24).</li> <li>• El Lopinavir/Ritonavir, en tableta por su tamaño es de difícil deglución para las niñas, niños y no puede ser macerado por que pierde rápidamente su bioactividad (25)</li> <li>• Por el rápido crecimiento de la niña o el niño es necesario ajustar la dosis de acuerdo a su peso, para esto se requiere control con el especialista o con el médico experto en VIH.</li> <li>• En muchos sitios no se cuenta con un sistema de gestión y comunicación que permita generar registros confiables (electrónicos) y llevar de manera ordenada y actualizada los datos del paciente y los datos de gestión.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En el Anexo 11 se presentan algunas acciones dirigidas a mejorar la adherencia del paciente sugeridas por el GDG que pueden ser adoptadas por los profesionales de la salud a cargo de estos pacientes.</li> <li>• Educar al paciente y a sus cuidadores sobre cómo conservar los medicamentos en casa, la importancia de tomarlos como le han sido indicados. Se recomienda utilizar folletos y videos.</li> <li>• Médicos expertos en VIH* pueden realizar ajustes de medicación según el peso /talla de la niña o niño, siempre y cuando se garantice una comunicación permanente con especialistas que les permitan despejar dudas sobre pacientes que tiene difícil acceso a especialista.</li> <li>• Actualizar los sistemas de almacenamiento de información</li> </ul>

Recomendación priorizada	Potenciales Barreras	Estrategias de solución y facilitadores
<p>5. Ante una falla virológica, inmunológica o clínica en el tratamiento de primera línea en una niña o niño menor de 13 años de edad con infección por VIH/Sida, se sugiere: hacer el cambio del tratamiento antirretroviral basado en el resultado de la genotipificación.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carencia de talento humano calificado para dispensar atención especializada tanto a nivel hospitalario como comunitario para las intervenciones propuestas (médicos, enfermeras, psicólogas, bacteriólogos, trabajadores sociales y comunitarios, nutricionistas).</li> <li>• La genotipificación debe ser interpretada por un médico infectólogo en pediatría, o médico experto en VIH, la asignación de citas es difícil</li> <li>• En caso de haber falla terapéutica los pacientes requieren un seguimiento por especialista más estricto</li> </ul> <p><b>Medicamentos mencionados en la GPC de VIH para niñas y niños (Ver anexo 10)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Incluidos en el POS (Plan obligatorio de salud Resolución 5521 de 2013):</b> Abacavir (ABC), Atazanavir (ATV), Efavirenz (EFV), Didanosina (DDI), Fosamprenavir (FPV), Lamivudina (3TC), Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Nevirapina (NVP), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (r), Saquinavir (SQV), Tenofovir (TDF), Zidovudina (AZT).</li> <li>• <b>NO incluidos en el POS:</b> Dolutegravir (DVR), Elvitegravir (EVG), Emtricitabina (FTC), Enfuvirtide (ENF), Etravirina (ETR), Darunavir (DRV), Maraviroc (MVC), Rilpivirina (RPV), Raltegravir (RAL), Tipranavir (TPV).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrenamiento acreditado para manejo de VIH/Sida a pediatras</li> <li>• Habilitar servicios de tele medicina que permitan la toma de decisiones a pediatras que manejan pacientes con diagnósticos de VIH/Sida en regiones de difícil acceso.</li> <li>• El Anexo 9 contiene un plan de seguimiento sugerido por el GDG que puede ser adoptado por los profesionales de la salud a cargo de estos pacientes, donde se incluyen aspectos claves dentro del manejo integral de las niñas y niños infectados con VIH/Sida como son aspectos sobre inmunizaciones, nutricionales, de salud mental entre otros.. *En el Anexo 6 se presentan las categorías de médico tratante para los pacientes con VIH/Sida en Colombia, según consenso entre el Ministerio de Salud y Protección Social y la Asociación Colombiana de Infectología.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia del GDG.

## 10.7 Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC de VIH para niñas y niños

---

Los indicadores pretenden apoyar el proceso de implementación, evaluar la adherencia a las recomendaciones y valorar el impacto de la GPC. En la medida que la información obtenida sea oportuna, confiable y precisa, estos podrán utilizarse como insumo para retroalimentar el proceso de implementación y favorecer el desarrollo de las GPC. Para racionalizar esfuerzos e inversión de recursos, es necesario que estos indicadores se articulen con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC), específicamente en el componente de Sistema de Información para la Calidad (SIC).

Siguiendo la GPC estos son los tipos de indicadores que se deben tener en cuenta:

1. De estructura: se refiere a las características del sistema de salud que afecta la capacidad del mismo para cumplir con las necesidades de atención en salud de los pacientes y las comunidades.
2. De proceso: describen el proceso de implementación de las recomendaciones de las GPC, miden la adherencia a procesos o recomendaciones dadas por una GPC y que están asociados a resultados en salud.
3. De resultado: describen las consecuencias o desenlaces en salud de la implementación de las recomendaciones de la GPC. Estos indicadores reflejan el efecto del proceso de atención en la salud y bienestar de los pacientes (4). Los indicadores de desenlace pueden ser intermedios cuando reflejan cambios en variables biológicas que están asociadas con desenlaces finales en salud. En general se prefieren estos últimos pero los indicadores intermedios se presentan usualmente en forma más temprana por esto también son relevantes.

En la ficha de indicadores seleccionados (Tabla 22. Ficha de indicadores) se describen las características de los indicadores: tipo, nombre, operacionalización, periodicidad, fuente y meta.

Tabla 22. Ficha de indicadores seleccionados

Tipo de Indicador	Nombre del indicador	Operacionalización
Estructura	Instituciones que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad y utilizan pruebas de tecnología molecular para diagnóstico de VIH *	Número de instituciones que utilizan pruebas de tecnología molecular para diagnóstico de VIH / Número de instituciones que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad x100
Proceso	Niñas y niños menores de un año de edad, hijas e hijos de madres con sospecha o confirmación de infección por VIH que reciben leche de fórmula exclusiva desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad	Número de niñas y niños menores de un año de edad, con sospecha o documentación de madre con VIH (Código CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) que reciben leche de fórmula exclusiva desde el nacimiento hasta los 12 meses x100/Número de niñas y niños menores de un año de edad, con sospecha o documentación de madre con VIH
	Carga viral	Número de niñas y niños que toman tratamiento antirretroviral ininterrumpidamente durante los últimos 12 meses según las recomendaciones de la GPC de VIH para niñas y niños y tienen prueba de carga viral indetectable/ Número de niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico confirmado de VIH/Sida (Código CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) en tratamiento antirretroviral según las GPC de VIH para niñas y niños X100

Tipo de Indicador	Nombre del indicador	Operacionalización
Resultado	Transmisión materno infantil	Número de niñas y niños menores de dos años de edad infectados con VIH materno infantil (Código CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) en el periodo a medir/ Total de niñas y niños expuestos al VIH en el periodo a medir x100
	Mortalidad relacionada con VIH en menores de 5 años de edad	Número de muertes en menores de 5 años de edad atribuidas a causas relacionadas con el VIH/ SIDA(Código CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) durante un periodo de tiempo determinado/ Número total de población (por cada 1.000 nacidos vivos)

- Pruebas de tecnología molecular (detección de ácidos nucleicos o carga viral), en sangre total o plasma, sea la muestra en tubo o papel de filtro.

Fuente: elaboración propia del GDG.

Tabla 23. Anatomía de los indicadores y criterios de calidad

#### Indicador 1

Anatomía del indicador 1: “Porcentaje de instituciones que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad y utilizan pruebas de tecnología molecular para diagnóstico de VIH/Sida”	
Características de la estructura	Respuestas
1. Nombre del indicador	Instituciones que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad y utilizan pruebas de tecnología molecular para diagnóstico de VIH/Sida
2. Definición del indicador	Proporción, expresada como el porcentaje de las instituciones que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad y cuentan con pruebas de tecnología molecular para detección de VIH/Sida Código (CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7)

Anatomía del indicador 1: “Porcentaje de instituciones que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad y utilizan pruebas de tecnología molecular para diagnóstico de VIH/Sida”	
Características de la estructura	Respuestas
3. ¿Qué se mide?	El número de instituciones que realizan pruebas de tecnología molecular según recomendaciones de GPC: VIH para niñas y niños para diagnóstico de VIH/Sida en menores de 18 meses de edad.
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Es un indicador de estructura, que determina cobertura y calidad de los servicios
5. ¿Cómo se define el indicador?	De el sistema único de habilitación
6. ¿A quién se le mide?	A las instituciones prestadoras de servicios de salud
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Proporción: Número de IPS que prestan el servicio de salud a menores de 18 meses de edad y realizan pruebas de tecnología molecular para dx de VIH (Código CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) por cada 100 IPS que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad
9. ¿De dónde proviene la información?	Del formato de inscripción al registro de prestadores y el formulario de novedades (sistema único de habilitación). REPS: Registro especial de prestadores de salud.
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Teniendo en cuenta que los datos provienen del sistema único de habilitación los datos se espera que sean completos y confiables
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	No
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparar de acuerdo con instituciones, municipios y regiones
Otras consideraciones	

**Anatomía del indicador 1: “Porcentaje de instituciones que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad y utilizan pruebas de tecnología molecular para diagnóstico de VIH/Sida”**

Características de la estructura	Respuestas
13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Determinar accesibilidad
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	A nivel de instituciones prestadoras de servicios de salud y aseguradores
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Infraestructura necesaria para la realización de consultas de diagnóstico de VIH/Sida

Fuente: elaboración propia del GDG.

**Criterios de calidad del indicador 1: “ Porcentaje de instituciones que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad y utilizan pruebas de tecnología molecular para diagnóstico de VIH/Sida”**

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	NO APLICA
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿ Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI

<b>Criterios de calidad del indicador 1: "Porcentaje de instituciones que prestan servicios de salud a menores de 18 meses de edad y utilizan pruebas de tecnología molecular para diagnóstico de VIH/Sida"</b>		
Sección	Preguntas	Cumple
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Esta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	NO
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Indicador 2

<b>Anatomía del indicador 2: "Porcentaje de niñas y niños menores de un año de edad, hijas e hijos de madre con sospecha o confirmación de infección por VIH que reciben leche de fórmula exclusiva, durante el periodo de lactancia desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad"</b>	
Características de la estructura	Respuestas
1. Nombre del indicador	Niñas y niños hijas e hijos de madres con sospecha o confirmación de infección por VIH que reciben leche de fórmula

**Anatomía del indicador 2: "Porcentaje de niñas y niños menores de un año de edad, hijas e hijos de madre con sospecha o confirmación de infección por VIH que reciben leche de fórmula exclusiva, durante el periodo de lactancia desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad"**

Características de la estructura	Respuestas
2. Definición del indicador	Proporción, expresada como el porcentaje de niñas y niños hijas e hijos de madres con sospecha o confirmación de infección por VIH/Sida (CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) que reciben leche de fórmula exclusiva desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad.
3. ¿Qué se mide?	El número de niñas y niños hijas e hijos de madres con sospecha o confirmación de VIH/Sida que reciben leche de fórmula exclusiva desde el nacimiento hasta los 12 meses de vida
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Se relaciona con los desenlaces transmisión materno infantil de VIH, crecimiento y desarrollo, desnutrición, calidad de vida, morbilidad y mortalidad
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica
6. ¿A quién se le mide?	A toda institución prestadora de servicios de salud que atienden a pacientes en el primer año de vida
7. ¿Cuándo se mide?	Semestralmente, anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Número de niñas y niños hijas e hijos de madres con confirmación o sospecha de VIH/Sida (CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) que reciben leche de fórmula exclusiva durante los 12 primeros meses de vida, por cada 100 niñas o niños hijas e hijos de madres con confirmación o sospecha de VIH/Sida
9. ¿De dónde proviene la información?	RIPS y sistema de información de la estrategia para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH (Ministerio de Salud y Protección Social)
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Variable de acuerdo con la información de la institución que implementa la GPC
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información.

**Anatomía del indicador 2: "Porcentaje de niñas y niños menores de un año de edad, hijas e hijos de madre con sospecha o confirmación de infección por VIH que reciben leche de fórmula exclusiva, durante el periodo de lactancia desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad"**

Características de la estructura	Respuestas
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparación por instituciones, municipios y regiones
Otras consideraciones	
13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Adherencia a las recomendaciones
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	Para instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradores, Ministerio de Salud y Protección Social y globalmente para el SGSSS
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Adherencia a la GPC_VIH y reducción en la transmisión materno infantil

Fuente: elaboración propia del GDG.

**Criterios de calidad del indicador 2: "Porcentaje de niñas y niños menores de un año de edad, hijas e hijos de madre con sospecha o confirmación de VIH que reciben leche de fórmula exclusiva desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad"**

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	SI
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿ Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI

Criterios de calidad del indicador 2: "Porcentaje de niñas y niños menores de un año de edad, hijas e hijos de madre con sospecha o confirmación de VIH que reciben leche de fórmula exclusiva desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad"		
Sección	Preguntas	Cumple
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	SI
	Debe cumplir con A y B para poder continuar.	
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Esta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	NO
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

Fuente: elaboración propia del GDG.

Indicador 3

<b>Anatomía del indicador 3: “Porcentaje de niñas y niños con diagnóstico de VIH/Sida que se adhieren a la TAR según recomendaciones de GPC de VIH para niñas y niños y tienen carga viral indetectable”</b>	
Características de la estructura	Respuestas
1. Nombre del indicador	Carga viral
2. Definición del indicador	Número de muestras con carga viral indetectable en niñas y niños con diagnóstico de VIH/Sida (Código CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) que reciben TAR según las recomendaciones de la GPC_VIH para niñas y niños
3. ¿Qué se mide?	La carga viral de VIH
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	La carga viral se asocia con adherencia al tratamiento, resistencia al tratamiento, calidad de vida, morbilidad y mortalidad
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica
6. ¿A quién se le mide?	A toda niña y niño con diagnóstico de VIH/Sida que recibe TAR
7. ¿Cuándo se mide?	Trimestral
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Proporción de muestras de carga viral de VIH por cada 100 que son indetectables
9. ¿De dónde proviene la información?	RIPS
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Variable de acuerdo con la información de la institución que implementa la GPC
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparación por instituciones, municipios y regiones
Otras consideraciones	

**Anatomía del indicador 3: “Porcentaje de niñas y niños con diagnóstico de VIH/Sida que se adhieren a la TAR según recomendaciones de GPC de VIH para niñas y niños y tienen carga viral indetectable”**

Características de la estructura	Respuestas
13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Identificar las regiones del país que requieren mayor atención
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	Para instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradores, Ministerio de Salud y Protección Social y globalmente para el SGSSS
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Impacto en los desenlaces finales del paciente.

Fuente: elaboración propia del GDG.

**Criterios de calidad indicador 3: “Porcentaje de niñas y niños con diagnóstico de VIH/Sida que se adhieren a la TAR según recomendaciones de GPC de VIH para niñas y niños y tienen carga viral indetectable”**

A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	SI
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿ Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	SI
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI

Criterios de calidad indicador 3: "Porcentaje de niñas y niños con diagnóstico de VIH/ Sida que se adhieren a la TAR según recomendaciones de GPC de VIH para niñas y niños y tienen carga viral indetectable"		
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Esta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	NO
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

Fuente: elaboración propia del GDG.

#### Indicador 4

Anatomía del indicador 4: "Transmisión materno infantil"	
Características de la estructura	Respuestas
1. Nombre del indicador	Transmisión materno infantil
2. Definición del indicador	Niñas y niños menores de 2 años de edad infectados con VIH materno infantil en el periodo a medir/ Total de niñas y niños expuestos al VIH en el periodo a medir x100
3. ¿Qué se mide?	Infección por VIH en niñas y niños menores de 2 años de edad expuestos a VIH
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Se relaciona con desenlaces de transmisión materno, eventos adversos, morbilidad y mortalidad
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica

Anatomía del indicador 4: "Transmisión materno infantil"	
Características de la estructura	Respuestas
6. ¿A quién se le mide?	A todos las niñas y niños menores de 2 años de edad expuestos al VIH
7. ¿Cuándo se mide?	Anual
8. ¿Se mide en números absolutos o Porcentaje proporciones?	Porcentaje de niñas y niños menores de 2 años de edad con VIH/Sida por cada 100 que fueron expuestos
9. ¿De dónde proviene la información?	SISPRO (Sistema integral de información de la protección social) sistema de información de la estrategia para la eliminación de la transmisión materno infantil (Ministerio de Salud y Protección Social)
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Por tratarse de una enfermedad de notificación obligatoria, se espera que sean datos completos y confiables
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparación por instituciones, municipios y regiones
Otras consideraciones	
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Evalúa adherencia a las GPC_VIH para niñas y niños
14. ¿Relevancia en políticas de atención?	Para instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradores, Ministerio de Salud y Protección Social y globalmente para el SGSSS
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Se espera que sea del 2% o menos. De ser mayor tendría un impacto directo en los desenlaces de morbilidad y mortalidad.

Fuente: elaboración propia del GDG.

Criterios de calidad indicador 4	
Sección	Preguntas
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?
	A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho?
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Esta información soporta investigación adicional o una conducta?
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?

Fuente: elaboración propia del GDG.

## Indicador 5

<b>Anatomía del indicador 5: "Mortalidad relacionada con VIH/Sida en menores de 5 años de edad"</b>	
<b>Características de la estructura</b>	<b>Respuestas</b>
1. Nombre del indicador	Mortalidad relacionada con VIH/Sida en menores de 5 años de edad
2. Definición del indicador	Número de muertes en menores de 5 años de edad atribuidas a causas relacionadas con el VIH/Sida (Código CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) por cada 1.000 nacidos vivos
3. ¿Qué se mide?	Mortalidad en menores de 5 años de edad atribuida a causas relacionadas con VIH/Sida
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Es un indicador de impacto que mide la adherencia a las recomendaciones
5. ¿Cómo se define el indicador?	Certificados de defunción
6. ¿A quién se le mide?	A las instituciones prestadoras de servicios de salud
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Número de muertes en menores de 5 años de edad atribuidas a causas relacionadas con el VIH/Sida (Código CIE-10 B20 a B24, R75, Z20.6, Z21, Z83, Z71.7) durante un periodo de tiempo determinado/ Número total de población (por cada 1.000 nacidos vivos)
9. ¿De dónde proviene la información?	RIPS - DANE
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Teniendo en cuenta que los datos provienen de certificados de defunción, se espera que los datos son completos y confiables
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	No

<b>Anatomía del indicador 5: “Mortalidad relacionada con VIH/Sida en menores de 5 años de edad”</b>	
Características de la estructura	Respuestas
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparar de acuerdo con instituciones, municipios y regiones
Otras consideraciones	
13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Medir impacto
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	A nivel de instituciones prestadoras de servicios de salud y aseguradores
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Impacto de las intervenciones en salud : adherencia, calidad

Fuente: elaboración propia del GDG.

<b>Criterios de calidad del indicador 5 : “Mortalidad relacionada con VIH/SIDA en menores de 5 años de edad”</b>		
Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	SI
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿ Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		

Criterios de calidad del indicador 5 : "Mortalidad relacionada con VIH/SIDA en menores de 5 años de edad"		
Sección	Preguntas	Cumple
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	SI
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	NA
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Esta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	NO
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

Fuente: elaboración propia del GDG.

## 10.8 Evaluación GLIA

---

Con el fin de evaluar la implementabilidad de las recomendaciones propuestas en la guía de práctica clínica del VIH/Sida en niñas y niños en Colombia (GPC de VIH para niños), se aplicó la herramienta GLIA (GuideLine Implementability Appraisal) que busca identificar las barreras intrínsecas de la guía, y las características que potencialmente permitirán predecir la efectividad en el momento de implementar la GPC de VIH para niñas y niños. Se debe tener en cuenta que lo descrito a continuación es una evaluación general, y el GLIA deberá ser completado por cada una de las instituciones que adoptará la guía.

Se le aplicó la herramienta GLIA 2.0 a las 5 recomendaciones previamente priorizadas con la herramienta 13. Se evaluaron las 8 esferas incluidas: ejecutabilidad, decidibilidad, presentación y formato, resultados medibles, validez aparente, innovación, flexibilidad y compatibilidad. A continuación se encuentra el resultado de ésta evaluación realizada por expertos en el tema y en implementación.

En general, las recomendaciones están redactadas de una forma clara, coherente y comprensible, hay una tabla de dosis de medicamentos estratificadas por edad, cuya presentación facilita y agiliza la toma de decisiones a los usuarios.

Se presentan algoritmos de tratamiento que permiten seguir un orden para la ejecución de las recomendaciones y explica lo que se debe hacer bajo circunstancias definidas. Adicionalmente, las recomendaciones están diseñadas para ser llevadas a cabo durante la consulta. Se debe tener en cuenta que el tratamiento de niñas y niños con VIH requiere de mayor atención y más cuidados que una niña o niño sano, con mayor número de controles, pruebas diagnósticas y formulación de medicamentos. Esto puede alterar el flujo del trabajo en los centros asistenciales constituyendo una barrera al no contar con el talento humano ni el tiempo de consulta suficiente. Las principales barreras de implementación están descritas en la Tabla (19). Resumen de intervenciones dirigidas a superar barreras.

En cuanto al nivel de evidencia, se encontró que todas las recomendaciones escogidas, y en general, todas las recomendaciones de la guía tienen especificado el nivel de evidencia.

En cuanto al registro electrónico, las recomendaciones están diseñadas de una manera en que pueden ser medidas cuantitativamente, aunque su apropiado

registro dependerá de la infraestructura de la institución en la que se adopten las recomendaciones.

GLIA Summary Report Project: Guía de practica clínica de VIH para niñas y niños

Date: 24 Aug 2014

No global problems identified

Global Items

Individual recommendations

Recommendation 1: iniciar la profilaxis neonatal lo más cerca al posible, idealmente en las primeras 6 a 12 horas. Fuerza y dirección de la recomendación: FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte la recomendación. Consenso del GDG)

(Computability) Item 27: All patient data needed for this recommendation is not available electronically in the system in which it is to be implemented.

Comments:

Depende de las condiciones de la institución en que será implementada

Recommendation 4: dar leche de fórmula\* durante todo el periodo de lactancia, desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad. Fuerza y dirección de la recomendación: FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (calidad de la evidencia Moderada)

No barriers identified

Recommendation 6: realizar pruebas de tecnología molecular (detección de ácidos nucleicos o carga viral), en sangre total o plasma, sea la muestra en tubo o papel de filtro. Fuerza y dirección de la recomendación: FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (calidad de la evidencia Moderada)

No barriers identified

Recommendation 12: niñas y niños menores de 12 meses de edad, se recomienda:  
Iniciar tratamiento antirretroviral, inmediatamente después de confirmar el diagnóstico. En niñas y niños mayores de 1 año y menores de 5 años de edad, se sugiere: iniciar tratamiento antirretroviral a todas las niñas y niños infectados con VIH, confirmado independientemente del resultado de LT CD4 o de la carga viral. En niñas y niños de 5 años de edad o mayores, se sugiere: iniciar tratamiento antirretroviral en todas las niñas o niños infectados con VIH con recuento de LT CD4  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup>, independientemente del estadio clínico o carga viral. Fuerza y dirección de la recomendación: FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte el beneficio individual del inicio temprano en este grupo de edad. Consenso del GDG)  
(Effect On Process Of Care) Item 20: the recommendation can not be carried out without substantial disruption in current workflow.

Comments:  
Se debe tener en cuenta que el tratamiento de niñas y niños con VIH requiere de mayor atención y más cuidados que un niño sano, con mayor número de controles, pruebas diagnósticas y formulación de medicamentos. Esto puede alterar el flujo del trabajo en los centros asistenciales constituyendo una barrera al no contar con el talento humano ni el tiempo de consulta suficiente.

Recommendation 17: hacer el cambio del tratamiento antirretroviral basado en el resultado de la genotipificación. Fuerza y dirección de la recomendación: FUERTE A FAVOR DE LA INTERVENCIÓN (recomendación condicional por la falta de evidencia. Consenso del GDG)  
No barriers identified  
Comments without barriers

recommendation 4: ver los comentarios en la herramienta 14  
recommendation 17: en cuanto al registro electrónico, las recomendaciones están diseñadas de una manera en que pueden ser medidas cuantitativamente, aunque su apropiado registro de penderá de la infraestructura de la institución en la que se adopten las recomendaciones.

Fuente: elaboración propia del GDG.

## 10.9 Referencias

1. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Tercer borrador, 2013.
2. Grimshaw J, Rusell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;1342 (8883):317-22
3. Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC. National Academy Press, 1990.
4. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157:408-416
5. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65
6. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS.; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011
8. New Zeland Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. 2001
9. vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. *QualSaf Health Care* 2003; 12(3):215-220
10. Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using qualitative methods. *BMC Health Serv res*, 2003;3(1):3
11. Anselm AH, Palda V, Guest CB, McLean RF, VAchon MLS, Kelner M, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. *J CritCare*. 2005;20(3):214-23

12. Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, Gascón E. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. *Rev PanamSaludPública*. 2003;14(3):186-92
13. Davis R, Turner E, Hicks D, Tipson M. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. *J ClinNurs*. 2008;17(2):168-74
14. Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, Dennis AR. Barriers and facilitators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. *Qual-Saf Health Care*. 2007;16(6):409-14
15. Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary heart disease prevention in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53(494):684-9
16. Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. *Fam-Prac*. 2002;19(6):596-604
17. Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. *Qual Health Care*. 1996;5(1):51-4
18. Flores G, Lee M, Bauchner H, KAstner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):496-501
19. Wan Q, Harris MF, Zwar N, Vagholkar S. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. *Int J ClinPract*. 2008;62(6):905-11
20. Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. *J FamPract*. 2004;49(6):507-12
21. Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, Guillies J, Sheikh A. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case study in primary care. *BMC FamPract*. 2008;9:32
22. DeGroff A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, Seeff LC. Facilitators and challenges to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program. *Prev-Crchronic Dis*. 2008;5(2):A39
23. Plan estratégico para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y de la sífilis congénita. Colombia 2011-2015. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de la Protección Social. Diciembre 2011.

24. Prendergast. A, Treatment of young children with HIV infection: Using evidence to inform policy makers. Policy forum. Vol. 9, issue 7. Julio 2012
25. Best BM. Caparelli EV, Diep H, Rossi SS, Farell MJ et al (2011). Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir. Crushed Vs. Whole tablet in children. Jaquir Immune defic syndr 58: 385-391.



# 11

## Anexos

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica  
para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad





Nombre	Presencia de intereses		Tipo de intereses declarados	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía																		
	No	Si		Participa	Limitación parcial	Exclusión	Acuerdo entre el CDG sobre la decisión		Presentación a Comité independiente		Aspectos en los que estará limitado											
Mantilla Barbarita	X		No refiere conflicto de intereses	X				X														
Olaya Patricia		X	Se encuentra vinculada laboral y societariamente con el CENTRO DE ANÁLISIS MOLECULAR S.A. pero ni de manera personal, ni el Centro de Análisis Molecular como empresa tienen ningún conflicto de intereses con entidad alguna, pues aunque se realizan transacciones comerciales con laboratorios y casas comerciales no recibimos ni hemos recibido auxilios, donaciones o patrocinios los cuales hayan creado nexos vinculatorios los cuales limiten nuestra libertad de proceder u opinar ni en temas relacionados con VIH/Sida ni en ningún otro tema. Por esta razón confirma que no existe conflicto de interés por su parte con entidad alguna.	X				X													X	
Patiño Niño Jaime Alberto		X	Refiere haber recibido financiación para asistir a actividades académicas, académicas por parte de los laboratorios Pfizer. así como participación en investigación financiada por la industria de la salud sobre "caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica de la enfermedad neumocócica invasora en Bogotá"; laboratorios Pfizer. Estudio centinela de infección por bodebella pertussis en Bogotá. Laboratorios Sanofi-Aventis y Janssen. no tiene conflicto de intereses relacionados con la guía actual. Refiere tener un familiar con cargos directivo Gerente Regional de Saludcoop en Boyacá.	X				X														X
Rodríguez Gutiérrez Tailandia M.		X	Refiere haber recibido apoyo por parte de industria de la salud para asistencia a eventos académicos por parte de los laboratorios Abbvie, GSK y Janssen. No refiere conflictos de interés de familiares.	X				X														X
Rodríguez Viviana	X		No refiere conflictos de interés	X				X														X

Nombre	Presencia de intereses		Tipo de intereses declarados	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía								
	No	Si		Participa	Limitación parcial	Exclusión	Acuerdo entre el CDG sobre la decisión		Presentación a Comité independiente		Aspectos en los que estará limitado	
						Si	No	Si	No	Si	No	
Rojas María Ximena	X		No refiere conflictos de interés	X		X					X	
Sánchez Díaz Natalia	X		No refiere conflictos de interés	X		X					X	
Taborda Restrepo Alejandra		X	Refiere haber recibido apoyo en estudios con productos no relacionados a VIH/Sida por parte de laboratorios Roche. Consultor para una compañía de salud: Consorcio EPS, Compensar y Confenalco Valle.	X		X					X	
Torres Samuel	X		No refiere conflictos de interés	X		X					X	
Valderrama Orbegozo Laura Juliana		X	Refiere haber recibido honorarios como ponente en eventos organizados por la industria farmacéutica y tener intereses personales no económicos por participar como coautora en una guía de manejo de niños con VIH, portador de conflicto de intereses con la guía actual. 2 conferencias sobre intervención psicológica en niños con VIH para laboratorios Abbott. Abril y junio de 2012	X		X					X	
Vásquez Pablo	X		No refiere conflictos de interés	X		X					X	
Zapata Marín Andrés Felipe		X	Miembro del Centro Coordinador del Curso de Actualización en VIH/Sida 2013 Red de VIH/Sida del Valle del Cauca "REVIVA". Asistencia eventos patrocinados por Abbvie, Janssen, MSD, Stendhal, ViiV. Ningún conflicto de intereses con la guía actual de VIH.	X		X					X	
Cuidador anónimo de paciente		X	No refiere conflicto de interés	X		X					X	

Fuente: elaboración propia del IGDG.

## Anexo 2. Gradación de desenlaces

Pregunta	Desenlace	Calificación
¿Cuál debe ser el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años edad con diagnóstico de VIH/Sida?	Calidad de vida	Crítico
	Mortalidad	Crítico
	Neurodesarrollo	Crítico: Se considera crítico ya que la madre del paciente lo clasificó en esta categoría
	Crecimiento y desarrollo	Crítico
	Reducción de la morbilidad	Crítico
	Adherencia	Crítico
	Resistencia	Crítico
	Eventos adversos	Crítico
Pregunta 2. ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?	Calidad de vida	Crítico
	Mortalidad	Crítico
	Neurodesarrollo	Crítico
	Crecimiento y desarrollo	Crítico
	Reducción de la morbilidad	Crítico
	Adherencia	Crítico
	Resistencia	Crítico: Se considera crítico debido a que es la opinión de la madre del paciente.
Eventos adversos	Crítico: Se considera así debido a que la madre lo categorizó como no importante y la mayoría de los clínicos lo consideraron crítico	
¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla terapéutica?	Mortalidad	Crítico
	Reducción de la morbilidad	Crítico
	Eventos adversos	Crítico
	Interacciones medicamentosas	Crítico, pero no importante
	Adherencia	Crítico
	Resistencia posterior y posibilidad terapéutica	Crítico
	Alteraciones metabólicas	Crítico, pero no importante
	Alteraciones neurocognitivas	Crítico, pero no importante
Calidad de vida	Crítico	
¿Cuál es la mejor forma de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en niñas y niños menores de 18 meses de edad en quienes se ha documentado exposición al VIH?		

Pregunta	Desenlace	Calificación
Escenario 'Mortalidad'	Mortalidad	Crítico
Escenario 'Calidad de vida'	Calidad de vida	Crítico
Verdaderos positivos	Neurodesarrollo	Crítico
	Reducción de la morbilidad	Crítico
No recibirá tratamiento, no expuesto a eventos adversos relacionados con el ART	Mortalidad	Crítico
Verdaderos negativos	Calidad de vida	Crítico
	Neurodesarrollo	Crítico
	Reducción de la morbilidad	Crítico
Eventos adversos ocurren a largo plazo, ART sólo se inicia con segunda prueba	Mortalidad	Crítico
Falsos positivos	Calidad de vida	Crítico
	Neurodesarrollo	Crítico
	Reducción de la morbilidad	Crítico
Escenario: Mortalidad del 50% si no se trata	Mortalidad	Crítico
Falsos negativos	Calidad de vida	Crítico
	Neurodesarrollo	Crítico
	Reducción de la morbilidad	Crítico

Fuente: elaboración propia del GDG.

Anexo3. Resultado de evaluación de la calificación de guías de práctica clínica.

Guía	¿Se recomienda esta guía para su uso?	Evaluador	Alcance y Objetivos	Participación de los implicados	Rigor en la investigación	Claridad de la investigación	Aplicabilidad	Independencia editorial
Argentina 2012	No	1	4	5	1	3	1	3
		2	2	2	1	2	1	1
Canadá	No	1	6	2	1	4	1	3
		2	4	3	2	5	2	2
Sudafrica 2010	Sí, con modificaciones	1	6	2	1	6	3	1
		2	6	3	2	4	4	3
Buthan 2008	No	1	6	2	3	5	4	1
		2	5	2	1	2	1	1
USA 2011	Sí, con modificaciones	1	7	6	6	6	5	6
		2	7	6	4	6	3	6
Argentina	No	1	1	2	1	1	1	1
		2	3	2	1	5	1	1
Chile 2010	Sí, con modificaciones	1	7	5	4	6	5	6
		2	7	5	4	6	3	7
Venezuela 2010	No	1	2	4	2	3	2	2
		2	5	4	3	5	4	1
Birmania 2011	Sí, con modificaciones	1	5	4	2	5	2	3
		2	6	5	2	5	3	1
WHO 2010	Sí, con modificaciones	1	7	6	6	7	5	6
		2	7	6	6	5	5	5

Guía	¿Se recomienda esta guía para su uso?	Evaluator	Alcance y Objetivos	Participación de los implicados	Rigor en la investigación	Claridad de la investigación	Aplicabilidad	Independencia editorial
Argentina	Sí, con modificaciones	1 2	6 5	4 3	4 3	4 4	1 1	5 4
España 2012	Sí, con modificaciones	1 2	6 7	5 6	5 6	6 6	5 5	6 5
Malawi 2011	No	1 2	4 6	4 3	1 2	4 6	3 3	3 4
GuíaSecond line ART systematicReview		1 2	6 5	3 2	6 6	5 6	5 3	2 4
UK 2009	Guía corta	1 2	6 7	1 5	3 6	6 6	5 6	2 4
Nicaragua 2008	Sí, con modificaciones	1 2	4 6	2 3	2 4	3 6	2 3	1 2
WHO 2010	Sí	1 2	7 7	5 6	7 7	6 6	5 6	5 6
Tailandia 2010	Guía corta	1 2	4 5	3 4	3 2	4 4	1 1	2 2

Fuente: elaboración propia del GDG.

#### Anexo 4. Matriz de priorización de recomendaciones

La guía metodológica establece la necesidad de priorizar recomendaciones para la evaluación de barreras de implementación y facilitadores en el escenario de una gran cantidad de recomendaciones. Debido a que en esta guía el número de recomendaciones corresponde al que se espera priorizar con este proceso, no se consideró el desarrollo de la herramienta 13 para la priorización, sino que se realizó el proceso de describir las barreras de implementación y facilitadores para todas las recomendaciones.

Anexo 5. Matriz de agregación y calificación de opiniones

Observación	Respuesta	
<p>Buen día, de acuerdo a las recomendaciones socializadas, me surgen algunas dudas en cuanto al cumplimiento de la cuenta de alto costo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si se va a cambiar el algoritmo diagnóstico, el soporte de WB y la respectiva variable cambiaría teniendo en cuenta este aspecto?</li> <li>- en cuanto a la valoración por médico experto (infectólogo o internista entrenado), la cuenta solo pregunta por valoración por infectología, dejando de lado la valoración por internista con experiencia, este aspecto se modificaría en la cuenta?</li> <li>- el suministro de fórmula láctea en menores de un año, se debe garantizar de parte del prestador sólo por los primeros 6 meses?</li> </ul> <p>Quedo agradecida con las respuestas que me puedan brindar.</p>	<p>Agradecemos sus aportes muy valiosos. El desarrollo de la guía es por lo pronto independiente de otros procesos que en algún momento tendrán que articularse debidamente, como lo son el modelo de atención, la implementación de aquellas recomendaciones novedosas o que requieren nuevas tecnologías o infraestructuras, y sin duda la estructura de la base de datos de la cuenta de alto costo. Y sus observaciones son una clara indicación de la necesidad de tales ajustes. Estas articulaciones deberán en su momento ser coordinadas a través del ministerio de salud, quienes al final son los "propietarios" de la guía y su principal promotor. Esta recomendación quedará plasmada en la guía en una sección de implementación y necesidades futuras.</p>	<p>Respuesta enviada 19/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>
<p>Buen día, quisiera saber si la guía de manejo adultos, aún maneja el esquema de médico experto, infectólogo o general con experiencia en la manejo de los pacientes, o se da vía libre a que médicos generales sin entrenamiento específico en vih, realicen manejo bajo supervisión de médico experto, ya que en la presentación que tiene en línea, en la página de acin, se nombra el médico experto en la guía pediátrica pero no en la guía adultos. E igualmente si ya, hay un texto, para leerlas guías. Y en que momento empezaran a regir. Muchas gracias</p>	<p>La metodología empleada y exigida para la guía no fue orientada a redefinir el modelo de atención del paciente vih y por ello en la guía de adultos no se hizo mención al respecto. La guía pediátrica, desarrollada por un grupo de expertos totalmente diferente, estimó conveniente invocar nuevamente este aspecto. Por lo anterior, estamos considerando la opción de incluir esta definición en la versión de adolescentes y adultos, lo cual estamos en discusión actualmente. Esté atento a nuevos avances para informarse de la conclusión final,</p>	<p>Respuesta enviada 19/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>

Observación	Respuesta	
<p>Respetuosamente solicito revisar los costos de los esquemas de tratamiento: tenofovir+ emtricitabina+ raltegravir y abacavir+ lamivudina+ raltegravir.</p> <p>Al utilizar los precios sismed del 2013, encuentro diferencias frente a los precios utilizados en el modelo.</p> <p>Medicamento precio minimo precio maximo</p> <p>tenofovir + emtricitabina \$ 540,000.00 \$ 621,000.00</p> <p>raltegravir \$ 1,008,240.00 \$ 1,008,240.00</p> <p>abacavir \$ 66,000.00 \$ 138,000.00</p> <p>\$ 20,710.00 \$ 28,840.00</p> <p>\$ 14,240.00 \$ 56,000.00</p> <p>\$ 9,000.00 \$ 18,000.00</p> <p>precio promedio abacavir \$ 27,487.50 \$ 60,210.00</p> <p>lamivudina \$ 9,000.00 \$ 18,000.00</p> <p>tenofovir+ emtricitabina + raltegravir \$22,121,457 \$25,235,519 (limite inferior y superior)</p> <p>abacavir+ lamivudina + raltegravir \$17,405,309 \$21,935,354 (limite inferior y superior)</p> <p>gracias</p>		
<p>Solicitud rectificación y corrección precio y dosificación de prezista® (darunavir) usado para la evaluación de costo-efectividad de las estrategias de tratamiento de primera línea de adolescentes o adultos con vih en colombia.</p>		

Observación	Respuesta	
<p>Buenos días luego de leer la presentación sobre las recomendaciones y metodología, tengo varias preguntas que considero pertinente aclarar.</p> <p>1. Cómo evaluaron la adopción del modelo de atención?. Evaluaron el recurso de infectología y médicos expertos en el país?. Si no había evidencia para evaluar el modelo de atención de otras guías se realizó una evaluación económica del modelo de atención colombiano según la guía de 2007?. En definitiva, cómo se modifica el modelo de atención previo con la guía actual?</p> <p>2. Cómo se valoró la recomendación de hla b5701 después de reacción a abc?. Por qué no antes?. Se basó en una revisión sistemática o una evaluación económica?</p> <p>Muchas gracias por su atención.</p>	<p>Agradecemos sus aportes. Las decisiones relacionadas con modelo de atención fueron tomadas con base en consenso de expertos y votación por metodología grade. La razón de ello fue, precisamente, la falta de evidencia que permitieran ser definidas por calidad de la evidencia. Las recomendaciones emitidas fortalecen las figuras del médico experto en la atención médica de un programa, crean más espacios de participación del infectólogo incluyendo la necesidad que sea quien actúe como director científico de las ips o eps y crea el papel de la enfermera en el programa de atención integral multidisciplinario. El médico experto se constituye en el médico tratante principal del paciente, con el apoyo del médico encargado en casos de control rutinario. En relación a la prueba del HLA B5701, por estudios en Latinoamérica se estima su prevalencia &lt; 4 %, muy baja, por lo que no es costoefectivo realizarlo a todos los pacientes a comenzar tratamiento con abacavir, sólo a aquellos que presenten síntomas sugestivos de reacción de hipersensibilidad para confirmar la asociación. Adicionalmente, la prueba tiene un alto costo, una baja disponibilidad y su exigencia para iniciar un tratamiento implicaría una barrera de acceso y una razón de retraso en el mismo.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>

Observación	Respuesta	
<p>Dr. Martínez, agradezco su respuesta, realmente me parece súper importante que quede explícito que debe de ser médico experto definido como antes, infectólogo o general con experiencia; de lo contrario se sabe que muchas EPS's, dejarían el manejo a médicos generales o especialistas sin experiencia en el manejo de los mismos, igualmente si dejan el manejo solo por infectólogos, pues se generaría un déficit importante ya que no hay el número suficiente de infectólogos para toda la población, estaré atento muchas gracias,.</p>	<p>Agradecemos su constante interés. Las recomendaciones emitidas fortalecen las figuras del médico experto en la atención médica de un programa, crean más espacios de participación del infectólogo incluyendo la necesidad que sea quién actúe como director científico de las IPS o EPS y crea el papel de la enfermera en el programa de atención integral multidisciplinario. El médico experto se constituye en el médico tratante principal del paciente, con el apoyo del médico encargado en casos de control rutinario.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>
<p>Igualmente se debería dejar como fallo virológico la no disminución en promedio de un logaritmo por mes luego de inicio o cambio de tar</p>	<p>Dr. Fernández: si bien no quedó explícito en la presentación de la socialización de las nuevas guías, sí se expresó la indicación de la realización de una primera carga viral de control luego de inicio o cambio de tratamiento a los dos meses, precisamente para evaluar la magnitud de respuesta inicial. Esto estará en el texto final de la guía completa.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>
<p>Buenos días, en el manejo de los pacientes no se incluye el manejo del médico experto en VIH siendo el líder del manejo en todo el país, acaso hay la cantidad suficiente de médicos infectólogos para el seguimiento de los pacientes de VIH, se debe poner en contexto la situación actual del sistema de aseguramiento y de prestación de servicios, no olviden la reforma de salud, para articularla operación de programas de VIH en el país con calidad.</p>	<p>Agradecemos su interés. Las recomendaciones emitidas fortalecen las figuras del médico experto en la atención médica de un programa, crean más espacios de participación del infectólogo incluyendo la necesidad que sea quién actúe como director científico de las IPS o EPS y crea el papel de la enfermera en el programa de atención integral multidisciplinario. El médico experto se constituye en el médico tratante principal del paciente, con el apoyo del médico encargado en casos de control rutinario. Si bien no quedó explícito en la presentación de la socialización de la guía, este punto está mejor detallado en el texto final de la guía completa.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>

Observación	Respuesta	
<p>1. La metodología y el desarrollo de la guía cumple las expectativas de muchos que trabajamos en hiv, sin embargo pienso y creo que una pregunta que se debio de realizar fue como mejorar la adherencia y como lograr en nuestro sistema de salud se de esto?</p> <p>2. De igual forma pienso que la relevancia al grupo de apoyo, valoracion por qf, psicología y trabajo social son muy importantes y dejar esta a cada 6 meses.? O peor aun al no esta tazito deja que los aseguradores tomen esto como 2 veces al año y lesiona de una manera importante los programas de VIH.</p> <p>3. En tercer lugar y con respecto a la certificacion por médico experto se aclara que es pero pienso que la academia y la misma asociacion deben dar los lineamientos y hasta la certificacion que confiera este titulo que para los que no somos infectologos pero nos dedicamos y tenemos maestrias en enfermedades infecciosas es tan valioso.</p> <p>Muchisimas gracias y felicitaciones.</p>	<p>Agradecemos su interés. 1). La metodología definida para la guía en conjunto con el UNFPA ( Fondo de Población de las Naciones Unidas ) y el Ministerio de Salud y Protección Social, fue identificar preguntas por métodos definidos de priorización, de lo cual surgieron las 7 preguntas desarrolladas en la guía de adultos y adolescentes. La pregunta sobre cómo mejorar la adherencia en colombia no resultó priorizada bajo esta metodología que incluyó la consulta abierta a un número importante de expertos y de ips del país. Adicionalmente, no se dispone de evidencia que permita generar recomendaciones específicas para el país, por lo que en preguntas o inquietudes como esta se deberán seguir las pautas definidas en la guía del 2006 o soportadas por guías internacionales. 2). Las valoraciones del grupo de apoyo no son cada 6 meses, sino a discreción de los mismos profesionales que lo conforman y a demanda del mismo paciente. Esto quedó definido claramente. 3). Se mantendrán las definiciones de médico experto y médico encargado pero haciendo mayor énfasis en el médico experto como el médico tratante primario del paciente, con apoyo del médico encargado en casos de control rutinario. La nueva guía enfatiza la necesidad de involucrar cada vez más a infectólogos en las IPS, que deberán encontrar los mecanismos para que ello suceda.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>

Observación	Respuesta	
<p>Es llamativo que en el desarrollo de la pregunta 2 y 7 no se mencione el papel que desempeña el médico experto, mas si tenemos en cuenta que en nuestro entorno, los programas integrales tiene como médico tratante al médico experto en VIH. En la tabla mostrada en la socialización se menciona a todos los integrantes del equipo como enfermería, trabajo social. Etc excepto el médico experto, e incluso se menciona al infectólogo y la frecuencia de las consultas con este especialista. Bajo los estándares del país, y con respecto a las guías de la misma región argentinas, chilenas (por ejemplo) se debe mencionar este ítem, aclarar cual debe ser los requisitos de ese médico experto en VIH y cual debe ser la frecuencia en sus consultas, el no mencionarlo daría la lectura de quedar excluido. Agradecería la aclaración respectiva en el texto de la guía.</p>	<p>Agradecemos su interés. Las recomendaciones emitidas fortalecen las figuras del médico experto en la atención médica de un programa, crean más espacios de participación del infectólogo incluyendo la necesidad que sea quien actúe como director científico de las IPS y crea el papel de la enfermera en el programa de atención integral multidisciplinario. El médico experto se constituye en el médico tratante principal del paciente, con el apoyo del médico encargado en casos de control rutinario. Si bien no quedó explícito en la presentación de la socialización de la guía, este punto está mejor detallado en el texto final de la guía completa. El infectólogo evaluará al paciente en su ingreso al programa y en un plazo no mayor de 3 meses y posteriormente cada 6 meses y adicionalmente de acuerdo al concepto del médico experto y de una serie de condiciones listadas en la guía que hacen mandatoria la intervención del infectólogo.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>
<p>1. El algoritmo diagnóstico termina con confirmación con western blot, carga viral o prueba rápida elisa, me parece que se debería eliminar en este ítem la prueba rápida de elisa pues no es confirmatoria.</p> <p>2. En comorbilidades y situaciones especiales no se hace alusión a coinfección por tuberculosis que sugiero tenga una mención especial.</p>	<p>La evidencia evaluada, junto con las recomendaciones actuales tanto de la OMS como del CDC, fuertemente soportan utilizar dos pruebas rápidas de tecnología diferente como algoritmo diagnóstico (la suma de las dos pruebas positivas, no cada una individualmente) confirmatorio, sin necesidad de western blot.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>

Observación	Respuesta	
<p>1. Aunque no es excluyente no se observa la atención por la figura de médico experto, recordar que en Colombia no hay suficiente capacidad formada de médicos tratantes para liderar la atención integral de la mayoría de pacientes. Tampoco se tiene en cuenta la participación de un trabajador encargado del cumplimiento de la terapia, que estaba en la guía anterior y que ayuda enormemente en el trastorno de adherencia.</p> <p>2. Se recomienda seguimiento de hemograma cada tres meses para azt, creo que luego de primeros seis meses a primer año de terapia solo se requeriría semestral.</p> <p>3. No se incluye ningún tamizaje para citomegalovirus (igg o pcr) para pacientes con inmunosupresión severa - sería de utilidad?</p> <p>4. No se observa ninguna línea de trabajo en adherencia lo que ya se había avanzado en la guía anterior.</p>	<p>Agradecemos su constante interés y aportes. 1). Las recomendaciones emitidas fortalecen las figuras del médico experto en la atención médica de un programa, crean más espacios de participación del infectólogo incluyendo la necesidad que sea quién actúe como director científico de las ips o eps y crea el papel de la enfermera en el programa de atención integral multidisciplinario. El médico experto se constituye en el médico tratante principal del paciente, con el apoyo del médico encargado en casos de control rutinario. Cualquiera de los profesionales del trabajador encargado de la adherencia podrá asumir esta tarea.2). Teniendo en cuenta estas observaciones y otras similares, estamos reevaluando la frecuencia inicial de varias de las pruebas paraclínicas, entre ellas el hemograma, creatinina, uroanálisis, etc.3). El tamizaje para citomegalovirus se consideró innecesario e irrelevante como tamizaje considerando la alta prevalencia de la igg en esta población (&gt;90 %), así como tampoco conduce a una intervención profiláctica específica, considerando que la práctica de profilaxis con ganciclovir o valganciclovir oral se ha desestimado en las guías de los últimos años.. El uso de pcr no se contempla como tamizaje, sólo para efectos de evaluación de un caso clínico de sospecha de infección activa por citomegalovirus. 4). La metodología definida para la guía en conjunto con el unfpa ( fondo poblacional de las naciones unidas ) y el ministerio de salud, fue identificar preguntas por métodos definidos de priorización, de lo cual surgieron las 7 preguntas desarrolladas en la guía de adultos y adolescentes. La pregunta sobre cómo mejorar la adherencia en Colombia no resultó priorizada</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>

Observación	Respuesta	
	<p>bajo esta metodología que incluyó la consulta abierta a un número importante de expertos y de ips del país. Adicionalmente, no se dispone de evidencia que permita generar recomendaciones específicas para el país, por lo que en preguntas o inquietudes como esta se deberán seguir las pautas definidas en la guía del 2006 o soportadas por guías internacionales.</p>	
<p>Buenas tarde. Existe alguna recomendación particular para definir el inicio de tratamiento antirretroviral en los pacientes que ingresan a uci con dx de enfermedades de las categorías b o c; o existe contraindicación para su inicio, teniendo en cuenta retrasos en el reporte de exámenes como carga viral o recuento de cd4; gracias</p>	<p>Gracias por su interés. La nueva guía colombiana dejó claramente definido la necesidad de inicio de tratamiento antirretroviral en todo paciente con condición avanzada. En relación al momento de su inicio, se hace énfasis en el inicio temprano en los pacientes con tuberculosis y cd4 &lt; 50 células/mm3 y la recomendación de posponer su inicio a más de 4 semanas en casos de tuberculosis meningocerebral o cryptococosis meníngea, por la asociación con mayor mortalidad. Los demás casos serán a criterio del médico experto o infectólogo a cargo del paciente.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>

Observación	Respuesta	
<p>No queda claro el concepto de médico tratante lo cual podría ser interpretado como un médico general sin entrenamiento ni experiencia en vih, lo cual agravaría la situación de muchos pacientes que estan siendo atendidos por médicos sin entrenamiento en vih</p> <p>la intervención de infectología al inicio y cada 6 meses es difícil en zonas donde no se cuenta con infectologos la práctica clínica ha demostrado que un buen médico experto en vih puede aportar mucho a la atención de estos pacientes sobre todo si tiene entrenamiento y certificación, al igual que en mi caso muchos compañeros nos hemos esforzado en capacitarnos y certificarnos, de hecho en 2011 recibimos certificación de msc en manejo de vih con aval de ministerio de salud de colombia no es justo que nuestro esfuerzo y dedicación se vea desplazado a un tercer plano por error de redacción o de enfoque</p>	<p>Agradecemos su interés. Las recomendaciones emitidas fortalecen las figuras del médico experto en la atención médica de un programa, crean más espacios de participación del infectólogo incluyendo la necesidad que sea quién actúe como director científico de las ips o eps y crea el papel de la enfermera en el programa de atención integral multidisciplinario. El médico experto se constituye en el médico tratante principal del paciente, con el apoyo del médico encargado en casos de control rutinario. Si bien no quedó explícito en la presentación de la socialización de la guía, este punto está mejor detallado en el texto final de la guía completa.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>
<p>Tengo una inquietud doctora es que las nuevas guías de manejo de vih de este año no aclaran las funciones de los médicos expertos en vih es mas ni nos nombrannos mandan a un plano secundario. Nosotros los médicos dedicados a atender a esta población especial estamos muy preocupados por esta situación. Sera que usted nos podría ayudar o aconsejar para ver a que podemos hacer .</p>	<p>Agradecemos su interés. Las recomendaciones emitidas fortalecen las figuras del médico experto en la atención médica de un programa, crean más espacios de participación del infectólogo incluyendo la necesidad que sea quién actúe como director científico de las ips o eps y crea el papel de la enfermera en el programa de atención integral multidisciplinario. El médico experto se constituye en el médico tratante principal del paciente, con el apoyo del médico encargado en casos de control rutinario. Si bien no quedó explícito en la presentación de la socialización de la guía, este punto está mejor detallado en el texto final de la guía completa.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>

Observación	Respuesta	
<p>Estimados doctores: de la manera más atenta nos dirigimos a ustedes con el fin de poner en su consideración el siguiente tema: dentro del análisis fármaco económico realizado para la gpc, fue planteado como objetivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar una evaluación económica que describa los costos y analice la costo efectividad de los diferentes esquemas de tarv recomendados en la guía para el tratamiento de primera línea en niños, hombres y mujeres con edad mayor a 13 años, con diagnóstico de infección por VIH/Sida. Dentro de los objetivos específicos de la gpc esta definido:</li> <li>• modelar la costo efectividad de los diferentes esquemas de tarv recomendados en la guía como alternativas de primera línea de tratamiento de adolescentes y adultos infectados con vih en colombia.</li> </ul> <p>Considerando que Lopinavir/Ritonavir, está definido como terapia alternativa y no se encuentra dentro del análisis fármaco económico presentado, es de gran importancia sea incluido en el mismo, más aun teniendo en cuenta las regulaciones de precio realizadas por el gobierno en el 2009 y 2013, además de las reducciones de precio, realizadas por la compañía en los años 2010 y 2012.*</p> <p>por otra parte, adjuntamos el poster: cost-effectiveness of first-line antiretroviral regimens for human immunodeficiency virus (hiv) in colombia: an analysis of Lopinavir/Ritonavir (lpv/r) and darunavir plus Ritonavir (drv[1]rtv) in treatment-naïve patients. Publicado en <i>value in health</i> 15 (2012), que consideramos puede ser de utilidad.</p> <p>Estamos atentos a cualquier solicitud en la que podamos apoyarles cordial saludo</p>		

Observación	Respuesta	
<p>Los médicos expertos de asistencia científica de alta complejidad reunidos el día 21/11/13 hacemos las observaciones al proyecto de guía para adolescentes y adultos hombres y mujeres que anexamos en documento adjunto.</p>	<p>Se responde en el documento enviado</p>	<p>Se anexan respuestas en el documento original que enviaron en word. Respuesta enviada en documento pdf 27/11/2013 medio correo electrónico comiteguias-vih@acin.org</p>
<p>En respues al comunicado de los expertos de asistencia de alta complejidad: muchas gracias por el documento y por mi inclusión. Comparto todos los comentarios con excepción del artículo 6. Un paciente que presente una elevación de la glicemia basal que permita hacer un diagnóstico de diabetes mellitus no debe ser sometido a una prueba postcarga. Se debe hacer una hemoglobina glicosilada de control. Un cordial saludo para todos</p>	<p>La intención con las que se definieron las recomendaciones de valoración inicial y seguimiento es generar un estándar que sirva para la generalidad de pacientes. Una vez que se diagnostique la diabetes mellitus, el modelo de atención deberá ajustarse a dicho diagnóstico como cualquier otro paciente sin infección por vih, esto es haciendo seguimientos con hemoglobina glicosilada.</p>	<p>Respuesta enviada 23/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>
<p>Buenas tardes, aunque ya estaba en la guía anterior es importante establecer los tiempos mínimos de consulta, ya que en algunos programas aún toman tiempos menores de 30 minutos, en algunas incluso de 15 minutos lo cual va en detrimento de la calidad de la consulta. En mi opinión control de 30 minutos, y paciente nuevo de una hora,</p>	<p>Gracias por sus aportes. El proceso de la nueva guía no fue enfocado a evaluar o reevaluar el modelo de atención por no haber insumos ni evidencia para ello, por lo que en la inquietud particular del tiempo de consulta, no se enuncian por lo que quedan implícitos los mismos parámetros definidos en la guía del 2006.</p>	<p>Respuesta enviada 27/11/2013. Medio comiteguiasvih@acin.org</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

Anexo 6. Categorías médico tratante para la atención de pacientes con infección por VIH/Sida según consenso con el Ministerio de Salud y Protección Social el Fondo de Población de las Naciones Unidas, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y la Asociación Colombiana de Infectología donde se definieron tres categorías de médico tratante para pacientes con VIH, así:

- Médico infectólogo.
  
- Médico experto: debe cumplir con los siguientes criterios:
  - Experiencia en el manejo de por lo menos 25 pacientes con VIH en los últimos 3 años.
  - Educación médica continuada mínima de 40 horas en los últimos 3 años de las cuales por lo menos 10 horas han debido ser en el último año.
  - Certificación de especialista en Medicina Interna, Pediatría, Medicina Familiar o médico general u otra especialidad médica con por lo menos 5 años de experiencia en manejo de pacientes con VIH/Sida.
  
- Médico en entrenamiento quién está bajo la tutoría de un médico experto o de un infectólogo.

### Anexo 7. Cálculo de suministro de fórmula láctea

El cálculo del suministro de la fórmula láctea que a continuación se presenta, es un esquema básico que se adapta al estado que presenta la niña o el niño al nacimiento; en cada control de crecimiento y desarrollo se debe valorar la curva de crecimiento para realizar los ajustes necesarios sobre los requerimientos del lactante. La siguiente es una recomendación del comportamiento promedio de las necesidades para cada niña o niño y no de todas las niñas o niños; sin embargo nos brinda una aproximación al número de latas que se debe entregar en cada control de crecimiento y desarrollo. Ver tablas abajo.

Alimentación de fórmula láctea de reemplazo para neonatos de 0 a 6 meses de vida presentación latas por 900 gramos

Edad	Leche (onzas)	Medidores	Tomas diarias	Gramos día	Total gramos	Latas 900 gramos	Nº tarros entregar por mes
1a Semana	3	3	10	129	903	1,00	5
2a Semana	3	3	10	129	903	1,00	
3a Semana	4	4	10	172	1.204	1,34	
4a Semana	4	4	10	172	1.204	1,34	
Mes 2	5	5	8	172	5.160	5,73	6
Mes 3	6	6	8	206,4	6.192	6,88	7
Mes 4	7	7	7	210,7	6.321	7,02	7
Mes 5	7	7	7	210,7	6.321	7,02	7
Mes 6	7	7	7	210,7	6.321	7,02	7
Total					34.529	38,4	39

Medidor = 4.3 gramos

1 Onza = 30 cc

Fuente: Estrategia para la reducción de la transmisión perinatal del VIH y de la sífilis congénita. Manual de procedimientos. Cuarta edición. S. Caicedo, I. Idarraga, P. Villegas, A. Osorio. MSPS, Colombia 2009

Alimentación de fórmula láctea de reemplazo para neonatos de 0 a 6 meses de vida presentación latas por 400 gramos

Edad	Leche (onzas)	Medidores	Tomas diarias	Gramos día	Total gramos	Latas 400 gramos	Nº tarros entregar por mes
1a Semana	3	3	10	129	903	2,26	11
2a Semana	3	3	10	129	903	2,26	
3a Semana	4	4	10	172	1.204	3,01	
4a Semana	4	4	10	172	1.204	3,01	
Mes 2	5	5	8	172	5.160	12,90	13
Mes 3	6	6	8	206,4	6.192	15,48	15
Mes 4	7	7	7	210,7	6.321	15,80	16
Mes 5	7	7	7	210,7	6.321	15,80	16
Mes 6	7	7	7	210,7	6.321	15,80	16
Total					34.529	86,32	87

Medidor = 4.3 gramos

1 Onza = 30 cc

*Fuente: Estrategia para la reducción de la transmisión perinatal del VIH y de la sífilis congénita. Manual de procedimientos. Cuarta edición. S. Caicedo, I. Idarraga, P. Villegas, A. Osorio. MSPS, Colombia 2009*

### Anexo 8. Clasificación clínica e inmunológica de la infección por VIH/Sida para niñas y niños menores de 13 años de edad

El CDC (Centers of Diseases Control and Prevention) clasifica todas las niñas y niños infectados menores de 13 años de edad de acuerdo a diferentes grados de expresión clínica de la enfermedad y de acuerdo al estado inmunológico. Este sistema de clasificación pediátrica hace énfasis en la importancia de los recuentos de LT CD4 y el porcentaje como un parámetro inmunológico crítico y como un marcador de pronóstico, la carga viral no se incluye como parte de esta clasificación. Las categorías clínicas son clasificadas en N, A, B y C, esta clasificación se realiza en el momento del diagnóstico y no puede reclasificarse a una categoría menos severa aunque la condición clínica e inmunológica haya mejorado en relación con el tratamiento antirretroviral. De la misma forma la Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea una clasificación basada en estadios clínicos similar, por lo cual el Grupo desarrollador decidió armonizar estas dos clasificaciones para fines prácticos de esta guía. La infección por el virus del VIH es una enfermedad de compromiso multisistémico, el espectro de la enfermedad es muy amplio y la clasificación clínica e inmunológica nos permite sospechar de las niñas y niños que probablemente puedan estar infectados. (1)(2)(3)(4)

Clasificación Clínica armonizada para niñas y niños menores de 13 años de edad con infección por VIH

#### **Categorías clínicas para niñas y niños menores de 13 años de edad con infección por VIH (clasificación del CDC- Atlanta, 1994) armonizada con clasificación clínica de VIH OMS 2013**

**Categoría N: No sintomáticos / Estadio clínico 1 OMS**

Niñas y niños sin signos o síntomas que pueden ser considerados como resultado de la infección por VIH o quienes tiene solo una de las condiciones de la categoría A.

La OMS considera dentro de esta categoría linfadenopatías generalizadas persistentes correspondiente a la categoría A del CDC

**Categoría A: Sintomáticos leves / Estadio clínico 2 OMS**

Niñas y niños con dos o más de las siguientes condiciones ( pero ninguna de las condiciones de las categorías B y C):

- Linfadenopatías (mayor o igual a  $\geq 0.5$  cm en más de 2 sitios; bilateral = 1 sitio )
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia

**Categorías clínicas para niñas y niños menores de 13 años de edad con infección por VIH (clasificación del CDC- Atlanta, 1994) armonizada con clasificación clínica de VIH OMS 2013**

- Dermatitis
- Parotiditis
- Infecciones del tracto respiratorio superior recurrentes o crónicas: tonsilitis, sinusitis y otitis media

Están incluidas para la OMS dentro de esta categoría: Herpes zoster, eritema gingival lineal, úlceras orales recurrentes, erupción papular pruriginosa, infección micótica ungueal, infecciones verrugas virales extensas, molusco contagioso extenso.

**Categoría B: Sintomáticos moderados / Estadio clínico 3 OMS**

Niñas y niños que tiene algunas de las siguientes condiciones:

- Desnutrición moderada a grave: pérdida de peso de más de 2 desviaciones estándar no explicada por pobre o inadecuada ingesta que no responde al tratamiento rutinario.
- Anemia (menor a <8 gr/dl), neutropenia (menor a <1.000 células/mm<sup>3</sup>) o trombocitopenia (menor a <100.000 células/mm<sup>3</sup>) persistente (mayor o igual a ≥ 30 días)
- Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis. Único episodio
- Candidiasis orofaríngea persistente (mayor a >2 meses) en niñas y niños mayores de >6 meses de edad
- Cardiomiopatía
- Infección por CMV con inicio antes del mes de edad
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis por virus Herpes simplex recurrente (mayor a >2 episodios/año)
- Bronquitis, neumonía o esofagitis por virus Herpes simplex antes del mes de edad
- Herpes zoster que involucra al menos dos episodios diferentes o más de un dermatoma
- Leiomiosarcoma
- Neumonía intersticial linfoide o hiperplasia linfoide pulmonar
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Toxoplasmosis con inicio antes del año de edad
- Varicela diseminada
- Fiebre persistente inexplicada (mayor o igual a ≥37.5°C, intermitente o constante por más de un mes)
- Leucoplasia vellosa oral
- Tuberculosis de nódulo linfático
- Tuberculosis pulmonar
- Gingivitis o periodontitis ulcerativa necrotizante aguda

**Categorías clínicas para niñas y niños menores de 13 años de edad con infección por VIH  
(clasificación del CDC- Atlanta, 1994) armonizada con clasificación clínica de VIH OMS  
2013**

**Categoría C: Sintomáticos severos / Estadio clínico 4**

- Niñas y niños con cualquiera de las condiciones enumeradas como características en la definición de casos de Sida de 1987 con excepción de la neumonía intersticial linfoide
- Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones serias confirmadas por cultivo en un periodo de dos años) de los siguientes tipos: septicemia, neumonía, meningitis, infección de huesos o articulaciones, o abscesos de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo otitis media, abscesos de mucosas o piel superficial e infecciones relacionadas con catéteres) (mayor o igual a  $\geq 2$  en 2 años)
- Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea, pulmones)
- Coccidioidomicosis diseminada en algún sitio diferente o adicional a pulmones o cervical o nódulos linfáticos hiliares
- Criptococosis extrapulmonar incluyendo meningitis
- Criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea persistente por más de 1 mes
- Enfermedad por citomegalovirus con inicio de síntomas antes del mes de edad (en sitio diferente al hígado, bazo o nódulos linfáticos)
- Encefalopatía progresiva por VIH: al menos uno de los siguientes hallazgos progresivos presentes durante al menos 2 meses en ausencia de una enfermedad concomitante diferente a infección por VIH que pueda explicar dichos hallazgos:
  - a) Falla para alcanzar o pérdida de los logros del desarrollo o pérdida de la habilidad intelectual, verificado por la escala estandarizada de desarrollo o test neurofisiológico
  - b) Daño en el crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrada por medidas de la circunferencia cefálica o atrofia cerebral demostrada por tomografía o resonancia magnética (imágenes seriadas son necesarias para niñas y niños menores de 2 años de edad)
  - c) Déficit motor simétrico adquirido manifestado por dos o más de las siguientes: parálisis, reflejos patológicos, ataxia o alteraciones de la marcha
- Infección por virus Herpes simplex causando úlceras mucocutáneas que persisten por más de 1 mes o bronquitis, neumonía o esofagitis de cualquier duración afectando a una niña o niño menor de 1 mes de edad

**Categorías clínicas para niñas y niños menores de 13 años de edad con infección por VIH (clasificación del CDC- Atlanta, 1994) armonizada con clasificación clínica de VIH OMS 2013**

- Histoplasmosis diseminada (en un sitio diferente al pulmón o nódulos linfáticos cervicales)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primario, en cerebro
- Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células grandes de células B o de fenotipo inmunológico desconocido
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada o extrapulmonar
- *Mycobacterium* de otras especies o especies no identificadas diseminada (en un sitio diferente o adicional al pulmón, piel o cervical o nódulos linfáticos hiliares)
- Complejo *Mycobacterium avium Mycobacterium kansasii* diseminada (en un sitio diferente o adicional a pulmón, piel o cervical o nódulos linfáticos hiliares)
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Leucoencefalopatía progresiva multifocal
- Septicemia por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente
- Toxoplasmosis cerebral con inicio antes del mes de edad
- Síndrome de desgaste en la ausencia de enfermedad concomitante diferente a infección del VIH que pueda explicar los siguientes hallazgos:
  - Pérdida de peso persistente mayor al 10% del peso de base más diarrea crónica (mayor o igual a 2 deposiciones líquidas/día por mayor o igual a 30 días) O fiebre documentada (mayor o igual a 30 días, intermitente o constante)
- Pérdidas severas no explicadas de peso, retraso en el crecimiento, desnutrición grave que no responde al tratamiento rutinario
- Nefropatía o cardiopatía asociadas a VIH

*Fuente: 1994 Revisión del sistema de clasificación para la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad. MMRWR Recomm Rep. 1994; 43 (RR-12):1-19.*

*WHO: CONSOLIDATED GUIDELINES on the use of ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION recommendations for a public health approach.*

*June 2013(7)*

- a. Para las niñas y niños menores de 5 años de edad, la desnutrición moderada se define como el peso/talla menor a -2 z-score (menos 2DS) o la circunferencia del tercio medio-superior del brazo mayor o igual a 115 mm hasta menor de 125 mm.
- b. Para las niñas y niños menores de 5 años de edad, desnutrición grave se define como el peso para la talla menor a -3 z-score (menos 3DS); retraso del crecimiento se define como peso para la edad/talla para la edad menor a -2 z-score (menos 2DS), y la desnutrición aguda severa es o peso para la talla menor -3 z-score (menos 3DS) o circunferencia media superior del brazo menor de 115 mm o la presencia de edema

### Clasificación inmunológica.

Categorías inmunológicas para niños <13 años de edad, con infección por VIH (clasificación CDC - Atlanta, 1994)								Clasificación clínica			
Categoría		<12 meses CD4/mm <sup>3</sup>	<12 meses %	1-5 años CD4/mm <sup>3</sup>	1-5 años %	6-12 años CD4/mm <sup>3</sup>	6-12 años %	N	A	B	C
1	Sin inmunosupresión	igual a 1.500	igual a 25	igual a 1.000	igual a 25	igual a 500	igual a 25	N1	A1	B1	C1
2	Inmunosupresión moderada	750 - 1499	15 - 24	500 - 999	15 - 24	200 - 499	15 - 24	N2	A2	B2	C2
3	Inmunosupresión severa	menos de 750	menos de 15	menos de 500	menos de 15	menos de 200	menos de 15	N3	A3	B3	C3

Modificado del CDC. 1994 Revisión sistema de clasificación de infección del virus de inmunodeficiencia humana en niños <13 años. MMRWR Recorn Rep. 1994; 43 (RR-12):1-19.

Fuente: Revisión del sistema de clasificación para la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad, 1994 (49)

Se sabe que hay una correlación entre la probabilidad de progresión de la enfermedad o posibilidad de muerte asociados al porcentaje de LT CD4 o carga viral. El riesgo de Sida al año es menor del 10% para niñas y niños con LT CD4 mayores al 25%, sin embargo, durante el primer año de vida el riesgo de Sida aumenta en cuatro veces y el riesgo de muerte en seis veces con respecto a una niña o niño mayor. Una vez los LT CD4 caen por debajo de 15% o 20%, todos los grupos de edad aumentan el riesgo en forma importante. En relación con el conteo de LT CD4 y el riesgo de

muerte o progresión a Sida en niñas y niños de 5 años de edad y mayores es similar al observado en adultos jóvenes, con un aumento del riesgo de mortalidad cuando los LT CD4 caen por debajo de 350 células/mm<sup>3</sup>, mientras que el riesgo de muerte en niñas y niños menores de 5 años de edad permanece significativo cuando los LT CD4 caen por debajo de 500 células /mm<sup>3</sup>. (1)

Respecto a los parámetros virológicos las niñas y niños infectados por vía materno infantil presentan cargas virales persistentemente elevadas y éstas disminuyen en grados pequeños durante los primeros años. Al igual que con el conteo de LT CD4 el riesgo de Sida o muerte aumenta dramáticamente cuando la carga viral es mayor o igual a 100.000 copias/ml, particularmente si se asocia con LT CD4 menores o iguales al 15%; este riesgo de muerte es dos a tres veces mayor en niñas y niños con cargas virales superiores a 100.000 copias/ml comparadas con aquellos que tiene 10.000 copias/ml y; dicho riesgo se aumenta en ocho a diez veces más si la carga viral es superior a 1.000.000 copias/ml. (1)

#### Referencias

1. Sierra García A, López López P, Beltrán Higuera SJ. Recomendaciones para el Abordaje, Diagnóstico y Tratamiento del Niño con VIH/Sida. Camilo Torres Serna y Cia S.C.S; 2012.
2. WHO, editor. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. J. Int. AIDS Soc. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2013 Aug 22]. p. 269. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>
3. Health ND of, Africa S. Guidelines for the Management of HIV in Children National Department of Health South Africa. 2010;87.
4. Ministerio de Salud. Ministerio de Salud. Guía clínica síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/Sida. Santiago: MIN-SAL. 2010. p. 132.

### Anexo 9. Plan de seguimiento clínico de la niña o niño con VIH/Sida

El seguimiento de las niñas y niños que viven con VIH debe ser realizado por todo el grupo multidisciplinario que estará coordinado por el médico infectólogo o médico experto en VIH (Ver Anexo 6) y el cual incluye a profesionales de las áreas de enfermería, psicología, nutrición, trabajo social, y otros especialistas médicos, los cuales deberán realizar un monitoreo periódico de las diferentes variables a considerar (Ver Tabla 1), que se resumen en:

- El establecimiento de la línea de base en cada una de las áreas al momento del diagnóstico de la infección por VIH así como al momento del inicio del tratamiento antirretroviral.
- El monitoreo clínico y paraclínico periódico de la respuesta al tratamiento antirretroviral el cual abarca aspectos como la evaluación de la adherencia al tratamiento antirretroviral, evaluación de la presencia de infecciones oportunistas y su correspondiente manejo, evaluación de crecimiento y neurodesarrollo, la realización de examen físico completo y la toma de recuento de copias del virus mediante carga viral para VIH y recuento de LT CD4.
- La evaluación de la posible toxicidad a los medicamentos antirretrovirales mediante anamnesis y realización de hemograma y química sanguínea.
- La revisión periódica de la necesidad de uso de medicamentos profilácticos adicionales al tratamiento antirretroviral.
- La inmunización incluida en el PAI así como la no PAI que la niña o niño que vive con VIH debe recibir.
- La evaluación psicológica del paciente y su familia, en el que se incluye el proceso de revelación de la enfermedad.
- La evaluación y la formulación de recomendaciones nutricionales de las niñas y niños que viven con VIH de acuerdo a la edad.
- Recomendaciones para vivencia en comunidad, asistencia a guarderías, escuela o colegio.

Tabla 1. Guía para la realización del seguimiento de las niñas y niños que viven con VIH

Evaluación preclínica	Al momento del diagnóstico	Al inicio o modificación del tratamiento antirretroviral	A los 2 meses de tratamiento antirretroviral	Cada 6 meses desde el diagnóstico o inicio de tratamiento antirretroviral	Cada año desde el diagnóstico o inicio de tratamiento antirretroviral	Observaciones
Carga viral VIH (ARN cuantitativo)	X	X	X	X		
Recuento de LT CD4 (total y porcentual)	X	X		X		
ALT	X	X	X1	X		1. En caso de uso de NVP
AST	X	X	X2	X		2. En caso de uso de NVP
Fosfatasa alcalina	X	X		X		
Bilirrubinas total y directa	X	X		X		
Amilasa	X	X		X		
Glicemia	X	X		X		
Perfil lipídico completo (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos)	X	X		X		
Creatinina	X	X		X		
Hemograma	X	X	X3	X		3. En caso de uso de AZT
HLA B* 5701		X4				4. Si presenta reacción adversa a ABC
Tuberculina	X				X	

Evaluación preclínica	Al momento del diagnóstico	Al inicio o modificación del tratamiento antirretroviral	A los 2 meses de tratamiento antirretroviral	Cada 6 meses desde el diagnóstico o inicio de tratamiento antirretroviral	Cada año desde el diagnóstico o inicio de tratamiento antirretroviral	Observaciones
HbsAg	X					Repetir sólo en caso de riesgo de infección
Ac HbsAg	X					Repetir si valores iniciales <10 UI/ml luego de revacunación con 3 dosis
Ac HepC	X					
Toxoplasma IgG/IgM	X					Repetir de acuerdo a criterio médico
VDRL/RPR	X					
Hepatitis A IgG	X5					5. Si no ha sido vacunado al momento del diagnóstico
TSH	X					Repetir de acuerdo a criterio médico
Rx Tórax	X	X				Repetir de acuerdo a criterio médico

Evaluación preclínica	Al momento del diagnóstico	Al inicio o modificación del tratamiento antirretroviral	A los 2 meses de tratamiento antirretroviral	Cada 6 meses desde el diagnóstico o inicio de tratamiento antirretroviral	Cada año desde el diagnóstico o inicio de tratamiento antirretroviral	Observaciones
Infectopediatría o médico experto	X	X6	X	X		Coordina al grupo multidisciplinario y establece pautas a seguir de acuerdo con la situación del paciente. 6.Seguimientos a las semanas 2 y 4 después de inicio de tratamiento antirretroviral
Pediatría	X	X	X	X		Evalúa crecimiento y desarrollo, inmunizaciones y neurodesarrollo
Psicología	X	X	X	X		Realiza evaluación a la niña o niño y a su familia, establece plan de revelación de enfermedad

Evaluación preclínica	Al momento del diagnóstico	Al inicio o modificación del tratamiento antirretroviral	A los 2 meses de tratamiento antirretroviral	Cada 6 meses desde el diagnóstico o inicio de tratamiento antirretroviral	Cada año desde el diagnóstico o inicio de tratamiento antirretroviral	Observaciones
Nutrición	X	X	X	X		Realiza intervención en caso de desnutrición o riesgo de ésta
Enfermería	X	X	X	X		Realiza valoración de adherencia, asistencia a citas
Trabajo social	X	X	X	X		Realiza visitas domiciliarias, evalúa red de apoyo familiar
Oftalmología	X				X	En caso de coriorretinitis seguimientos de acuerdo a criterio médico
Optometría	X				X	
Neuropediatría	X				X	Evaluación en casos de alteración en el neurodesarrollo
Químico farmacéutico		X	X		X	Participa en reuniones en las que se evalúa disponibilidad de medicamentos

Fuente: elaboración propia del GDG.

### Visitas de seguimiento de rutina

- Monitoreo de crecimiento y desarrollo

Toda niña o niño que vive con VIH debe tener un seguimiento de su crecimiento y desarrollo, ya que la falla en el crecimiento permite detectar factores de progresión de la enfermedad o una falla al tratamiento.

Cuando se presenta falla en el crecimiento debe hacerse una evaluación cuidadosa para buscar evidencia de infecciones del tracto respiratorio, gastrointestinal, o de vías urinarias o de tuberculosis que puede mostrar manifestaciones en cualquier órgano.

### Inmunizaciones

Las niñas y niños infectados y expuestos deben ser inmunizados de acuerdo con el esquema nacional de inmunizaciones de rutina con las siguientes salvedades (ver tabla 2):

En Colombia el Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI) ofrece a todos los recién nacidos la aplicación de la vacuna BCG debido a la incidencia intermedia de tuberculosis; sin embargo, la posibilidad de desarrollar enfermedad localizada o sistémica por la cepa de Calmette-Guerin es mayor entre las niñas y niños infectados por VIH que en aquellos que no lo son, por lo que se recomienda no aplicar la vacuna de BCG a las hijas e hijos de madre con VIH hasta que sea descartada dicha infección apropiadamente.

La *vacuna oral de polio* está contraindicada debido a la posibilidad de desarrollar en la madre con infección por VIH así como en la niña o niño infectado por VIH la forma paralítica de la infección por el virus vacunal del polio. En éste caso, la aplicación intramuscular de la vacuna parenteral o inactivada de polio está garantizada en todo el territorio nacional para todas las 5 dosis recomendadas, a los 2 meses, 4 meses, 6 meses, 18 meses y 5 años de edad. En caso de ser necesario, pueden ser acortados los intervalos entre dosis.

La *vacuna de rotavirus*, a pesar de ser una vacuna viva atenuada puede ser aplicada sin contraindicación. No existen datos en la literatura que evidencie un efecto deletéreo en la aplicación de ésta vacuna en niñas o niños que finalmente son diagnosticados como infectados por VIH (1).

Las *vacunas vivas atenuadas contra sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla y varicela* podrán ser aplicadas según el calendario normal de vacunación siempre y cuando el conteo de LT CD4 sea mayor a >15%, con el fin de reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad con la cepa vacunal. Se recomienda la aplicación de una segunda dosis de vacuna contra sarampión, rubéola y parotiditis entre 4 y 6 años de edad, o con un intervalo mínimo de 28 días después de la primera dosis que debe ser colocada al año de edad. La vacuna de varicela puede colocarse a partir de los 12 meses de edad con un refuerzo a los 3 meses de la primera dosis en niñas y niños con recuento de LT CD4 mayor a >15% (2).

Todas las demás inmunizaciones de vacunas inactivadas deben ser aplicadas de acuerdo con el calendario vacunal del esquema PAI (DPT, hepatitis A, influenza). Las inmunizaciones que hacen parte del esquema PAI del país como son Penta-valente (DPT+Hepatitis B+ Haemophilus. influenzae b), vacuna conjugada para neumococo, así como la vacuna contra el virus del papiloma humano deben ser aplicadas sin ninguna contraindicación adicional a las ya existentes para la población general.

Se recomienda la aplicación de *vacuna contra papiloma humano tanto a niñas como a niños* infectados por VIH luego de los 9 años y 11 años de edad respectivamente con el mismo esquema que en niñas y niños inmuno competentes (3).

Es importante hacer énfasis que deben recibir *vacuna anual contra influenza trivalente o tetravalente inactivada* luego de la aplicación de las dos primeras dosis a los 6 meses y 7 meses de edad respectivamente (4).

Respecto a las *vacunas conjugadas contra neumococo* conjugada deben recibir el contemplado en el esquema PAI y colocar un refuerzo con vacuna polisacárida 23 valente como refuerzo al esquema inicial de 2+1, después de los 6 años de edad (5).

Pueden recibir la aplicación de *vacuna contra meningococo tetravalente conjugada* (dos dosis con intervalo entre 8 y 12 semanas entre dosis) en mayores de 9 meses de edad (6).

Tabla 2. Calendario vacunal en niñas y niños que viven con VIH

Vacuna / Edad	RN	2 m	4 m	6 m	12 m	15 m	18 m	24 m	4- 6 años de edad	Mayor de >9 años de edad
BCG	X ♦									
Hepatitis B	X	X	X	X	Reatrapaje o puesta al día					
Polio inactivado (IPV)		X	X	X					X	
DPT/DPaT		X	X	X			X		X	c/10 años Tdpa
H. influenza tipo b (Hib)		X	X	X		X §				
Influenza				X ♦			Re-fuerzo anual			
Neumococo conjugada (PCV)		X	X		X		Reatrapaje o puesta al día		X	
Neumococo polisacárida (PPV)								X ♣	X ♣	Reatrapaje ♣
Rotavirus		X	X							
MMR (Triple viral)					X ψ	X ψ	Reatrapaje o puesta al día ψ			
Varicela					X ψ	X ψ	Reatrapaje o puesta al día ψ			
Fiebre amarilla					X ±					
Hepatitis A					X		X			
Papilomavirus										X

Fuente: elaboración propia del GDG.

- ♦ En países con alta endemicidad de TBC. En países con endemicidad intermedia debe asegurarse un buen seguimiento de los contactos, y vacunar con BCG cuando las pruebas virales hayan sido reportadas negativas.
- § Con refuerzo a los 18 meses de edad si su esquema básico fue realizado con DPT.
- ◆ Niñas y niños menores de 9 años de edad quienes reciben por primera vez la vacuna de Influenza requieren segunda dosis a las 4 semanas.

- ψ Recomendadas en niñas y niños con LT CD4 superior a 15% o VIH asintomáticos. Vacuna de varicela no cubierta por el PAI
- ⊕ Recomendadas en niñas y niños con LT CD4 superior a 15% o VIH asintomáticos, residentes o viajeros a zonas endémicas.
- ♣ Coloque vacuna polisacárida de neumococo a los 2 años de edad, con al menos 8 semanas de diferencia después de haber terminado el esquema de vacuna conjugada antineumocócica para la edad del menor. Coloque una dosis de vacuna PPSV23 de refuerzo a los 5 años de edad después de la última dosis de PPV. No se recomiendan más de 2 dosis.

### Seguimiento nutricional

El seguimiento nutricional, tanto al momento del diagnóstico, como en cada consulta u hospitalización hace parte del control de crecimiento y desarrollo de toda niña o niño sano, y en niños con infección por VIH/Sida adquiere una connotación muy importante debido a varios aspectos que se enumeran a continuación:

- La enfermedad por VIH con frecuencia lleva a desnutrición. La pobre ingesta, la absorción alterada y el requerimiento incrementado de nutrientes contribuyen a éste estado.
- Tanto el peso como la talla están reducidos en casi todas las niñas y niños infectados por VIH. La falla en el medro generalmente aparece antes que las infecciones oportunistas.
- La falla en el medro es por sí misma, un signo de infección por VIH posiblemente no diagnosticada. La infección por VIH incrementa los requerimientos energéticos en la niña y niño infectado. Esto inicialmente resulta en la pérdida de tejido magro y posteriormente de tejido graso, que lleva, cuando ésta pérdida es severa, a un riesgo incrementado de mortalidad.
- El tratamiento antirretroviral impacta directamente la ganancia ponderal y el desarrollo de las niñas y niños infectados, mejorando su sobrevida. Otro parámetro útil y que nos ayuda como indicador del estado nutricional general es la circunferencia media del brazo.

Dentro de las intervenciones nutricionales que deben ser implementadas se incluyen la asesoría, cuidado y soporte nutricional con el fin de:

- Proteger y mejorar el estado nutricional de las niñas y niños, adolescentes y adultos que viven con VIH.
- Promover el cuidado continuo.
- Promover y mejorar la adherencia al tratamiento.
- Dar soporte al crecimiento y desarrollo en las niñas y niños.
- Dar soporte al manejo de los síntomas.
- Mejorar los desenlaces al nacer y promover la vida libre de VIH en las niñas y niños.

### Soporte nutricional-Evaluación del estado nutricional de la niña o niño

Las necesidades nutricionales de las niñas y niños infectados con VIH varían de acuerdo con la edad, el estadio de la enfermedad, la presencia de infecciones agudas y/o crónicas y el tratamiento que reciben.

Las necesidades nutricionales son logradas a través de una dieta variada y balanceada en cantidades adecuadas. Cuando esto no es posible, o las demandas son altas, puede hacerse necesario un soporte adicional.

Además del tratamiento antirretroviral se requiere de una nutrición adecuada y apropiada; y esto debe verse reflejado en la ganancia de peso y talla una vez se inicia el tratamiento antirretroviral, aunque la ganancia en talla es generalmente mucho más lenta que la ganancia en peso. El monitoreo del peso mientras está en tratamiento antirretroviral es importante ya que la falla en el crecimiento es con frecuencia un indicador de falla en el tratamiento.

Los cambios metabólicos que se asocian al uso de los antirretrovirales especialmente en la forma en que el cuerpo usa las grasas, las proteínas y la energía, pueden ser manejados por asesoría nutricional sin la necesidad de suspender el tratamiento antirretroviral.

El ABC del cuidado nutricional cuando se evalúa a las niñas y niños infectados con VIH consiste en (8):

- *Antropometría:* de acuerdo a los datos de peso y talla se realizan las evaluaciones por edad y se calculan los Z score.

- *Bioquímica:* en todas las niñas y niños bajo tratamiento antirretroviral se debe realizar colesterol total, triglicéridos séricos, glicemia, hemoglobina.
- *Clínica:* las necesidades nutricionales de las niñas y niños infectados con VIH tanto para el crecimiento como el desarrollo y la función inmune dependen del estadio de la enfermedad y de la presencia o no de complicaciones recientes tales como la presencia de una enfermedad oportunista que incrementan aún más el gasto energético del paciente.
- *Dieta:* las niñas y niños deben ser alimentados con cuidado y con paciencia. Se deben establecer quién o quiénes es o son el/la cuidador/a o los cuidadores principales, con el fin de entender la calidad y consistencia de los cuidados de las niñas y niños que vive con VIH. Debe realizarse una anamnesis alimentaria detallada; que debe incluir además preguntas acerca de sus ingresos familiares, pérdidas recientes de trabajo, o la muerte de quienes eran cabeza del hogar, que se constituyen en indicadores proxy de la seguridad alimentaria domiciliaria y deben ser tenidos en cuenta cuando se habla con el cuidador. Debe interrogarse y examinarse con cuidado los métodos de esterilización de biberones, chupos, y demás utensilios usados en la preparación de alimentos basados en fórmula láctea cuando corresponde.
- Si aparentemente no hay seguridad alimentaria o no se cumplen los requerimientos energéticos del paciente debe ser evaluado por el servicio de nutrición así como por trabajo social para que se asegure el acceso de las niñas y niños a los subsidios y ayudas que pueda disponer.
- *Evaluación:* en las consultas de seguimiento, haga un monitoreo de todas las valoraciones nutricionales que se hayan realizado y siga al paciente hasta que salga del estado de desnutrición o de inseguridad alimentaria.

### Guías para la alimentación de niñas y niños con infección asintomática por VIH.

Brinde información acerca de la preparación de los alimentos, higiene de los mismos, recomendaciones acerca de cómo aumentar la densidad de energía y nutrientes en las comidas y de ejemplos de ello con alimentos nutritivos de bajo costo.

En niñas y niños infectados por el VIH que están asintomáticos, el gasto energético en reposo aumenta aproximadamente 10%, mientras que se han registrado

aumentos de las necesidades energéticas entre 50% y 100% en los niños infectados por el VIH que presentan falla de crecimiento. La mayor utilización y excreción de los nutrientes en la infección por el VIH puede hacer que se produzcan carencias de micronutrientes (9).

Por lo tanto, el apoyo nutricional debe incluir esfuerzos tempranos porque la administración de leches de fórmula sea adecuada, oportuna y suficiente y asegurar la disponibilidad de las mismas, garantizando una ingesta de nutrientes adecuada basada en alimentos localmente disponibles y de fácil consecución y una ingesta diaria de micronutrientes equivalente a las cantidades diarias recomendadas. Se aconseja aumentar el aporte energético de los lactantes y niños infectados por el VIH en 10% respecto a las cantidades diarias recomendadas para su edad y sexo si están asintomáticos y entre 20 a 30% si presentan síntomas y/o se están recuperando de infecciones agudas.

El aporte de proteínas debe ser el considerado en una dieta equilibrada para satisfacer las necesidades energéticas totales (12% a 15% del aporte energético total). Sin embargo, si consideramos el riesgo cardiovascular al que van a estar sometidos estos pacientes, existen lineamientos específicos para ellos:

- Se recomienda disminuir el consumo de grasas saturadas, ácidos grasos trans y sodio, limitando el consumo total de grasas. Es aconsejable añadir a la dieta esteroides vegetales que favorecen la absorción del colesterol.

La ingesta total de grasa recomendada en niñas y niños se estima que entre 1-3 años de edad es 30-40% de la ingesta calórica y entre 4-18 años es de 20-35%.

La ingesta de grasa saturada debe ser lo más baja posible y no deberá sobrepasar el 10% del aporte calórico y los ácidos grasos trans deben representar el menor porcentaje dentro de una dieta adecuada. El consumo de omega-3 favorece la reducción de triglicéridos en sangre.

- Se debe incrementar la ingesta de frutas, verduras, legumbres, calcio, potasio y fibra. Las proteínas de soya y la fibra soluble favorecen el descenso del nivel de colesterol sérico e interfieren con la absorción de la insulina. Deben reforzarse los aportes de magnesio y vitaminas D y en periodo puberal, se vigilará estrechamente el aporte de calcio, hierro y ácido fólico.

- El mayor riesgo nutricional al que están sometidos las niñas y niños infectados por VIH en tratamiento antirretroviral se debe al incremento de los lípidos, al aumento de la resistencia a insulina y a la dificultad en conseguir un pico adecuado de masa ósea. Por lo tanto, debe darse un aporte oral adecuado de calcio, asegurando tres tomas lácteas diarias durante toda la niñez y cuatro en la adolescencia, siendo mucho más eficaz vigilar una correcta ingesta cálcica que administrar calcio oral. La actividad física entre moderada e intensa y la exposición solar controlada son dos aspectos básicos en la absorción del calcio por el hueso y muestran beneficio frente al riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los datos científicos actuales no son concluyentes en relación con los efectos de la administración de suplementos de micronutrientes sobre la transmisión y la progresión de la infección por el VIH, pero se sabe que las deficiencias de micronutrientes son comunes y que las intervenciones nutricionales pueden restaurar la absorción intestinal; la suplementación de selenio reduce los altos niveles de IL-8 y TNF- $\alpha$ , lo cual se asocia con daño neurológico, sarcoma de kaposi, síndrome de desgaste y aumento en la replicación viral. La administración de suplementos con dosis elevadas de la vitamina A reduce la morbilidad general y en particular la diarrea, así como la mortalidad por cualquier causa tanto en niñas y niños infectados como no infectados. Deben administrarse suplementos de vitamina A en conformidad con la pauta de prevención con dosis altas recomendadas por la OMS para los niños en alto riesgo de carencia de vitamina A. La orientación de las madres acerca de la lactancia materna y la orientación de todas las niñas y niños y sus prestadores de asistencia acerca de la higiene de los alimentos y del agua son otros elementos fundamentales del apoyo nutricional (9).

Promueva la higiene dental periódica y la realización de ejercicio físico que ayuda a formar masa muscular (8).

### Vivencia en comunidad

Las siguientes son recomendaciones para el disfrute de la vida en comunidad de las niñas y niños que viven con VIH.

Asistencia a la escuela y/o guardería infantil y educación de las niñas y niños que viven con VIH (9).

- Los menores que viven con infección por VIH no deben ser excluidos de las guarderías, escuelas ni de otros grupos.

- Debe permitirse la asistencia a la escuela a las niñas y niños en edad escolar y los adolescentes infectados por VIH, sin restricciones, si es autorizada por el médico tratante.
- Sólo los progenitores, otros tutores y el médico tienen la necesidad absoluta de saber que el niño está infectado. Debe ser mínima la cantidad del personal que conozca el estado del niño para garantizar su atención apropiada. La familia no está obligada a informar al establecimiento. Las personas involucradas en la atención y educación del infante o estudiante infectado deben respetar su derecho a la privacidad. En algunas jurisdicciones el diagnóstico no puede divulgarse sin el consentimiento escrito del padre o tutor legal.
- Todas las escuelas, guarderías y otros centros de atención deben adoptar los procedimientos habituales para la manipulación de sangre y líquidos contaminados con sangre, que incluyan desechar las toallas sanitarias, independientemente que asistan estudiantes con VIH. El personal escolar, los profesionales asistenciales de la escuela, los maestros, los administradores y otros empleados deben recibir información sobre estos procedimientos.
- Las niñas y niños infectados pueden estar más expuestos a complicaciones graves de infecciones como varicela, tuberculosis, sarampión y virus herpes simple. Las escuelas, guarderías y otros centros de atención deben diseñar procedimientos de notificación a los padres de la presencia de enfermedades contagiosas, como varicela y sarampión.
- No se recomienda la detección sistemática de la infección por VIH en los escolares.
- Toda niña o niño con infección por VIH debe recibir una educación apropiada adaptada a sus necesidades especiales que van surgiendo. La variedad de estas necesidades difiere con la etapa de la enfermedad y la edad de la niña o niño.
- Debido al estigma asociado a la enfermedad, es esencial el mantenimiento de la confidencialidad. Sólo debe revelarse la información con el consentimiento informado de los padres o tutores legales y la aceptación del estudiante si lo permite la edad.

### Seguimiento por psicología a niñas, niños y adolescentes diagnosticados con VIH.

La población pediátrica con VIH requiere de la atención de sus necesidades biopsicosociales, debido a que atraviesan por múltiples cambios propios de su etapa de desarrollo y por los cambios que conlleva la enfermedad. Es por ello que se espera que el seguimiento de las niñas y niños con VIH sea bajo un marco de atención integral, donde el menor pueda ser atendido por profesionales de la salud capacitados que contribuyan a mejorar la calidad de vida del paciente.

Dentro del seguimiento del menor o adolescente debe tenerse en cuenta sus diversas áreas de funcionamiento, es decir debe evaluarse continuamente su estado emocional, su sistema familiar, escolar, el área económica, y específicamente en lo que respecta a la adherencia al tratamiento (ver anexo11), ya que es uno de los aspectos más importantes en el que converge el trabajo interdisciplinario y cuyas recomendaciones varían según la etapa de desarrollo del paciente. Todo lo anterior teniendo en cuenta que el comportamiento humano es dinámico, y por ende los cambios en el menor deben ser evaluados, intervenidos y contar con un seguimiento continuo. Dentro del seguimiento del menor siempre se recomiendan valoraciones por especialistas tales como psicología, trabajo social nutrición, odontología, gastroenterología, neumología, neuropsicología entre otros, que permitan identificar tempranamente alteraciones que puedan ser intervenidas (10)(11)(12)(13)(14)(15)(16).

Los adolescentes, frente al área sexual deben recibir educación continuamente en conductas de autocuidado y planificación (17), el papel del médico y el psicólogo es fundamental para lograr prevenir embarazos no deseados, y enfermedades de transmisión sexual o reinfección. En este aspecto es importante comprender las diferencias entre los adolescentes que adquirieron el virus por transmisión materno infantil comparados con aquellos que la adquirieron por transmisión sexual o sanguínea, ya que el comportamiento puede variar.

Finalmente preparar al adolescente para el programa de atención a adultos hace parte del seguimiento, ya que la transición pueden ser traumática para muchos de ellos por el establecimiento de lazos generados con el personal que los ha atendido hasta el momento (18,19).

### El proceso de revelación del diagnóstico dentro del seguimiento de niñas, niños y adolescentes con VIH.

La revelación del diagnóstico ha sido un tema abordado ampliamente, brindando grandes aportes al respecto. La revelación del diagnóstico es el proceso de informar sobre el estado de seropositividad para el VIH, pero en el caso de la población pediátrica esta información se brinda de manera gradual y es un proceso sistemático y continuo que va acorde a las necesidades del paciente (20)(21)(22). Se espera que este proceso se inicie en edades escolares (a partir de los 5 años de edad) y según cada caso, el niño conozca la información antes de los 7 años de edad.

Entre las investigaciones más actuales en el país, se encuentra la realizada por La Fundación dar Amor y la Asociación Salud Bienestar y Vida en el 2013 (23) quienes en la evaluación realizada en 6 ciudades de Colombia, así como en otras investigaciones relacionadas se concluye las siguientes condiciones para revelar el diagnóstico.

Identificar inicialmente el medio de transmisión por el cual se adquirió el VIH:

*Transmisión materno infantil:* implica que el menor adquirió el virus por parte de su madre, por lo tanto aproximadamente desde los 5 años de edad se comenzará a brindar las primeras explicaciones acerca de su condición de salud por medio de ayudas didáctica. El proceso se realiza de manera gradual y continua, se espera que máximo a los 7 años de vida el menor ya conozca su diagnóstico. Este mismo proceso se debe realizar con las niñas y niños que han adquirido el virus por medio de una transfusión sanguínea, aunque estos casos son pocos debido a los procesos de control en los bancos de sangre.

*Otras formas de Transmisión:* implica que el menor o adolescente adquirió el virus por medio de una relación sexual o un abuso sexual. En estos casos la información debe revelarse con mayor prontitud teniendo en cuenta los múltiples riesgos que puede presentar en su salud física y psicológica. Se espera igualmente que el proceso se realice con ayudas didácticas (dibujos, juegos, videos etc.) que permitan una mayor comprensión de la información ya que a diferencia del adulto el desarrollo cognitivo requiere no solo de brindar información si no lograr que el menor comprenda, analice y logre ejecutar conductas en pro de su salud.

*Niños institucionalizados o en condición de orfandad:* la condición para iniciar el proceso de revelación varía en esta población de quienes viven con sus padres, ya que por lo regular en las instituciones de protección la mayoría de los niños han

sido diagnosticados por tanto es común escuchar del VIH y convivir con el tema. De todas maneras el proceso igualmente de revelar el diagnóstico debe incluir la resignificación de su historia unido a la metodología general en donde se parte de lo particular a lo general basado en un lenguaje claro. La capacitación al personal de la salud es un aspecto clave y sensibilizarlo frente al tema para que no se presenten situaciones de discriminación.

*Edad y desarrollo cognitivo:* identificar el nivel cognitivo del menor y la capacidad según la edad que tiene para comprender la información y la metodología más adecuada para el aprendizaje según su edad. Hay que tener en cuenta que las niñas y niños aprenden de manera distinta a como lo hacen los adultos por tanto según la edad la metodología debe variar. (24). También es importante desde su nivel de comprensión abordar el concepto o la idea que tiene el menor frente a su condición de salud, en ocasiones los menores sorprenden en que ya saben de su diagnóstico al escuchar hablar a sus padres o familiares o porque lo han leído de alguna historia médica.

- Actitud y conocimiento de la familia frente al proceso de la revelación del diagnóstico:

Uno de los puntos más cruciales es el abordar la postura que tienen los padres o cuidadores para revelar el diagnóstico, en la mayoría de los casos se presentan miedos, o temor frente a la reacción de las niñas y niños, incluso algunos padres no han elaborado su propio concepto de la enfermedad o no son adherentes (25). La preparación desde el equipo psicosocial a los padres o cuidadores es fundamental para garantizar mejorar las condiciones del proceso de revelación del diagnóstico con las niñas, niños y adolescentes. Para iniciar un proceso de revelación del diagnóstico se debe contar con la autorización de los padres, en el caso de negación de los padres posterior a la orientación del equipo psicosocial debe primar el derecho del niño.

*Evaluación de condiciones psicosociales:* al revelar el diagnóstico, es decir en la etapa final del proceso, se sugiere que no se realice bajo circunstancias tales como: eventos estresantes en la familia (muertes, hospitalizaciones de un familiar o padre, accidentes), durante la hospitalización a menos que las condiciones lo requieran (menor que requiere inicio urgente de tratamiento antirretroviral), ambiente hostil en la familia.

Es importante reconocer que todos los niños y adolescentes tienen derecho a conocer su diagnóstico tal como lo establece la Academia Americana de Pediatría,

por tanto las organizaciones o personal que atiende a niños con VIH debe tener en cuenta este aspecto dentro del seguimiento de la niña, niño o adolescente con VIH.

Se identifican que si bien el dar a conocer el diagnóstico puede ser un evento difícil de manejar para la familia, se presenta a continuación los beneficios como las dificultades de realizar este proceso:

Dificultades	Beneficios
Miedo por parte de los padres o cuidadores de que los menores o adolescentes al conocer su diagnóstico lo revelen a otros o que sean discriminados.	Al comprender su condición de salud, se pueden generar mayores conductas de autocuidado y por ende mejorar la adherencia al tratamiento ya que se conocen las razones por las que deben hacerlo.
En ocasiones los menores al conocer el diagnóstico pueden presentar episodios de depresión y aislamiento, sin embargo hace parte del proceso de enfrentar y elaborar su diagnóstico.	Facilitar conductas de responsabilidad cuando se ha iniciado una vida sexual.
En ocasiones por la presencia de sentimientos de tristeza y soledad el menor puede disminuir la adherencia al tratamiento.	Desarrollo de estrategias de afrontamiento.
Los padres pueden sentir miedo de que el menor asuma una postura agresiva o los culpe por su condición. Incluso presentan dificultades al tener que recordar su propio proceso.	Se genera una mayor comunicación con la familia o los cuidadores al poder dialogar sobre el diagnóstico abiertamente.
Temor en los padres que el menor no comprenda la información y la asocie con muerte.	Disminuye el estrés emocional en los padres o cuidadores quienes en ocasiones han ocultado el secreto por muchos años.
	Lograr una mayor aceptación de sí mismo.
	Comprender correctamente los conceptos frente al VIH, dejando de lado los prejuicios que puedan presentarse dentro de una sociedad.
	Mejora la calidad de vida.

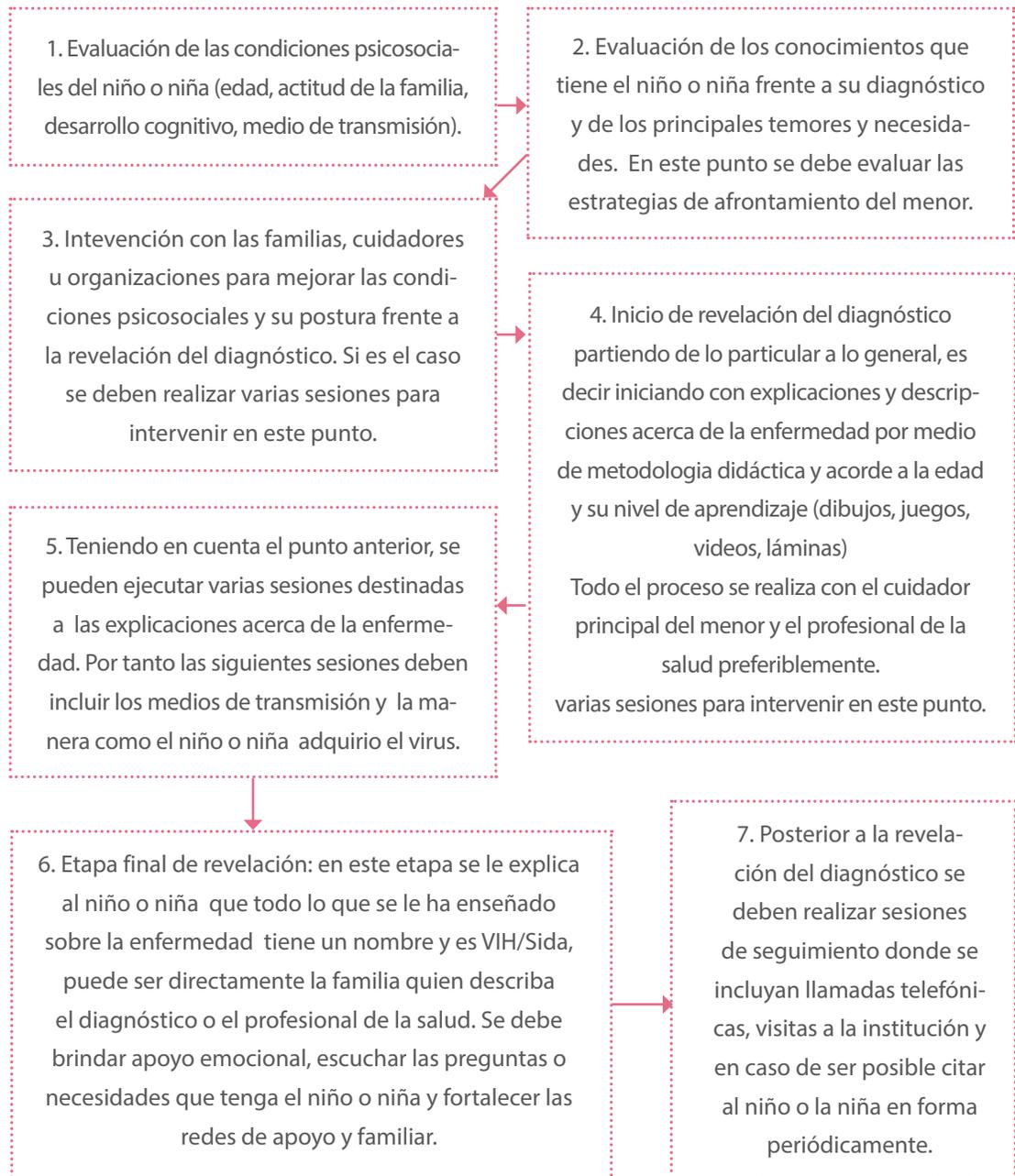
(21)(25)(26)(24)(27)(28)(29)

Fuente: elaboración propia del GDG.

Por otro lado frente a la pregunta de quién debe revelar el diagnóstico se debe tener en cuenta que principalmente la familia o cuidadores deben estar involucrados, se sugiere que se realice bajo la coordinación de un profesional de la salud capacitado, pero siempre con la participación del cuidador primario. En algunos

casos es de gran ayuda el que posterior al conocimiento del diagnóstico el menor pueda conocer a otros pares iguales, o ingresar a grupos de apoyo que contribuyan a minimizar los temores y generen la inclusión.

Teniendo en cuenta los modelos que se han establecido para la revelación del diagnóstico, podría resumirse entonces el proceso de revelación por medio del siguiente gráfico:



Fuente: elaboración propia del GDG.

### Seguimiento a cuidadores o padres de familia de niñas, niños o adolescentes con VIH.

Sin duda los padres o cuidadores juegan un papel fundamental en el crecimiento óptimo e integral de una niña, niño o adolescente ya sea este diagnosticado o no. Los lazos afectivos promueven un desarrollo emocional que podrá garantizar conductas de autocuidado durante el desarrollo del menor. Por tanto fortalecer las relaciones de esta población con los adultos es primordial, realizando seguimiento a las creencias que tengan frente al tratamiento, y su estilo de crianza. Constantemente se debe evaluar factores de vulnerabilidad presentes en el contexto donde reside la niña o niño como, presencia de trastornos psiquiátricos, maltrato físico o verbal, inestabilidad económica en el hogar, abuso sexual o negligencia frente al cuidado de esta población.

Se sugiere la generación de grupos de apoyo familiar que puedan contribuir a intervenir sobre la necesidad propia de los cuidadores o familiar y que puedan establecer redes de apoyo (17). En el caso de niños institucionalizados, es importante capacitar y orientar al equipo que cuida a los niños o en algunos casos las madres sustitutas que asumen el cuidado.

### Seguimiento y acompañamiento por parte de las organizaciones que atienden a niñas y niños con VIH.

Es importante que los profesionales o programas de atención del niño o adolescente con VIH cuente con alianzas que contribuyan al seguimiento de la población (16), entre ellas fundaciones, instituciones protectoras de los derechos del niño. Se recomienda dentro del seguimiento la realización de visitas domiciliarias con el objetivo de profundizar en las condiciones socioeconómicas del paciente y su familia.

En caso de ser posible se recomienda que dentro del seguimiento se cuente con el apoyo de diversas disciplinas tales como nutrición, psicología, odontopediatría, neuropsicología, médicos expertos en VIH, químicos farmacéuticos, fonoaudiología, terapia ocupacional (17,30,31) y que se realice una orientación en todo lo relacionado al cumplimiento de los derechos y deberes del paciente diagnosticado, entre ellos el garantizar el acceso a la salud y apoyar cuando los derechos del niño son vulnerados.

### Seguimiento de la salud mental

Se ha evidenciado que es común la presencia de trastornos psicopatológicos a lo largo del crecimiento y desarrollo de la niña, niño o adolescente con VIH (trastornos depresivos, ansiedad, dificultad en el control de impulsos y del seguimiento a la norma, entre otros) tanto dentro del seguimiento debe hacerse hincapié a un seguimiento exhaustivo en esta área, ya que las dificultades que pueda tener un menor en su salud mental están asociadas a no ser adherente al tratamiento o abandonar los controles médicos. El mismo seguimiento debe hacerse con los cuidadores y padres (17, 20). En este punto el papel del psicólogo y del psiquiatra es importante para estabilizar aquellas condiciones que interfieran en la calidad del vida del paciente y por ende de su adherencia al tratamiento.

### Referencias

1. Acip P, Rutledge TF, Boyd MF. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee. 2009;58.
2. Acip IP. Prevention of Measles , Rubella , Congenital Rubella Syndrome , and Mumps , 2013 Summary Recommendations of the Advisory Committee on. 2013;62(4).
3. Eileen F. Dunne, MD, Lauri E. Markowitz, MDH, Chesson, PhD, Div of STD Prevention NC for H, AIDS, Viral Hepatitis S and TPCR, Curtis, MD, Immunization Svcs Div NC for, Immunizations and Respiratory Diseases; Mona Saraiya M, Div of Cancer Prevention and Control NC for, et al. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2011 Dec;60(50):1705-8.
4. Lisa A. Grohskopf M, David K. Shay M, Tom T. Shimabukuro M, Leslie Z. Sokolow, MSc, MPH1 3, Wendy A. Keitel M, Joseph S. Bresee M, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. MMWR. Recomm. Rep. 2013 Sep;62(RR-07):1-43.
5. Nancy M. Bennett, MD AC on I, Practices Pneumococcal Work Group. Tamara Pilishvili M, Cynthia G. Whitney, MD, Matthew Moore, MD RG, MPH, Respiratory Diseases Br, Div of Bacterial Diseases N, M. C for I and RDA, Harris, MD, EIS Officer CC contributor; et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Children Aged 6-18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2013;62(25):521-4.

6. Acip IP. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on. 2013;62(2).
7. Mona Marin, MD, Stephanie R. Bialek, MD JFS, MBBS, Div of Viral Diseases NC for I, and Respiratory Diseases CC contributor; Mona Marin, mmarin@cdc.gov 404-639-8791. Updated Recommendations for Use of VariZIG - United States, 2013. MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2013 Jul;62(28):574-6.
8. Health ND of, Africa S. Guidelines for the Management of HIV in Children National Department of Health South Africa. 2010;87.
9. Sierra García A, López López P, Beltrán Higuera SJ. Recomendaciones para el Abordaje, Diagnóstico y Tratamiento del Niño con VIH/Sida. Camilo Torres Serna y Cia S.C.S; 2012.
10. Consejo Nacional para la prevención y control del VIH/Sida (Conasida) Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH. Quinta Edición. Mexico 2012.
11. Fortuny C, Ramos J PR. CEVIHP / SEIP / AEP / SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por. 2012;
12. Rochat T, y Motcheel C RL. The Psychological, social and development needs of babies and young children and Their caregivers living with HIV and AIDS. 2008;
13. Organization WH. Antirretroviral therapy of HIV infection in infants and children in settings : towards universal access. 2006.
14. Ministerio de Salud Subsecretaría de Salud Pública. Guía Clínica: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/Sida. Santiago de Chile, 2010.
15. Programa Nacional de Sida/ITS. Resumen de la guía para el manejo del tratamiento antirretroviral de las personas que viven con el VIH/Sida en Venezuela. 2012. 2010.
16. Panel on Antirretroviral Therapy MM of H-IC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, January 7, 2000. HIV Clin. Trials. 2012;1(3):58-99.
17. Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud, Sociedad Argentina de Pediatría U. Atención integral de niños, niñas y adolescentes con VIH. 2012. p. 13-341.
18. Committee PS. PENTA 2009 guidelines for the use of antirretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. HIV Med. 2009;10:591-613.
19. Giaquinto C, Penazzato M, Rosso R, Bernardi S, Rampon O, Nasta P, et al. Italian consensus statement on paediatric HIV infection. Infection. 2010;38:301-19.
20. Salud MDE. Guía para la atención psicológica de niños, niñas y adolescentes con VIH. 2009;

21. Trejo AM, Palacio JE, Mosquera M, Blasi- ni I, Tuesca R de J. Revelación del estado serológico para VIH/SIDA en niños , niñas y adolescentes : Una revisión teórica. Rev Chil Salud Pública. 2009;13(3):143–54.
22. Organization WH. Guideline on HiV disclosure counsellinG for cHildren up to 12 years of aGe. 2011;6–43.
23. Fundacion dar Amor FUNDAMOR. Asocia- ción Vida Salud y Bienestar. Herramienta de apoyo para la revelación del diagnósti- co del VIH para niñas, niños y adolescen- tes. 2013.
24. Lester P, Chesney M, Cooke M, Weiss R, Whalley P, Perez B, et al. When the time comes to talk about HIV: factors associa- ted with diagnostic disclosure and emo- tional distress in HIV-infected children. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2002 Nov;31(3):309–17.
25. Rabkin M, El-sadr W, Abrams E. El Manual Clínico Pediátrico. 2004. p. 1–102.
26. Antunes, Ana Amelia. Rubim E. Creciendo con VIH/Sida : un estudio con adolescen- tes portadoras de VIH/Sida y sus cuida- doras familiares. Rev. Latinoam. Enferm. 2008;16(3).
27. Fleury E. Children and adolescents with HIV/Aids : a review on disclosure of diag- nosis , adherence and stigma niños y ado- lescentes con VIH/Sida : un repaso sobre revelación del diagnóstico, adhesión y es- tigma. Paideia. 2009;19(42):59–65.
28. Wiener L, Mellins C, Marhefka S BH. Disclosure of an HIV diagnosis to chil- dren : History, Current, Research, and Future Directións. J Dev Behav Pediatr. 2007;28(2):155–66.
29. Organization WH. What is the impact of HIV on families ? 2005.
30. Espinosa O, Peregrino Bejarano L, Ro- driguez F, Vasquez J, Palacios Saucedo G BCA. Evidencias y Recomendaciones Tra- tamiento Antirretroviral del paciente pe- diátrico con infección por el VIH. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Sa- lud., editor. México; 2012. p. 3–70.
31. Salud MDE, Social A, Nacional P, Its CDE- LAS. Manual de Tratamiento Antirretrovi- ral y de Infecciones Oportunistas en Gua- temala. 2012;

## Anexo 10. Vademécum de medicamentos antirretrovirales en pediatría

### *Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa.*

Zidovudina (AZT).  
Lamivudina (3TC).  
Abacavir (ABC).  
Didanosina (DDI).  
Tenofovir (TDF).  
Emtricitabina (FTC).

### *Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa.*

Nevirapina (NVP).  
Efavirenz (EFV).  
Etravirina (ETR).  
Rilpivirina (RPV).

### *Inhibidores de Proteasa.*

Ritonavir (r).  
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r).  
Atazanavir (ATV).  
Fosamprenavir (FPV).  
Darunavir (DRV).  
Nelfinavir (NFV).  
Saquinavir (SQV).  
Tipranavir (TPV).

### *Inhibidores de Integrasa.*

Raltegravir (RAL).  
Dolutegravir (DVR).  
Elvitegravir (EVG).

### *Inhibidores de Fusión y Correceptores.*

Enfuvirtide (ENF).  
Maraviroc (MVC).

## Presentaciones de medicamentos antirretrovirales disponibles para la atención de pacientes con VIH/Sida pediátricos en el país

### 1. INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA.

#### Zidovudina (AZT).

Presentaciones:

Suspensión 10 mg/ml.

Tabletas x 100 y 300 mg.

Ampollas 10mg/ml.

Coformulaciones:

AZT + Lamivudina (3TC): tabletas x 300/150 mg.

AZT + 3TC + Abacavir(ABC): tabletas x 300/150/300 mg.

Dosificación:

AZT para recién nacidos menores de 6 semanas de edad para prevención de transmisión materno infantil o tratamiento.

Edad gestacional al nacimiento (semanas)	Dosis AZT oral	Dosis AZT intravenosa
Mayor o igual a $\geq 35$ semanas	4 mg/Kg cada 12 horas.	3 mg/Kg cada 12 horas.
Mayor o igual a $\geq 30$ – menor a $< 35$ semanas	2 mg/Kg cada 12 horas durante los primeros 14 días, luego aumentar a 3 mg/Kg cada 12 horas.	1,5 mg/Kg cada 12 horas durante los primeros 14 días, luego aumentar a 2,3 mg/Kg cada 12 horas.
Menor a $< 30$ semanas	2 mg/Kg cada 12 horas durante las primeras 4 semanas y luego a 3 mg/Kg cada 12 horas.	1,5 mg/Kg cada 12 horas durante las primeras 4 semanas y luego 2,3 mg/Kg cada 12 horas.

Fuente: elaboración propia del GDG.

Dosis pediátrica (6 semanas a menores de 18 años de edad):

Dosis por área de superficie corporal:

180 – 240 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas o 160 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas.

Dosis por peso corporal:

Peso corporal (Kg)	Dosis cada 12 horas
4 a menor a <9 Kg.	12 mg/Kg.
9 Kg a menor <30 Kg.	9 mg/Kg.
Mayor o igual a $\geq$ 30 Kg.	300 mg.

Efectos adversos:

Supresión de médula ósea: anemia macrocítica, neutropenia.

Náuseas, vómito, cefalea, insomnio, astenia.

Acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis hepática.

Pigmentación ungueal.

Hiperlipidemia.

Resistencia a la insulina/Diabetes mellitus.

Lipoatrofia.

Miopatía.

Consideraciones especiales:

Administrar AZT con o sin alimentos.

Si se presenta granulocitopenia o anemia considerable en pacientes recibiendo AZT, puede ser necesario discontinuar la terapia hasta que se observe la recuperación de la médula ósea. En este caso, es necesario en algunos pacientes el uso de eritropoyetina o filgrastim o transfusión de glóbulos rojos y plaquetas.

Metabolismo:

Metabolizado a AZT glucurónido, el cual es excretado vía renal.

Es necesario el ajuste de dosis en pacientes renales.

Es necesario la disminución de la dosis en pacientes con hepatopatías.

No usar coformulaciones con 3TC o 3TC/ABC en pacientes con depuración de creatinina menor de <50 ml/min, pacientes en diálisis o pacientes con falla hepática.

### **Lamivudina (3TC).**

Presentaciones:

Solución oral 10 mg/ml.

Tabletas x 150 mg.

**Coformulaciones:**

3TC + Zidovudina (AZT): tabletas x 150/300 mg.

3TC + Abacavir (ABC): tabletas x 300/600 mg.

3TC + Abacavir(ABC) + Zidovudina (AZT): tabletas x 150/300/300 mg.

**Dosificación:**

Dosis de neonatos (menores de 4 semanas de vida)

2 mg/Kg cada 12 horas.

Dosis pediátrica (mayores de 4 semanas de vida)

4 mg/Kg (hasta 150 mg) cada 12 horas.

Dosis pediátrica con tabletas de 150 mg (peso mayor o igual a  $\geq 14$  Kg):

Peso corporal (Kg)	Dosis AM	Dosis PM	Dosis total diaria
14 – 21	½ tableta (75 mg)	½ tableta (75 mg)	150 mg
Mayor a >21 – menor <30	½ tableta (75 mg)	1 tableta (150 mg)	225 mg
Mayor o igual a $\geq 30$	1 tableta (150 mg)	1 tableta (150 mg)	300 mg

Fuente: elaboración propia del GDG.

**Efectos adversos:**

Toxicidad mínima.

**Consideraciones especiales:**

Lamivudina puede ser administrada con o sin comidas.

Almacenar la solución oral a temperatura ambiente.

Tamizar a los pacientes para Hepatitis B antes de administrar 3TC.

**Metabolismo:**

Excreción renal. Se debe ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal.

Coformulaciones con AZT o AZT/ABC no deben ser usadas en paciente con depuración de creatinina menor de <50 ml/min, pacientes en diálisis o con falla hepática.

**Abacavir (ABC).**

Presentaciones:

Solución oral 20 mg/ml.

Tabletas x 300 mg.

Coformulaciones:

ABC + Lamivudina (3TC): tabletas x 600/300 mg.

ABC + Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT): tabletas x 300/150/300 mg.

Dosificación:

Dosis neonatos:

No aprobada para uso en menores de 3 meses de edad.

Dosificación pediátrica:

Solución oral: 8 mg/Kg (máximo 300 mg al día) cada 12 horas.

En paciente clínicamente estables, bajo supresión virológica y LT CD4 estables, se puede considerar el uso de la dosis única diaria de 16 mg/Kg con un máximo de 600 mg al día.

Dosis pediátrica con tabletas de 300 mg (peso mayor o igual a  $\geq 14$  Kg):

Peso corporal (Kg)	Dosis AM	Dosis PM	Dosis total diaria
14 – 21	½ tableta (150 mg)	½ tableta (150 mg)	300 mg
Mayor a >21 – menor de <30	½ tableta (150 mg)	1 tableta (300 mg)	450 mg
Mayor o igual a $\geq 30$	1 tableta (300 mg)	1 tableta (300 mg)	600 mg

Fuente: elaboración propia del GDG.

Efectos adversos:

Más comunes como náuseas, vómito, fiebre, cefalea, diarrea, erupción cutánea y anorexia.

Reacción de hipersensibilidad que puede ser fatal, los síntomas incluyen fiebre, erupción cutánea, náuseas, vómito, decaimiento o fatiga, pérdida del apetito, síntomas respiratorios como dolor de garganta, tos y disnea.

Algunos estudios de cohortes observacionales en adultos han sugerido un aumentado riesgo de infarto del miocardio en adultos con uso actual o reciente de ABC, sin embargo otros estudios no han sustentado este hallazgo. No hay datos en niñas y niños al respecto.

Indicaciones especiales:

En relación a la prueba HLA-B 5701, dada su baja prevalencia en Latinoamérica (menor 4%), debe solicitarse solo en aquellos pacientes que presenten síntomas sugestivos de reacción de hipersensibilidad para confirmar la asociación

ABC puede ser administrado con o sin alimentos.

Advertir a los padres sobre el riesgo de una severa reacción de hipersensibilidad que puede ser fatal. En caso de presentarse, no se debe reintroducir el ABC.

Metabolismo:

Metabolizado por la alcohol deshidrogenasa y glucuronil transferasa. Excreción renal de metabolitos del 82%.

ABC requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática. No usar coformulaciones con AZT/3TC o 3TC en pacientes con depuración de creatinina menor de <50 ml/min, pacientes en diálisis o pacientes con falla hepática

### **Didanosina (DDI).**

Presentaciones:

Cápsulas x 200, 250, 400 mg.

Tabletas x 400 mg.

Solución oral para reconstituir: 10mg/ml.

Dosificación:

Neonatos: (2 semanas a menor de <3 meses de edad):

50 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal cada 12 horas.

Dosis pediátrica ( mayor o igual a ≥3 meses a 8 meses de edad)

100 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal cada 12 horas.

Dosis pediátrica (mayor o igual a  $\geq 8$  meses de edad):

120 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal cada 12 horas. Con un rango de dosis de 90 – 150 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal cada 12 horas; dosis máxima de 200 mg/dosis cada 12 horas).

Dosis pediátrica (6 a 18 años y peso  $\geq 20$  Kg):

Peso corporal (Kg)	Dosis cada 12 horas
20 a menor de <25 Kg.	200 mg
25 Kg a menor de <60 Kg.	250 mg
Mayor o igual a $\geq 60$ Kg.	400 mg

Fuente: elaboración propia del GDG.

En el tratamiento de pacientes naïve de 3 a 21 años de edad, la dosis de 240 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal ha sido utilizada en dosis única diaria con una efectiva supresión viral.

Efectos adversos:

Neuropatía periférica.

Anormalidades electrolíticas.

Diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómito.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales se han reportado en adultos. El riesgo es mayor cuando se usa junto a Estavudina (D4T).

Pancreatitis (menos común en niñas y niños que en adultos, más común cuando se usa en adultos con Tenofovir (TDF) o D4T).

Hipertensión portal no cirrótica.

Cambios en retina, neuritis óptica.

Resistencia a la insulina/Diabetes mellitus.

Consideraciones especiales:

Debido a la disminución de la absorción de DDI con alimentos, se recomienda generalmente que su administración deba hacerse con el estómago vacío (30 minutos antes o después de 2 horas del alimento).

La solución oral de DDI puede contener antiácidos que pueden interferir con la absorción de otros medicamentos, como inhibidores de proteasa.

La solución oral debe ser agitada antes de su uso y debe ser refrigerada. Tiene un uso de 30 días a partir de su reconstitución.

Metabolismo:

Excreción renal del 50 %.

La dosificación en pacientes con insuficiencia renal debe ser menor. Se debe consultar las indicaciones del productor del medicamento para ajustar las dosis según la depuración de creatinina.

### **Tenofovir (TDF).**

Presentaciones:

Polvo de administración oral: 40 mg por 1 g de polvo oral.

Tabletas x 300 mg.

Coformulaciones:

TDF + Emtricitabina (FTC): tableta x 300/200 mg.

TDF + Emtricitabina (FTC) + Efavirenz (EFV): tableta x 300/200/600 mg.

TDF + Emtricitabina (FTC) + Rilpivirina (RPV): tableta x 300/200/25 mg.

TDF + Emtricitabina (FTC) + Elvitegravir (EVG) + Cobicistat (COBI): tableta x 300/200/150/150 mg.

Dosificación:

Neonatos:

No se encuentra aprobado para uso en neonatos o niñas y niños menores de 2 años de edad.

Dosis pediátrica (niños de 2 años a menores de <12 años de edad):

8 mg/Kg en dosis única diaria. Medicamento en polvo de administración oral no disponible en el país.

Adolescentes (mayor o igual a  $\geq 12$  años de edad y peso mayor o igual a  $\geq 35$  Kg):

300 mg una vez al día.

Recomendaciones para coformulaciones:

Con FTC, usar en mayores o iguales a  $\geq 12$  años de edad y menores o iguales a  $\geq 35$  Kg de peso.

Con FTC + EFV, usar en mayor o igual a  $\geq 12$  años de edad y mayor o igual a  $\geq 40$  Kg.

Con FTC + RPV, usar en adultos y administrar con alimentos.

Con FTC + EVG + COBI, usar en mayores de 18 años de edad naïve y administrar con alimentos.

El uso de Tenofovir en combinación con DDI debe ser evitado, si es posible se requiere modificación de la dosis de DDI.

Cuando se use Tenofovir en combinación con ATV, este último debe ser siempre potenciado con Ritonavir (r).

Efectos adversos:

Astenia, cefalea, diarrea, náuseas, vómito y flatulencia.

Insuficiencia renal, disfunción tubular renal proximal, incluyendo Síndrome de Fanconi.

Disminución en la densidad mineral ósea.

Consideraciones especiales:

Tenofovir puede ser administrado con o sin alimentos, aunque su absorción mejora con los alimentos ricos en grasas. En coformulación con EFV, la tableta debe ser administrada con el estómago vacío.

La administración del polvo oral, debe ser medida con la cuchara dosificadora, debe mezclarse con alimentos blandos que no requieran masticación y evitar mezclarlo con líquidos.

Dado el potencial daño de la función tubular por el Tenofovir, se recomienda monitorizar proteinuria y glucosuria cada 6 a 12 meses.

Se deben tamizar los pacientes para Hepatitis B antes de usar Tenofovir. Se puede esperar una exacerbación aguda severa de la infección por Hepatitis B después de suspender el uso de Tenofovir, por lo tanto se aconseja monitorizar las pruebas de función hepática unos cuantos meses después de su interrupción.

Metabolismo:

Excreción renal.

Una dosis disminuida debe ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal. Consulte las recomendaciones de manufactura para ajuste de la dosis según la depuración de creatinina.

Las coformulaciones con FTC + EFV o FTC + RPV no deben ser utilizadas en pacientes con depuración de creatinina menor a <50 ml/min o pacientes en diálisis renal.

En coformulación con FTC + EVG + COBI no debe utilizarse en pacientes con depuración de creatinina menor de  $<70$  ml/min y debe ser discontinuado en pacientes con depuración de creatinina menor de  $<50$  ml/min. No debe utilizarse en esta coformulación en pacientes con falla hepática.

### **Emtricitabina (FTC).**

Presentaciones:

Solución oral: 10 mg/ml.

Cápsulas x 200 mg.

Coformulaciones:

FTC + Tenofovir (TDF): tableta x 200/300 mg.

FTC + Tenofovir (TDF) + Efavirenz (EFV): tableta x 200/300/600 mg.

FTC + Tenofovir (TDF) + Rilpivirina (RPV): tableta x 200/300/25 mg.

FTC + Tenofovir (TDF) + Elvitegravir (EVG) + Cobicistat (COBI): tableta x 200/300/150/150 mg.

Dosificación:

Neonatos:

Solución oral: 3 mg/Kg dosis única diaria.

Dosis pediátrica (mayor o igual a  $\geq 3$  meses de vida a 17 años de edad):

Solución oral: 6 mg/Kg, dosis máxima de 240 mg, una vez al día.

Cápsulas (niños mayores de  $>33$  Kg de peso): 200 mg una vez al día.

Recomendaciones para coformulaciones:

Con TDF, usar en mayores o iguales de  $\geq 12$  años de edad y mayor o igual a  $\geq 35$  Kg de peso.

Con TDF + EFV, usar en mayores o igual a  $\geq 12$  años de edad y mayor o igual a  $\geq 40$  Kg de peso.

Con TDF + RPV, usar en mayores de 18 años de edad y administrar con alimentos.

Con TDF + EVG + COBI, usar en mayores de 18 años de edad naïve y administrar con alimentos.

Efectos adversos:

Toxicidad mínima.

Reagudización severa de infección por Hepatitis B en pacientes coinfectados en quienes se interrumpe el medicamento.

Hiperpigmentación/Descoloramiento cutáneo en palmas y/o plantas.

Consideraciones especiales:

Emtricitabina puede ser administrado con o sin alimentos. En coformulación con TDF y EFV se debe administrar con el estómago vacío.

La solución oral puede ser mantenida a temperatura ambiente. Si se considera un uso en 3 meses se debe refrigerar para su uso prolongado.

Antes de usar Emtricitabina, se debe tamizar al paciente para Hepatitis B.

Metabolismo:

Metabolismo limitado, sin interacciones con Citocromo P450.

Excreción renal del 86%. Competición con otros compuestos de eliminación renal.

Se debe disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda consultar las indicaciones de manufactura para ajuste de dosis.

No utilizar la coformulación con TDF + EFV en pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min o en pacientes en diálisis.

No utilizar la coformulación con TDF en pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min o en pacientes en diálisis.

Usar la coformulación con TDF + RPV en pacientes con enfermedad renal severa o con enfermedad renal terminal.

## 2. INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

### **Nevirapina (NVP).**

Presentaciones:

Suspensión 10 mg/ml.

Tabletas x 200 mg.

Dosificación:

Neonatos (menor de <14 días de vida):

Dosis en prevención de transmisión materno infantil:

1,5 a 2 Kg de peso: 8 mg.

Mayor de >2 Kg de peso: 12 mg.

Dosis para neonatos menores de 14 días de edad no está definida.

Dosis pediátrica (mayores de 15 días de vida):

Menores de 8 años de edad: 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por dosis cada 12 horas. Máximo 200 mg por dosis.

Mayores de 8 años de edad: 120 – 150 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por dosis cada 12 horas. Máximo 200 mg por dosis.

La Nevirapina debe ser iniciada en la dosis mínima y debe ser incrementada de manera escalonada para permitir la inducción de las enzimas metabolizantes del Citocromo P450 lo que facilita el aclaramiento del medicamento. La aparición de la erupción cutánea se previene con el escalonamiento de la dosis. Se inicia la terapia con la dosis indicada para la edad con una sola administración diaria por 14 días. Si no aparece erupción cutánea o un efecto no deseado, se puede aumentar la dosificación a dos veces en el día. La dosis total diaria no debe exceder los 400 mg.

Efectos adversos:

Erupción cutánea, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

Hepatitis sintomática, incluyendo necrosis hepática fatal.

Síndrome de hipersensibilidad sistémico y severo con compromiso orgánico multisistémico y choque.

Consideraciones especiales:

Puede ser administrada con o sin alimentos.

La erupción cutánea asociada a la Nevirapina ocurre usualmente dentro de las primeras 6 semanas de terapia. Si la erupción cutánea ocurre durante los primeros 14 días de terapia de inducción, no se debe aumentar la dosis hasta que ceda la erupción.

Si la Nevirapina es suspendida por más de 14 días, se debe iniciar nuevamente con la dosis única diaria por 14 días, seguido por el escalonamiento a la dosis completa de dos veces al día.

La mayoría de los casos de hepatotoxicidad por Nevirapina ocurren dentro de las primeras 12 semanas de terapia. El seguimiento clínico y de laboratorio incluyendo pruebas de función hepática frecuentes es necesario durante este período. Sin embargo unos casos se pueden presentar después de este período por lo que es necesario extender la observación del posible evento adverso. En algunos casos los paciente se presentaron con síntomas o signos inespecíficos de hepatitis y progresaron rápidamente a falla hepática. Los pacientes con síntomas o signos de hepatitis, deben tener pruebas de función hepática. La Nevirapina no puede ser reiniciada en pacientes que hayan presentado hepatitis clínica o reacciones de hipersensibilidad.

Se ha descrito recientemente en niños que el riesgo de erupción cutánea y hepatotoxicidad es mayor cuando se inicia la Nevirapina con valores de LT CD4 por encima del 15%.

La suspensión se debe agitar bien antes de su uso y se almacena a temperatura ambiente.

Metabolismo:

Metabolismo por Citocromo P450 (inductor 3A). Excretado por orina en el 8% (metabolitos glucuronidados).

En pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis se debe dar una dosis adicional de Nevirapina después de la diálisis.

La Nevirapina no puede ser administrada en pacientes con falla hepática moderada o severa.

### Efavirenz (EFV).

Presentación:

Cápsulas x 50 y 200 mg.

Tabletas x 600 mg.

Dosificación:

Aprobado para uso en niñas y niños mayores de 3 meses de edad y mayor o igual a  $\geq 3,5$  Kg de peso. La cápsula puede ser administrada con una pequeña cantidad de alimento o en la fórmula infantil para aquellos pacientes que aún no pueden deglutir las cápsulas.

Peso corporal (Kg)	Dosis diaria	Número de cápsulas
Mayor o igual a $\geq 3,5$ – menor de $< 5$	100 mg	2 cápsulas por 50 mg
5 a menor de $< 7,5$	150 mg	3 cápsulas por 50 mg
7,5 a menor de $< 15$	200 mg	1 cápsula por 200 mg
15 a menor de $< 20$	250 mg	1 cápsula por 200 mg + 1 cápsula por 50 mg.
20 a menor de $< 25$	300 mg	1 cápsula por 200 mg + 2 cápsulas por 50 mg.
25 a menor de $< 32,5$	350 mg	1 cápsula por 200 mg + 3 cápsulas por 50 mg.
32,5 a menor de $< 40$	400 mg	2 cápsulas por 200 mg
40 o más	600 mg	1 tableta de 600 mg o 3 cápsulas por 200 mg.

Fuente: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. (1)

La coformulación con TDF + FTC, no debe ser administrada en menores de 40 Kg de peso debido al exceso de dosis de Efavirenz.

Efectos adversos:

Erupción cutánea.

Síntomas del Sistema Nervioso Central-SNC como mareo, somnolencia, insomnio, sueños anormales, alteraciones en la concentración, psicosis, convulsiones.

Aumento de transaminasas.

Falsos positivos con pruebas para cannabinoides y benzodiazepinas.

Potencialmente teratogénico.

Lipohipertrofia, aunque una relación causal no ha sido establecida y este evento adverso puede ser menos probable que con los inhibidores de proteasa.

Consideraciones especiales:

Administre el Efavirenz con el estómago vacío, preferiblemente a la hora de acostarse a dormir, esto es recomendado particularmente durante las primeras 2 a 4 semanas de terapia con el fin de mejorar la tolerabilidad a los efectos adversos en SNC.

Evite la administración con comidas con alto contenido graso por un potencial aumento en su absorción.

Administre la coformulación con TDF + FTC con el estómago vacío.

Metabolismo:

Metabolismo a través de inducción/inhibición del Citocromo P450 3A4 (más inductor que inhibidor).

Sustrato de Citocromo 3A4 y Citocromo 2B6.

Aunque no hay una recomendación clara en pacientes con falla hepática, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

En coformulación con TDF + FTC, no debe ser utilizado en pacientes con depuración de creatinina menor de <50 ml/min o en pacientes en diálisis.

La variabilidad entre pacientes en la exposición a Efavirenz, puede ser explicada en parte por los polimorfismos en el citocromo P450, es el caso de los metabolizadores lentos quienes presentan un mayor riesgo de toxicidad, en donde la medición de niveles terapéuticos podría tener utilidad en el manejo de las dosis de estos pacientes.

### **Etravirina (ETR).**

Presentación:

Tabletas x 100 mg.

Dosificación:

Neonatos:

No hay una dosis aprobada para neonatos.

Dosis pediátrica:

No está aprobado para uso en niñas y niños menores de 6 años de edad.

Niños experimentados de 6 a 18 años de edad y con peso mayor o igual a  $\geq 16$  Kg de peso:

Peso corporal (Kg)	Dosis cada 12 horas
16 a menor de <20	100 mg
20 a menor de <25	125 mg
25 a menor de <30	150 mg
Mayor o igual a $\geq 30$	200 mg

Fuente: elaboración propia del GDG.

Dosis de 5,2 mg/Kg de peso en estudio de pacientes experimentados con tabletas investigacionales de 25 y 100 mg.

Se esperan resultados de un estudio en pacientes de 2 meses a 6 años de edad.

Efectos adversos:

Nauseas.

Erupción cutánea incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea, síntomas constitucionales y en algunos casos disfunción orgánica incluyendo falla hepática.

Consideraciones especiales:

Administre Etravirina después de los alimentos, ninguno de estos afectará la exposición al medicamento.

El área bajo la curva (AUC) de Etravirina disminuye en un 50% cuando el medicamento es tomado sin alimentos.

Las tabletas de Etravirina son sensibles a la humedad y deben ser conservadas a temperatura ambiente en su frasco original con su desecante.

Los paciente que no puedan deglutir Etravirina, pueden disolver las tabletas en líquidos como se indica a continuación:

Introduzca la(s) tableta(s) en 5 ml de agua aproximadamente o hasta que queden cubiertas por el líquido, revolverlas hasta que se observe una solución lechosa y se debe adicionar agua o jugo de naranja o leche.

No se deben diluir inicialmente en otro líquido diferente al agua.

Se debe evitar el uso de jugo de uvas, bebidas calientes (mayor de  $>40^{\circ}\text{C}$ ) u otras bebidas carbonatadas.

La preparación debe ser bebida inmediatamente y se debe lavar el vaso con otra pequeña cantidad de igual líquido como agua, jugo de naranja o leche por varias veces y beber completamente para asegurar que la dosis entera haya sido ingerida.

No es necesario ajustar la dosis en paciente con falla hepática leve a moderada. No hay información para casos de falla hepática severa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal.

Metabolismo:

La Etravirina es un inductor del subsistema de la Citocromo P450 3A4 e inhibidor del subsistema 2C9 y de la P-glicoproteína P.

La Etravirina se asocia con múltiples interacciones con otros medicamentos antirretrovirales:

Se deben consultar los perfiles de los medicamentos a usar por posibles interacciones con la Etravirina.

No se debe usar junto a Tipranavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Atazanavir/Ritonavir o a un inhibidor de proteasa no potenciado con Ritonavir.

No se debe administrar con otro inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (Nevirapina, Efavirenz o Rilpivirina).

No se recomienda el ajuste dosis cuando se toma en combinación con Raltegravir.

### **Rilpivirina (RPV).**

Presentación:

Tabletas x 25 mg.

Coformulación:

RPV + TDF + FTC: tableta x 25/300/200 mg.

Dosificación

Neonatos:

No aprobado para uso en neonatos.

Dosis pediátrica:

No está aprobado para uso en niñas y niños. Se esperan resultados de un estudio en adolescentes naïve de 12 a 18 años de edad.

Dosis en adolescentes y mayores de 18 años de edad/Adultos:

25 mg en dosis única diaria.

Efectos adversos:

Depresión, cambios en el estado de ánimo.

Insomnio.

Cefalea.

Erupción cutánea.

Consideraciones especiales:

Indicar al paciente que se debe de tomar Rilpivirina con una comida de al menos 500 calorías.

No usar Rilpivirina con otro inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa.

No usar Rilpivirina con inhibidores de la bomba de protones.

No usar con otros medicamentos que tengan riesgo conocido de inducir Síndrome QT largo o Torsade de pointes (arritmia consistente en taquicardia ventricular polimorfa que puede llevar a fibrilación ventricular).

Usar con precaución en pacientes con carga viral de ARN VIH mayor de >100.000 copias/ml por el aumentado riesgo de falla virológica.

Metabolismo:

Sustrato del Citocromo P 450 3A.

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con falla hepática leve a moderada.

No se necesita ajusta la dosis en pacientes con falla renal leve a moderada.

Se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad renal severa o terminal y se debe monitorizar estrechamente al paciente de sus efectos adversos por el aumento de las concentraciones en este tipo de pacientes.

### 3. INHIBIDORES DE PROTEASA

#### **Ritonavir (r).**

Presentación:

Solución oral: 80 mg/ml.

Cápsulas x 100 mg.

Tabletas x 100 mg.

Dosificación:

El Ritonavir se utiliza hoy en día como un potenciador farmacocinético de otro inhibidor de proteasa en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos. La dosis de Ritonavir recomendada varía según el medicamento que acompaña. No se usa como único inhibidor de proteasa.

Efectos adversos:

Intolerancia gastrointestinal, náuseas, vómito, diarrea.

Parestesias (peribucal y en extremidades).

Hiperlipidemia, en especial hipertrigliceridemia.

Hepatitis.

Astenia.

Alteraciones en el gusto.

Hiperglicemia.

Distribución anormal de la grasa corporal.

Posible incremento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia.

Necrosis epidermoide tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson.

Consideraciones especiales:

Administrar el Ritonavir con alimentos con el fin de aumentar su absorción y disminuir los efectos adversos gastrointestinales.

Si se prescribe con DDI, se debe administrar con 2 horas de espaciamiento.

Refrigere las cápsulas de Ritonavir si no van a ser utilizadas en 30 días o no pueden ser almacenadas a temperatura menor de 25°C. El calor no desestabiliza el Ritonavir.

No es necesario refrigerar la solución oral. Se almacena a temperatura ambiente y debe ser agitado antes de usar.

La solución oral tiene una vida útil limitada, menor de 6 meses.

Los pacientes con náuseas persistentes o significativas con la toma de la cápsula, se pueden cambiar a la tableta, la cual es más pequeña y fácil de tragar.

### **Lopinavir/Ritonavir (LPV/r).**

#### Presentación:

Solución oral: 400/100 mg/5 ml.

Tabletas x 100/25 y 200/50 mg.

#### Dosificación:

##### Neonatos:

No está aprobado su uso en neonatos antes de una edad post menstrual de 42 o semanas y una edad pos natal de al menos de 14 días de vida.

##### Dosis pediátrica:

Mayores de 14 días de vida a 12 meses de edad

300/75 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por dosis cada 12 horas. No se recomienda la dosis una vez.

La dosificación de 300/75 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal en niñas y niños menores de 12 meses de edad se asocia con una baja exposición a Lopinavir comparada con los niveles terapéuticos en adultos. Se recomienda ajustar la dosis frecuentemente según el crecimiento del paciente.

Mayores de 12 meses a 18 años de edad:

300/75 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por dosis cada 12 horas es la recomendada especialmente para pacientes experimentados en el tratamiento o cuando se sospecha una sensibilidad disminuida por historia clínica o pruebas de resistencia.

230/57,5 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por dosis cada 12 horas se recomienda en pacientes naïve mayores de 1 año de edad. Para los pacientes quienes ya vienen recibiendo Lopinavir/Ritonavir, no se recomienda la reducción de la dosis a los 12 meses de edad, se ajustará la dosis según su crecimiento.

Dosificación de tabletas pediátricas de LPV/r x 100/25 mg para niñas, niños y adolescentes.

	Número de tabletas LPV/r x 100/25 mg cada 12 horas	
Dosis usada	300/75 mg/m <sup>2</sup>	230/57,5 mg/m <sup>2</sup>
Peso corporal (Kg)		
15 a menor de <20	2	2
Mayor de >20 a 25	3	2
Mayor de >25 a 30	3	3
Mayor de >30 a 35	4	3
Mayor de >35 a 45	4	4
Mayor de >45	4 ó 5	4

Fuente: elaboración propia del GDG.

Se aclara que 4 tabletas de LPV/r x 100/25 mg pueden ser sustituidas por 2 tabletas de 200/50 mg teniendo en cuenta que estas últimas son más grandes y difíciles de ingerir.

Para pacientes con más de 45 Kg y que reciben NVP, EFV, FPV o NFV concomitantemente, la dosis aprobada es de 500/125 mg cada 12 horas, obteniéndose con dos tabletas de 200/25 mg junto a una de 100/25 mg de LPV/r. Es necesario ajustar la dosis de LPV/r debido a la inducción de su metabolismo por los primeros medicamentos y su consecuente reducción en la concentración plasmática.

Efectos adversos:

Intolerancia gastrointestinal, náuseas, vómito, diarrea, alteraciones en el gusto.

Astenia.

Hiperlipidemia, especialmente hipertrigliceridemia.

Elevación de transaminasas.

Hiperglicemia.

Distribución anormal de la grasa corporal.

Posible aumento de sangrado en paciente con hemofilia.

Prolongación del intervalo PR, QT y Torsade de pointes (arritmia consistente en taquicardia ventricular polimorfa que puede llevar a fibrilación ventricular).

El riesgo de toxicidad cardíaca potencialmente mortal es mayor en niños prematuros.

Consideraciones especiales:

Las tabletas de Lopinavir/Ritonavir pueden ser administradas con o sin alimentos. La administración con o después de los alimentos puede mejorar la intolerancia gastrointestinal.

Las tabletas deben ser ingeridas enteras, no se deben partir o triturar.

La suspensión oral de Lopinavir/Ritonavir debe ser administrada con alimentos grasos preferiblemente que aumentarían su absorción.

La escasa palatabilidad de la suspensión oral es difícil de enmascarar con saborizantes o alimentos.

La suspensión oral puede ser almacenada a temperatura ambiente si se usa en un periodo de 2 meses. Si se almacena refrigerada, puede permanecer estable hasta su fecha de caducidad.

No se recomienda la dosis única diaria de Lopinavir/Ritonavir en niños y menores de 18 años de edad debido a la alta variabilidad en su metabolismo.

Metabolismo:

Inhibidor y sustrato del Citocromo P450 – subsistema 3A4.

El metabolismo primario del Lopinavir/Ritonavir es a nivel hepático por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas. No se tiene establecida una dosificación en pacientes con falla hepática.

En la coformulación de Lopinavir/Ritonavir, el Ritonavir actúa como un potenciador farmacocinético al inhibir el metabolismo del Lopinavir y aumentar sus concentraciones en plasma. El Ritonavir no actúa como un antirretroviral.

### **Atazanavir (ATV).**

Presentación:

Cápsulas 200 y 300 mg.

Dosificación:

Neonatos:

No está aprobado su uso en neonatos. No se debe administrar a este grupo de pacientes por los riesgos asociados a la hiperbilirrubinemia.

Dosis pediátrica:

No hay datos suficientes para recomendar su uso en menores de 6 años de edad.

Dosificación para niñas y niños entre 6 y 18 años de edad:

Peso corporal (Kg)	Dosis cada 12 horas
15 a menor de <20	ATV 150 mg + 100 mg RTV una vez al día
20 a menor de <32	ATV 200 mg + 100 mg RTV una vez al día
32 a menor de <40	ATV 250 mg + 100 mg RTV una vez al día
Mayor o igual a ≥40	ATV 300 mg + 100 mg RTV una vez al día

Fuente: elaboración propia del GDG

No se cuenta con aprobación para uso de Atazanavir sin Ritonavir en menores de 13 años de edad. Si se utiliza en adolescentes Atazanavir sin potenciar con Ritonavir, se deben usar dosis más altas de Atazanavir con el fin de alcanzar concentraciones terapéuticas indicadas.

Cuando se hace uso en conjunto con TDF, la dosis de Atazanavir debe ir potenciada con Ritonavir, debido a la disminución de la exposición a Atazanavir inducida por el TDF.

Efectos adversos:

Hiperbilirrubinemia indirecta.

Prolongación del intervalo PR, bloqueo atrioventricular de primer grado sintomático en algunos pacientes.

Hiperglicemia.

Distribución anormal de la grasa corporal.

Posible incremento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia.

Nefrolitiasis.

Erupción cutánea.

Aumento de transaminasas.

Hiperlipidemia asociada con el uso de Ritonavir.

Consideraciones especiales:

Administre el Atazanavir con alimentos para mejorar su absorción.

Usar con precaución en pacientes con trastornos del sistema de conducción cardíaco o que tomen otros medicamentos que prolonguen el intervalo PR (calcio antagonista, betabloqueadores, digoxina o verapamilo).

La absorción del Atazanavir es mejor con un bajo pH gástrico. Si se administra con medicamentos inhibidores de la bomba de protones, se espera que sus concentraciones plasmáticas sean menores y se comprometa su efecto terapéutico. Si el paciente naïve tiene terapia con inhibidores de bomba de protones, no debe excederse una dosis mayor equivalente a 20 mg de omeprazol, el cual deberá ser tomado 12 horas antes de la toma de Atazanavir/Ritonavir. La coadministración de inhibidores de la bomba de protones con Atazanavir no es recomendada para pacientes experimentados en antirretrovirales.

Los pacientes con coinfección por Virus de Hepatitis B o C o pacientes con marcada elevación de transaminasas antes del inicio del tratamiento pueden presentar un mayor riesgo de posteriores elevaciones de transaminasas o descompensación hepática.

**Metabolismo:**

Atazanavir es un sustrato e inhibidor de la Citocromo P450 subsistema 3A4 e inhibidor del subsistema 1A2, 2C9 y UGT1A1.

Atazanavir debe ser utilizado con precaución en pacientes con falla hepática leve a moderada. Se deben consultar la recomendación de manufactura para la dosificación en pacientes con falla hepática moderada. No debe ser utilizado en pacientes con falla hepática severa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con falla renal, sin embargo el Atazanavir no debe ser administrado a pacientes experimentados en antirretrovirales con enfermedad renal terminal en hemodiálisis.

**Fosamprenavir (FPV).**

**Presentación:**

Tabletas x 700 mg.

**Dosificación:**

**Neonatos:**

No se encuentra aprobado para uso en neonatos.

**Dosis pediátrica (mayor de >6 meses de vida a 18 años de edad):**

No está disponible una presentación en suspensión oral en el país. Aunque existe aprobación para su uso en menores naïve de al menos 4 semanas de vida y en experimentados en antirretrovirales de al menos 6 meses de vida potenciado con Ritonavir, no se recomienda su uso en menores de 6 meses de vida por los bajos niveles de exposición al medicamento. Su uso sin potenciar con Ritonavir, está aprobado para niños naïve de 2 a 5 años de edad, pero no se recomienda su uso por bajos niveles de exposición al medicamento.

La dosificación de Fosamprenavir de 700 mg + 100 mg de Ritonavir, puede ser administrada a pacientes con un peso mayor o igual a  $\geq 39$  Kg. La tableta de RTV se puede usar a partir de 33 Kg de peso.

No se recomienda la dosis única diaria en cualquier paciente pediátrico.

Efectos adversos:

Diarrea, náuseas, vómito.

El Fosamprenavir tiene un componente de sulfonamida, por lo que se ha reportado erupción cutánea, eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson.

Cefalea.

Hiperlipidemia, hipertrigliceridemia.

Nefrolitiasis.

Elevación de transaminasas.

Distribución anormal de grasa corporal.

Posible incrementos de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia.

Consideraciones especiales:

Las tabletas de Fosampranavir con Ritonavir deben ser tomadas con alimentos.

Los pacientes quienes toman antiácidos o solución buffer de DDI, deben tomar el Fosamprenavir al menos 1 hora antes o después de la toma del antiácido o del DDI.

Debido a su componente de sulfonamida, el potencial de reacción cruzada entre Fosamprenavir y otro medicamento de tipo sulfonamida es desconocido. Se recomienda usar con precaución en pacientes con alergia a las sulfonamidas.

Metabolismo:

La prodroga Fosamprenavir, es rápida y completamente hidrolizada a Amprenavir por fosfatasas celulares del intestino durante su absorción.

El Amprenavir es un inhibidor, inductor y sustrato del subsistema 3A4 del Citocromo P450.

Se requiere un ajuste de dosis en pacientes con enfermedad hepática, se debe consultar el inserto de prescripción del medicamento.

**Darunavir (DRV).**

Presentación:

Tabletas x 150, 400 y 600 mg.

Dosificación:

Neonatos:

No está aprobado su uso en pacientes neonatos.

Dosis pediátrica:

No utilizar Darunavir en menores de 3 años de edad debido a efectos relacionados como convulsiones y muerte en roedores asociadas con inmadurez de la barrera hematoencefálica y de los sistemas metabólicos hepáticos.

Dosis para niñas, niños y adolescentes de 3 a 18 años de edad y peso mayor o igual a  $\geq 10$  Kg.

Peso corporal (Kg)	Dosis cada 12 horas
15 a menor de <30	DRV 375 mg + RTV 50 mg cada 12 horas
30 a menor de <40	DRV 450 mg + RTV 60 mg cada 12 horas
Mayor o igual a $\geq 40$	DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas

Fuente: elaboración propia del GDG.

La dosificación de RTV se da en solución oral de 80 mg/ml.

No se recomienda el uso de dosis una vez al día en menores de 12 años de edad o en cualquier paciente menor de 18 años de edad que sea experimentado en anti-retrovirales. La dosis de DRV/r de 800/100 mg una vez al día puede ser utilizada en pacientes naïve con un peso mayor de 40 Kg, aunque no está aprobada por FDA para este grupo de pacientes.

Efectos adversos:

Erupción cutánea, incluyendo eritema multiforma, Síndrome de Stevens-Johnson.

Hepatotoxicidad.

Náuseas, diarrea.

Cefalea.

Posible incremento de episodios de sangrado en pacientes hemofílicos.

Hiperlipidemia, elevación de transaminasas, hiperglicemia.

Distribución anormal de grasa corporal.

Consideraciones especiales:

Darunavir debe ser administrado con alimentos. La exposición al medicamento no se altera con el contenido calórico o de grasas del alimento.

Darunavir contiene un componente de sulfonamida. El potencial de reacción cruzada entre Darunavir y otro medicamento de tipo sulfonamida es desconocido. Se recomienda usar con precaución en pacientes con alergia a las sulfonamidas.

La dosificación pediátrica requiere la administración de varias tabletas o fracciones para alcanzar la dosis recomendada de 375 mg o 450 mg dependiendo del peso del paciente. Se debe instruir adecuadamente al cuidador sobre su administración.

Se deben almacenar las tabletas a temperatura ambiente.

No utilice la dosis única diaria en menores de 12 años de edad, en adolescentes de 12 a 18 años con falla terapéutica previa o en mayores de 18 años de edad con mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir.

Metabolismo:

Darunavir es un inductor y sustrato del Citocromo P450 subsistema 3A4.

El Darunavir es metabolizado inicialmente a nivel hepático. Se desconocen las dosis en adultos con enfermedad hepática. No se recomienda su uso en pacientes con falla hepática severa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina entre 30 a 60 ml/min. No existen datos de farmacocinética en pacientes con enfermedad renal severa o terminal.

**Nelfinavir (NFV).**

Presentación:

Tabletas x 250 mg.

Dosificación:

Neonatos:

No se debe usar Nelfinavir en menores de 2 años de edad.

Dosis pediátrica:

Paciente de 2 a 13 años de edad: 45 – 55 mg/Kg cada 12 horas.

Adolescentes:

1.250 mg cada 12 horas. Algunos pacientes adolescentes podrían requerir dosis más altas, se recomienda hacer uso de niveles terapéuticos en plasma para monitorizar la dosificación.

Efectos adversos:

Diarrea.

Hiperlipidemia.

Hiperglicemia.

Distribución anormal de grasa corporal.

Posible incrementos de episodios de sangrado en pacientes como hemofilia.

Elevación de transaminasas.

Consideraciones especiales:

No requiere RTV como potenciador.

Administre Nelfinavir con alimentos o una comida ligera.

Si se coadministra con DDI, se debe dar el Nelfinavir 2 horas antes o 1 hora después de DDI.

Los pacientes quienes no pueden deglutir las tabletas de Nelfinavir, las pueden diluir en una pequeña cantidad de agua y tomarla inmediatamente, se debe enjuagar el vaso con otro poco de agua y beber para asegurar la dosis completa. Las tabletas pueden ser trituradas o administradas con otros alimentos no ácidos.

Metabolismo:

Nelfinavir es sustrato del Citocromo P450 subsistemas 3A4 y 2C19.

Metabolizado al producto activo M8.

Inhibidor del subsistema 3A4.

### **Saquinavir (SQV).**

Presentación:

Tableta x 500 mg.

Dosificación:

Neonatos:

No está aprobado para uso en neonatos.

Dosis pediátrica:

No está aprobado para uso en niños.

Adolescentes:

Mayores de 16 años de edad, 1000 mg + RTV 100 mg cada 12 horas.

Efectos adversos:

Intolerancia gastrointestinal, náuseas y diarrea.

Cefalea.

Elevación de transaminasas.

Hiperlipidemia.

Hiperglicemia.

Distribución anormal de grasa corporal.

Posible aumento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia.

Prolongación del intervalo PR.

Prolongación del intervalo QT Torsade de pointes (arritmia consistente en taquicardia ventricular polimorfa que puede llevar a fibrilación ventricular), han sido reportados.

Consideraciones especiales:

Administre hasta 2 horas después de una comida completa.

La exposición solar puede causar reacciones de fotosensibilidad, se recomienda que el paciente haga uso de bloqueador solar o ropa protectora.

Se recomienda un electrocardiograma previo a su uso y no debe ser administrado en pacientes con un intervalo QT prolongado.

Metabolismo:

El Saquinavir es un sustrato e inhibidor del Citocromo P450 subsistema 3A4. Se metaboliza a nivel hepático en un 90%.

Use con precaución en pacientes con falla hepática.

### **Tipranavir (TPV).**

Presentación:

Solución oral: 100 mg/ml.

Cápsulas: 250 mg.

Dosificación:

Dosis pediátrica:

No está aprobado para uso en menores de 2 años de edad.

Pacientes de 2 a 18 años de edad experimentados en antirretrovirales.

Dosis por superficie de área corporal:

TPV 375 mg/m<sup>2</sup> + RTV 150 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas.

Dosis por peso corporal:

TPV 14 mg/Kg + RTV 6 mg/Kg cada 12 horas.

Dosis máxima:

TPV 500 mg/m<sup>2</sup> + RTV 200 mg cada 12 horas.

Efectos adversos:

Se han reportado raros casos de hemorragia intracraneal fatal y no fatal.

Erupción cutánea.

Náuseas, vómito, diarrea.

Hepatotoxicidad.

Hiperlipidemia.

Distribución anormal de la grasa corporal.

Posible aumento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia.

Consideraciones especiales:

Administrar medicamentos con alimentos.

La solución oral contiene 116 U/I de Vitamina E/ml, por lo que no se aconseja hacer uso de suplementos que contengan Vitamina E.

Tipranavir posee un componente sulfonamida. Debe ser usada en pacientes con alergia a las sulfonamidas.

Almacenar a temperatura ambiente la solución oral y debe ser consumida en 60 días.

Las cápsulas se guardan en refrigeración mientras se abren y una vez abiertas se pueden mantener en temperatura ambiente y se consumen en 60 días.

Usar con precaución en pacientes con alto riesgo de sangrado traumático, cirugía u otra condición médica o en aquellos que tomen medicamentos que puedan incrementar el riesgo de sangrado como agentes antiplaquetarios, anticoagulantes o altas dosis de vitamina E.

El Tipranavir está contraindicado en pacientes con falla hepática moderada o severa.

Metabolismo:

Es inductor y sustrato del Citocromo P450 subsistema 3A4.

No se requiere ajuste de dosis con insuficiencia renal ni con falla hepática leve.

#### 4. INHIBIDORES DE INTEGRASA

##### **Raltegravir (RAL)**

Presentación:

Tabletas recubiertas x 400 mg.

Tabletas masticables x 25 y 100 mg.

Dosificación:

Neonatos:

No está aprobado su uso en neonatos.

Dosis pediátrica:

Niños de 2 a 12 años de edad

Menor de 25 Kg: tableta masticable cada 12 horas, máximo 300 mg por dosis.

Mayor o igual a 25 Kg: tableta recubierta de 400 mg cada 12 horas o tabletas masticables.

Dosificación para niñas y niños de 2 a 12 años de edad.

Peso corporal (Kg)	Dosis cada 12 horas	Número de tabletas masticables
10 a menor de <14	75 mg	3 cápsulas por 25 mg.
14 a menor de <20	100 mg	1 tableta por 100 mg.
20 a menor de <28	150 mg	1,5 tabletas por 100 mg.
28 a menor de <40	200 mg	2 tabletas por 100 mg
Mayor o igual a $\geq$ 40	300 mg	3 tabletas por 100 mg.

Fuente: elaboración propia del GDG.

Adolescentes:

Pacientes mayores o iguales  $\geq$ 12 años de edad: tableta recubierta por 400 mg cada 12 horas.

Efectos adversos:

Erupción cutánea, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de hipersensibilidad y necrosis epidermoide tóxica.

Náuseas, diarrea.

Cefalea.

Fiebre.

Elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK), debilidad muscular y rabdomiolisis.

Consideraciones especiales:

Puede ser administrado con o sin alimentos.

Las tabletas masticables pueden ser masticadas o tragadas enteras.

Las tabletas recubiertas y las tabletas masticables no son intercambiables. Las tabletas masticables tienen mejor biodisponibilidad.

Las tabletas masticables deben ser guardadas en su empaque original con su desecante para protegerlas de la humedad.

**Metabolismo:**

Se metaboliza por glucuronidación a través de la UGT1A1.

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con falla hepática leve o moderada.

No se dispone de una dosis recomendada en pacientes con falla hepática severa.

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con falla renal.

**Dolutegravir (DTG).**

**Presentación:**

Tableta x 50 mg.

**Dosificación:**

No está aprobado su uso en niñas y niños menores de 12 años.

Pacientes mayores a 12 años de edad y peso mayor o igual a  $\geq 40$  Kg:

Condición	Dosis
Naïve o paciente experimentado en antirretrovirales pero naïve en inhibidores de integrasa.	50 mg cada 24 horas.
Si se acompaña de EFV, FPV/r, TPV/r o Rifampicina.	50 mg cada 12 horas.
Experimentados en inhibidores de integrasa con mutaciones de resistencia o sospecha clínica de resistencia.	50 mg cada 12 horas.

*Fuente: elaboración propia del GDG.*

**Efectos adversos:**

Insomnio.

Cefalea.

Reacción de hipersensibilidad.

Distribución anormal de grasa corporal.

**Consideraciones especiales:**

Puede ser administrado con o sin alimentos.

Reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea y algunas veces con disfunción orgánica, incluyendo daño hepático.

Pacientes con coinfección por Hepatitis B o C están en mayor riesgo de presentar elevación de transaminasas con Dolugravir, por lo que se recomienda un tamizaje previo y monitorizar las pruebas de función hepática en los pacientes coinfectados.

Metabolismo:

Metabolizado por el sistema UGT1A1 con alguna contribución del Citocromo P450.

La coadministración con ETR redujo las concentraciones de Dolutegravir, pero el efecto de la ETR fue mitigado con la coadministración de LPV/r o DRV/r.

### **Elvitegravir (EVG).**

Presentación:

Solo disponible en coformulación:

Elvitegravir + Cobicitast (COBI) + Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) + Emcitrabine (FTC): tableta x 150/150/300/200 mg.

Dosificación:

Dosis pediátrica:

No está aprobado para su uso en población infantil.

Mayores de 18 años de edad:

Tratamiento de pacientes naïve: 1 tableta al día.

Efectos adversos:

Diarrea, náuseas, flatulencia.

Insuficiencia renal.

El Cobicistat altera la secreción tubular de creatinina y por lo tanto puede disminuir los estimados de la tasa de filtración glomerular sin un verdadero cambio en la filtración glomerular.

Disminución de la densidad ósea mineral.

Consideraciones especiales:

Administrar con alimentos.

Monitorizar la depuración de creatinina, glucosuria y proteinuria. En pacientes con riesgo de falla renal se debe monitorizar el fósforo sérico. Los pacientes con un incremento mayor de  $>0,4$  mg/dL en la creatinina, deben ser seguidos estrechamente por seguridad renal.

Tamice a los pacientes para infección por Virus de Hepatitis B antes del inicio de TDF o FTC. Se pueden observar exacerbaciones agudas severas después de interrumpir el TDF o FTC, por lo que se aconseja monitorizar las pruebas de función hepática por algunos meses posteriores a la suspensión de estos medicamentos.

No se recomienda para uso junto a otros medicamentos antirretrovirales.

Metabolismo:

Elvitegravir se metaboliza por el Citocromo P450 subsistema 3A4 y es modesto inductor del subsistema 2C9. El Cobicistat es un inductor del subsistema 3A4 y débil inhibidor del 2D6, adicionalmente inhibe PgP y los transportadores dependientes de ATP. Por lo anterior es posible un amplio potencial de interacciones.

EVG + COBI + TDF + FTC no debe ser iniciado en pacientes con depuración de creatinina menor de  $<70$  ml/min y debe ser interrumpido en pacientes con depuración de creatinina menor de  $<50$  ml/min.

EVG + COBI + TDF + FTC no debe ser usado en pacientes con falla hepática severa.

## 5 INHIBIDORES DE FUSIÓN Y CORRECEPTOR R5

### **Enfuvirtide (ENF).**

Presentación:

Vial de 108 mg. La preparación con 1,1 ml de agua estéril inyectará 90 mg de Enfuvirtide.

Dosificación:

Dosis pediátrica y en adolescentes:

No se encuentra aprobado para uso en menores de 6 años de edad.

Niñas y niños mayores o iguales a  $\geq 6$  años de edad: 2 mg/Kg (Máximo 90 mg en 1 ml) cada 12 horas vía subcutánea en miembros superiores, cara anterior del muslo o abdomen.

Adolescentes: 90 mg, 1 ml cada 12 horas vía subcutánea en miembros superiores, cara anterior del muslo o abdomen.

Efectos adversos:

Reacciones locales en el sitio de inyección.

Mayor tasa de neumonía bacteriana (asociación no es clara).

Reacción de hipersensibilidad, incluye erupción cutánea, fiebre, náuseas, vómito, escalofríos, temblores, hipotensión o elevación de transaminasas. No se recomienda su reintroducción.

Consideraciones especiales:

Se debe instruir al paciente o al cuidador en la correcta preparación del medicamento y su administración subcutánea.

Una vez preparado correctamente, se debe inyectar inmediatamente o guarda refrigerado hasta por 24 horas.

Enfuvirtide debe ser aplicado por vía subcutánea, la severidad de las reacciones se disminuye si no se aplica vía intramuscular.

No aplicar en el mismo sitio, alternar las opciones anatómicas de aplicación. No aplicar sobre tejido lesionado por cualquier causa.

Se debe instruir en el reconocimiento de síntomas o signos de infección local, celulitis o reacciones de hipersensibilidad.

Para minimizar las reacciones locales aplique hielo o calor después de la aplicación o masajee el sitio de aplicación.

No usar otros dispositivos distintos a los provistos para la administración del Enfuvirtide.

Metabolismo:

Se metaboliza por catabolismo a sus aminoácidos constituyentes.

**Maraviroc (MVC).**

Presentación:

Tabletas por 150 y 300 mg.

Dosificación:

Neonatos:

Condición	Dosis
Administrado con potentes inhibidores del citocromo como inhibidores de proteasa, excepto TPV/r.	150 mg cada 12 horas.
Administrado con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, ENF, TPV/r, NVP, RAL y otros que no son potentes inductores o inhibidores.	300 mg cada 12 horas.
Administrado con un potente inductor del citocromo como EFV o ETR.	600 mg cada 12 horas.

Fuente: elaboración propia del GDG.

No está aprobado para su uso en pacientes neonatos.

Dosis pediátrica:

No está aprobado para uso en pacientes menores de 16 años de edad. Se esperan resultados de dosificación pediátrica.

Dosis adolescentes/adultos:

Efectos adversos:

Dolor abdominal.

Tos.

Mareo.

Síntomas músculo-esqueléticos.

Fiebre.

Erupción cutánea.

Infecciones del tracto respiratorio superior.

Hepatotoxicidad.

Hipotensión ortostática.

Consideraciones especiales:

Se debe realizar una prueba de tropismo de correceptores del VIH antes del inicio de Maraviroc para excluir la presencia de virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto.

No usar en casos de virus con tropismo CXCR4 ni tropismo dual/mixto.

Maraviroc se puede administrar con o sin alimentos.

Instruya al paciente en el reconocimiento de reacciones de hipersensibilidad o hepatitis.

Use con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

Metabolismo:

Maraviroc es sustrato de la Citocromo P450 subsistema 3A4.

Debido a que es metabolizado en el hígado, los pacientes con alteraciones hepáticas pueden tener concentraciones más altas del medicamento. Administre con precaución en este tipo de pacientes.

No use Maraviroc en pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min quienes reciben un potente inhibidor o inductor del subsistema 3A4.

Consulte el inserto de formulación para pacientes renales

## Presentaciones de medicamentos antirretrovirales disponibles para la atención de pacientes VIH/Sida pediátricos en el país

A continuación se detalla la disponibilidad de las presentaciones de medicamentos antirretrovirales para la atención de pacientes VIH/Sida pediátricos en el país.

### Zidovudina (AZT).

Presentaciones:

Suspensión 10 mg/ml. Disponible.

Tabletas x 100 mg. Disponible.

Tabletas x 300 mg. Disponible.

Ampollas 10mg/ml. Disponible.

Coformulaciones:

AZT + Lamivudina (3TC): tabletas x 300/150 mg. Disponible.

AZT + 3TC + Abacavir(ABC): tabletas x 300/150/300 mg. Disponible.

### Lamivudina (3TC)

Presentaciones:

Solución oral 10 mg/ml. Disponible.

Tabletas x 150 mg. Disponible

Coformulaciones:

3TC + Zidovudina (AZT): tabletas x 150/300 mg. Disponible.

3TC + Abacavir (ABC): tabletas x 300/600 mg. Disponible.

3TC + Abacavir(ABC) + Zidovudina (AZT): tabletas x 150/300/300 mg. Disponible.

### Abacavir (ABC)

Presentaciones:

Solución oral 20 mg/ml. Disponible.

Tabletas x 300 mg. Disponible.

### **Didanosina (DDI)**

Presentaciones:

Cápsulas x 200. No Disponible.

Cápsulas x 250. Disponible.

Tabletas x 400 mg. Disponible.

Solución oral para reconstituir: 10mg/ml. No Disponible.

### **Tenofovir (TDF)**

Presentaciones:

Polvo de administración oral: 40 mg por 1 g de polvo oral. No Disponible.

Tabletas x 300 mg. Disponible.

Coformulaciones:

TDF + Emtricitabina (FTC): tableta x 300/200 mg. Disponible.

TDF + Emtricitabina + Efavirenz: tableta x 300/200/600 mg. No Disponible.

TDF + Emtricitabina + Rilpivirina: tableta x 300/200/25 mg. No Disponible.

TDF + Emtricitabina + Elvitegravir + Cobicistat: tableta x 300/200/150/150 mg.

No Disponible.

### **Emtricitabina (FTC)**

Presentaciones:

Solución oral: 10 mg/ml. No Disponible.

Cápsulas x 200 mg. No Disponible.

Coformulaciones:

Tenofovir + FTC: tableta x 300/200 mg. Disponible.

### **Nevirapina (NVP)**

Presentaciones:

Suspensión 10 mg/ml. Disponible.

Tabletas x 200 mg. Disponible.

### **Efavirenz (EFV)**

Presentación:

Cápsulas x 50. No Disponible.

Cápsulas x 200 mg. Disponible.

Tabletas x 600 mg. Disponible.

### **Etravirina (ETV)**

Presentación:

Tabletas x 100 mg. Disponible.

### **Rilpivirina (RPV)**

Presentación:

Tabletas x 25 mg. No Disponible.

### **Ritonavir (r).**

Presentación:

Solución oral: 80 mg/ml. Disponible.

Cápsulas x 100 mg. Disponible.

Tabletas x 100 mg. Disponible.

### **Lopinavir/Ritonavir (LPV/r).**

Presentación:

Solución oral: 400/100 mg/5 ml. Disponible.

Tabletas Pediátricas x 100/25 mg. Disponible.

Tabletas x 200/50 mg. Disponible.

### **Atazanavir (ATV).**

Presentación:

Cápsulas x 200 mg. Disponible.

Cápsulas x 300 mg. Disponible.

### **Fosamprenavir (FPV).**

Presentación:

Tabletas x 700 mg. Disponible.

### **Darunavir (DRV).**

Presentación:

Suspensión 100 mg/cc.

No Disponible.

Tabletas x 150 mg. Disponible.

Tabletas x 400. Disponible.

Tabletas x 600 mg. Disponible.

### **Nelfinavir (NFV).**

Presentación:

Tabletas x 250 mg. No Disponible.

### **Saquinavir (SQV).**

Presentación:

Tableta x 500 mg. Disponible.

### **Tipranavir (TPV).**

Presentación:

Solución oral: 100 mg/ml. No Disponible.

Cápsulas: 250 mg. No Disponible.

### **Raltegravir (RAL).**

Presentación:

Tabletas recubiertas x 400 mg. Disponible.

Tabletas masticables x 25 mg. Disponible.

Tabletas x 100 mg. Disponible.

**Dolutegravir (DTG).**

Presentación:

Tableta x 50 mg. No Disponible.

**Elvitegravir (EVG).**

Presentación:

Solo disponible en coformulación:

Elvitegravir + COBI + TDF + FTC: tableta x 150/150/300/200 mg. No Disponible.

**Enfuvirtide (ENF).**

Presentación:

Vial de 108 mg. La preparación con 1,1 ml de agua estéril inyectará 90 mg de Enfuvirtide. Disponible.

**Maraviroc (MVC).**

Presentación:

Tabletas x 150 mg. Disponible.

Tabletas x 300 mg. Disponible.

## Referencias

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management in Pediatric HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, November 1, 2012. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
2. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.

### Anexo 11. Acciones para favorecer la adherencia al tratamiento antirretroviral

La adherencia al tratamiento se ha convertido es un eje fundamental a evaluar en el abordaje de la niña, niño o adolescente con VIH (1)(2)(3)(4)(5). Se entiende por adherencia la ejecución de comportamientos tanto por parte del menor como del adulto que lo tiene bajo su cuidado, y en el contexto de la infección VIH/Sida estos comportamientos son:

Toma de medicamentos según instrucciones medicas bajo los acuerdos y participación activa del paciente con el personal de salud.

Realización de exámenes.

Realización de conductas de autocuidado y el control de estados emocionales

Todo lo anterior desde un concepto de voluntad y papel activo del paciente, con el objetivo de lograr resultados preventivos o terapéuticos deseados que mejoren la calidad de vida. Al ser la adherencia un conjunto de comportamientos, se considera un proceso dinámico, que puede presentar variaciones desde el momento que el paciente inicia su tratamiento antirretroviral (6)(7)(8). La falta de adherencia al tratamiento genera gravedad de la enfermedad, disminuye la calidad de vida, aumenta la probabilidad de hospitalizaciones y por ende mayores costos para el sistema de salud.

### Factores relacionados con la adherencia al tratamiento en niñas y niños con VIH

En los niños se ha encontrado que existen numerosas variables que favorecen o no la adherencia al tratamiento las cuales deben ser consideradas:

Cuadro 1. Factores sociodemográficos y sugerencias en la intervención

FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS		
FACTORES SOCIALES		SUGERENCIAS EN LA INTERVENCION
<p>La población diagnosticada con VIH muchas veces se ve enfrentada a múltiples problemas de carácter social como lo son la pobreza, cambios de vivienda, acontecimientos estresantes que disminuyen la adherencia (28)(16). Igualmente la escolaridad baja y nivel de ingresos familiares inestables influyen directa o indirectamente (9–17)</p>		<p>Las variables contextuales en ocasiones son difíciles de modificar, sin embargo se requiere contribuir con alianzas estratégicas para mejorar las condiciones de vida de los pacientes, si es posible se sugiere realizar intervenciones por trabajo social para facilitar y orientar en dichas dificultades.</p>
EDAD		
<p>Prees- cola- res 3 a 4 años de edad</p>	<p>Durante esta etapa la adherencia está asociada al rol que ejerza el cuidador o familiar, ya que en este momento el menor no está en las condiciones cognitivas para comprender ampliamente su diagnóstico por tanto desconoce las razones para tomar sus medicamentos. En ocasiones el menor puede rechazar el sabor de los medicamentos por lo cual la actitud del cuidador primario es fundamental.(6,14–23)</p>	<p>Es importante lograr en esta etapa fortalecer la intervención con los padres, sus creencias, su postura frente a la enfermedad y si es el caso la adherencia que tenga frente a su propio tratamiento. Los patrones de crianza son fundamentales no solo frente a la adherencia si no para todas las áreas de funcionamiento. En el caso de niños institucionalizados se sugiere la capacitación continua del personal para orientar en el manejo del menor.</p>

FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS		
FACTORES SOCIALES		SUGERENCIAS EN LA INTERVENCION
Esco- lares 5 a 9 años de edad	<p>En esta etapa pueden aparecer los primeros razonamientos del menor frente a la razón por la cual debe tomar los medicamentos, y aparece en algunos casos una negativa a tomarlos (24). La adherencia continúa dependiendo de su cuidador o familia.</p> <p>Debido a que el menor durante esta etapa ingresa al sistema escolar, pueden presentarse dificultades comportamentales que deben ser intervenidas para no afectar la motivación para la toma del tratamiento, al igual que los estados emocionales que puedan presentarse.</p>	<p>En este momento debe promoverse la revelación del diagnóstico, considerado como un proceso dinámico, el cual debe ser por etapas y bajo la metodología adecuada según la edad.</p> <p>En esta etapa se brindan conceptos básicos del VIH, medios de transmisión por medio de ayudas didácticas, se explica su historia y la manera como adquirió el virus, culminando en un proceso completo de revelación del estado de seropositividad para VIH.</p> <p>Los patrones de crianza continúan jugando un papel fundamental, por lo que las normas deben ser claras frente a la adherencia al tratamiento por parte de la familia, que incluso puede estar afectada por sentimientos de culpa que pueden repercutir en la adherencia, por ende es necesario continuar la intervención y orientación con los padres, frente a sus sentimientos y necesidades.</p> <p>Se recomienda que el menor se involucre en su tratamiento por medio de estrategias que promuevan su participación activa.</p>

FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS		
FACTORES SOCIALES		SUGERENCIAS EN LA INTERVENCION
Pre-adolescentes 10 a 12 años de edad	<p>Para esta edad se espera que el menor ya conozca su diagnóstico, a excepción que no tenga las condiciones cognitivas para comprenderlo o esté bajo alguna condición que lo impida. Al conocer el diagnóstico se puede presentar múltiples cambios asociados al significado que los preadolescentes le dan a su enfermedad, unido a los múltiples cambios propios de su etapa de desarrollo.</p> <p>Puede presentarse cansancio frente a la toma de los medicamentos y conductas de rebeldía, (15) donde el menor puede ejercer conductas como esconder los medicamentos, simular que los tomó para posteriormente botarlos, entre otros.</p>	<p>El acompañamiento de los padres o cuidador son fundamentales para orientar y apoyar los cambios que se originan en esta etapa.</p> <p>Se recomienda que el preadolescente al igual que el adolescente pueda conocer pares con su mismo diagnóstico o ingresar a grupos de apoyo.</p> <p>Específicamente frente a la adherencia es importante dinamizar el proceso por medio de estrategias de recordación que contribuyan a que el adolescente no pierda las dosis (ej. carteleras, pastilleros, asociación con actividades de la vida diaria).</p>

FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS	
FACTORES SOCIALES	SUGERENCIAS EN LA INTERVENCION
<p>Adolescentes 13 a 18 años de edad</p> <p>En esta etapa la adherencia tiende a disminuir significativamente debido principalmente a los cambios biopsicosociales, la presencia de cansancio emocional por la toma de medicamentos durante su ciclo vital, la falta de responsabilidad ante su tratamiento, conflictos familiares, y sociales por el estigma y la discriminación, temores para la revelación del diagnóstico a la pareja, miedo al futuro, a la muerte propia y la de sus padres (11,15,25–28)</p> <p>Se ha considerado que la adherencia oscila entre 29 al 50% (26) y existe un 10% de aumento de la no adherencia por cada año que aumenta la edad. Incluso aquellos pacientes que han sido adherentes, en la adolescencia tienen cambios significativos (15,28). La baja adherencia al tratamiento en adolescentes también puede explicarse por los efectos adversos a los medicamentos, y las complicaciones en las rutinas diarias (11,14,21,27).</p>	<p>Debe hacerse énfasis en la intervención por psicología debido a la presencia de trastornos psicológicos tales como la ansiedad y depresión, sus miedos frente al diagnóstico y sus dificultades para aceptar el mismo.</p> <p>Se ha encontrado que una mayor adherencia en los adolescentes está asociada a situaciones como estar escolarizados, rutinas establecidas, menor consumo de alcohol, autoeficacia, buenas expectativas frente al resultado del tratamiento y apoyo familiar (15). Por lo cual deben promoverse conductas de autocuidado, y orientar al menor frente al manejo del tiempo, con el objetivo de incorporar su tratamiento a su estilo de vida.</p> <p>Se debe hacer igualmente énfasis en educación acerca de métodos anticonceptivos y los beneficios de los métodos de barrera.</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

Cuadro 2. Factores relacionados con la enfermedad y el tratamiento

FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD Y EL TRATAMIENTO	
<b>COMPLEJIDAD DEL RÉGIMEN TERAPÉUTICO</b>	<b>SUGERENCIAS PARA LA INTERVENCIÓN</b>
<p>Este aspecto hace referencia a las indicaciones médicas frente a la cantidad de medicamentos, horarios establecidos y rutinas para tomarlos adecuadamente. Se ha identificado que a mayor cantidad de fármacos y frecuencia en la toma diaria hay menor adherencia, sobre todo cuando esto implica la interrupción de las actividades diarias y del estilo de vida (18–20,29).</p>	<p>Todo lo anterior afecta el estilo de vida del menor y su familia, interfiriendo en los horarios y en la vida social o en casos más complejos en los hábitos alimentarios, factores por los que el paciente desiste del tratamiento (30). Se requiere ejecutar junto con el paciente planes de acción que contribuyan incorporar el tratamiento según las rutinas y el estilo de vida y orientar en el manejo del tiempo.</p>
<b>EFFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS</b>	
<p>Influye en la percepción que el menor genere del beneficio y la efectividad del medicamento. Ante la presencia de efectos adversos puede surgir una mayor resistencia en el menor para tomar los medicamentos (6,18,31). Algunos efectos adversos pueden incluir periodos de diarrea, insomnio, náuseas, fiebre, entre otros.</p>	<p>Es importante informar y educar al familiar y al menor sobre la acción de los medicamentos y los efectos adversos antes de iniciar el tratamiento antirretroviral para lograr un mayor control sobre conductas de evitación e igualmente orientar sobre la importancia de comprender que los efectos secundarios no son permanentes y que en ocasiones requiere de un tiempo de espera (20).</p>
<b>SABOR Y TAMAÑO DE LOS MEDICAMENTOS</b>	<b>SUGERENCIA PARA LA INTERVENCIÓN</b>
<p>Algunos menores u adolescentes pueden presentar intolerancia al sabor de algunos medicamentos, o presentar dificultades para deglutir pastas lo que repercute en la adherencia al tratamiento (9,14,18,32,33). La falta de confianza en el medicamento o creencias sobre el tratamiento y su efectividad son barreras en la adherencia.</p>	<p>Estudios revelan que enmascarar el saboro la textura de la medicina contribuye a que exista mayor adherencia (46); igualmente el administrar el medicamento junto con bebidas agradables para el menor, combinar los medicamentos con gelatina o acompañarlos de una pequeña cantidad de dulce. En el caso de dificultad para deglutir se debe hacer un entrenamiento previo por personal capacitado ya que el hacerlo abruptamente podría ocasionar la disminución de la adherencia.</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

Cuadro 3. Factores psicológicos y sugerencias en la intervención

FACTORES PSICOLOGICOS DE LOS MENORES	SUGERENCIAS PARA LA INTERVENCION
<p>Diversos autores han identificado múltiples problemas de orden psicológico presentes en las niñas, niños y adolescentes con VIH, entre ellos trastornos depresivos, de ansiedad y estrés, hiperactividad, problemas de conducta, de aprendizaje, atención (2,9,14,18,33–35).</p> <p>La baja autoestima también es otro aspecto a considerar, debido a que el menor puede ver afectada su corporalidad, sobretodo en la etapa de la adolescencia (20). Igualmente en esta etapa el sentir presión y percibirse diferente a los demás afecta la adherencia, tienen conflictos por su independencia con los padres y sus manifestaciones son en muchos casos de rebeldía (26).</p> <p>Las repetidas hospitalizaciones, el aislamiento, duelos, conflictos familiares, hace más vulnerables a los niños y adolescentes con VIH a desarrollar problemas psicológicos (20). Se han identificado también trastornos de desarrollo, trastorno negativista desafiante en mayor proporción y en menor trastorno disocial, enuresis, ansiedad por separación, trastorno del sueño, fracaso escolar, desestructuración familiar, pérdida de uno o ambos padres (34,36).</p>	<p>Gran parte de los problemas psicológicos se asocian a un menor apoyo social, menor capacidad cognitiva, y los múltiples cambios que conlleva la enfermedad. Igualmente la reducción de redes de apoyo y los cambios en el sistema familiar repercuten en la adherencia al tratamiento (10). Por tanto la intervención familiar o con los cuidadores es una de las áreas más importantes a tratar durante todo el proceso de atención, se sugiere que el equipo interdisciplinario oriente, eduque e intervenga para lograr disminuir la presencia de trastornos psicológicos. De manera individual también se debe brindar procesos psicoterapéuticos para intervenir dichas variables.</p>
CREENCIAS DEL PACIENTE.	
<p>Las creencias del menor y su cuidador frente a la enfermedad y la adherencia al tratamiento cambian con el tiempo y según las circunstancias. La comunidad en ocasiones promueve creencias basadas en experiencias y surgen mitos y prejuicios sobre la enfermedad, o en otros casos se divulga conocimientos incorrectos sobre la infección por VIH que afectan directamente al menor y su familia o cuidador.</p>	<p>Se sugiere indagar las metas esperadas frente al tratamiento, procesos motivacionales, severidad percibida, percepción de riesgo, donde específicamente en los adolescentes disminuye significativamente (14). Es importante constantemente educar al menor, la familia o cuidadores teniendo en cuenta variables como la edad, condiciones sociales, nivel cognitivo y partiendo de las necesidades propias.</p>

#### ROL DE LA FAMILIA O CUIDADOR

La niña, niño o adolescente usualmente están bajo el cuidado de sus padres, familiares o cuidadores, al iniciar el tratamiento y durante el mismo se ha encontrado necesario evaluar:

Patrones de crianza

Estrategias de afrontamiento

Creencias frente al VIH

Historial de adherencia al tratamiento

Condiciones mentales y físicas

Motivación para brindar el tratamiento antirretroviral

Vínculo familiar

Estructura familiar

En el caso de cuidadores/institucionales debe tenerse en cuenta las condiciones para asumir el cuidado del menor y su historial con el cuidado de otros menores. Contar con las condiciones socioeconómicas para asumir un cuidado integral y el seguimiento de la adherencia. Los cuidadores no biológicos en ocasiones interrumpen su cuidado o se alternan con otros familiares, también puede existir una mala comunicación o rutinas interrumpidas afectando la adherencia (4,17,18,21,29,37).

Con respecto a los padres es importante intervenir sobre sus sentimientos de culpa y la posibilidad de asumir patrones de crianza permisivos. Permanentemente debe intervenir sobre la percepción y actitudes hacia el VIH.

Otro punto importante a intervenir con padres y cuidadores es la presencia de cansancio emocional, habilidades de resolución de problemas, manejo del estrés, manejo del tiempo (37).

Es importante tener en cuenta los casos en que el cuidador o padre es adulto mayor ya que condiciones como inmovilidad, deterioro en la memoria, dificultades en la comprensión afectan la adherencia y el cuidado del menor (17,38). Se debe empoderar en estos casos al menor frente a su tratamiento.

<p>El menor o adolescente puede tener hermanos que no hayan sido diagnosticados, lo cual puede generar sentimientos de vergüenza o rabia (39).</p>	<p>En el caso de los hermanos de niños y adolescentes con VIH debe evaluarse la postura del menor frente al diagnóstico de su hermano(a), si conoce o no el diagnóstico y en caso de no conocerlo se debe promover la revelación del mismo desde edades tempranas (7 años) con el objetivo de convertir a la familia en red de apoyo. Debe hacerse también bajo un proceso gradual y con la supervisión de padres y profesionales de la salud y bajo la aceptación del menor. Igualmente la intervención psicológica frente a los cambios estructurales de la familia y los roles de los padres debe ser constante.</p>
<p>RELACION CON LOS PROFESIONALES DE LA SALUD</p>	<p>SUGERENCIAS PARA LA INTERVENCIÓN</p>
<p>Se considera que la relación profesional de la salud con el cuidador y el menor juega un papel importante en la adherencia al tratamiento, aspectos como la comunicación, la empatía y la confianza brindan la posibilidad de mejorar las condiciones para garantizar la adherencia (2,6,14). Estudios revelan que los pacientes al tener mayor confianza con el personal de salud y cuando se brinda espacios en los controles médicos para expresar sus inquietudes, tienden a mejorar la adherencia al tratamiento, igualmente la confidencialidad es un aspecto importante, así como la flexibilidad, accesibilidad y el suministro de información detallada y auténtica (48).</p>	<p>Se sugiere fomentar una relación asertiva y de confianza con el profesional de salud ya que contribuye a lograr resultados preventivos en el menor y su familia, y permite establecer mutuos acuerdos para favorecer la salud del menor (40–42). Es importante evaluar el no asumir modelos paternalistas ya que puede conllevar a que la atención sea subjetiva.</p>

Cuadro 4. Factores relacionados con el sistema de salud

FACTORES RELACIONADO CON EL SISTEMA DE SALUD	SUGERENCIAS PARA LA INTERVENCIÓN
<p>Cada país cuenta con un sistema de salud particular que debe facilitar en el caso de las niñas, niños y adolescentes con VIH el acceso oportuno y eficaz del tratamiento antirretroviral. Pese a ello se ha identificado como dificultades la irregularidad en el despacho de medicamentos, el difícil acceso a los lugares de despacho, así como las características propias de la institución (9). Específicamente en Colombia las dificultades se centran en la entrega de medicamentos incompletos, largas filas para acceder a los medicamentos y demoras en la entrega, así mismo las características de la institución y situación de pobreza se relaciona con una baja adherencia (9).</p>	<p>Desde trabajo social se debe intervenir por la garantía de los derechos del menor y lograr que accedan oportunamente al sistema de salud y a la atención integral establecida por la normatividad existente en el país.</p>

Fuente: elaboración propia del GDG.

### La adherencia y la revelación del diagnóstico

El hecho de que el menor conozca o no su diagnóstico afecta la adherencia al tratamiento, sin embargo en la población pediátrica con VIH donde el gran porcentaje ha adquirido la infección por transmisión materno infantil requiere que este proceso sea dinámico, continuo y sistemático, evaluando factores como la edad, el desarrollo cognitivo, la dinámica familiar, el contexto clínico, para disminuir el impacto que pueda traer esta noticia (43). Según la Académica Americana de Pediatría el menor tiene derecho a conocer su diagnóstico, por tanto debe realizarse dicho proceso.

En Colombia se identificó, según el estudio realizado por ICBF, UNICEF, y la Universidad del Norte en el 2006 que solo el 3.8 % (11 niños) conoce su diagnóstico (44) lo que refleja que la revelación del estado de seropositividad para el VIH en población pediátrica no es un proceso sistemático y continuo, y que puede estar relacionado con la presencia de barreras aún existentes de tipo familiar, contextual, clínicas o sociales, o por causas como la ausencia de capacitación en los profesionales de la salud encargados de la atención; así mismo el tema de estigma y discriminación que vive Colombia y muchos países son factores que conllevan a que la mayoría de los cuidadores no se motiven a promover procesos de revelación del diagnóstico y consideren como mejor opción guardar dicha información

(45)(46). Por tanto el menor al no conocer su diagnóstico por su edad se puede convertir en una barrera para la adherencia al tratamiento, lo que hace indispensable que los procesos de educación del paciente sobre su estado de salud se realicen desde edades tempranas.

El conocer el diagnóstico favorece el desarrollo de conductas de autocuidado, permite tener una mayor responsabilidad frente al tratamiento y aumenta la adherencia tal como lo describe el estudio realizado en Uganda y Bélgica (37). Sin embargo se conoce que el proceso de revelar el diagnóstico a una niña o niño, no es un proceso fácil, estudios realizados describen que el nivel educativo del cuidador, cuidadores no biológicos, niños mayores de 10 años de edad y cuidador mayor de 60 años de edad están asociadas a la revelación del diagnóstico (47). Cuando los menores no conocen su diagnóstico se ha observado mayor resistencia a la toma de medicamentos. Una de las de las últimas investigaciones en revelación del diagnóstico en Colombia realizada en el 2013 por la Fundación dar Amor y la Asociación Vida Salud y Bienestar (48) profundiza sobre el abordaje integral del tema y brinda pautas para realizar el proceso entre las cuales se destacan:

En primer lugar es importante entender que el conocer el diagnóstico es un derecho de las niñas, niños y adolescentes el cual se debe respetar y cumplir.

Los padres pueden tener temores tales como que su hija o hijo comente su diagnóstico con otras niñas o niños, que generen sentimientos de rabia hacia los padres, que los menores no entiendan la información que se les dé o que no quiera tomarse los medicamentos. Dichos miedos deben intervenir antes de la revelación del diagnóstico para lograr ejecutar un proceso donde el padre o cuidador pueda apoyar éste de una manera más asertiva.

Antes de revelar el diagnóstico se deben tener en cuenta variables como:

- Edad y desarrollo cognitivo: asegurarse que el menor este en la capacidad de comprender la información que se le brinde y bajo estrategias que permitan comprender la información (con los niños no es suficiente el diálogo, es necesario emplear estrategias de recordación tales como los dibujos, láminas, videos entre otros).
- Conocimientos y actitudes de la familia.
- Medio de transmisión: materno infantil, u otras formas de transmisión.

- Variables contextuales: para revelar el diagnóstico hay que tener en cuenta que el menor no esté bajo una situación de estrés, tal como la muerte de algún familiar cercano, cambio de ciudad o colegio, accidentes, hospitalizaciones, separación de los padres.
- Debe tenerse en cuenta la diferencia entre las niñas y los niños institucionalizados y los que no lo están.

La revelación del diagnóstico debe ejecutarse por un profesional capacitado, en compañía del padre o cuidador. Debe existir una autorización para realizar el proceso.

La revelación del diagnóstico en un proceso gradual, nunca como una etapa única, esto significa que debe realizarse por etapas donde se parta de conceptos sencillos, la preparación de la familia y finalizar con la revelación completa. Esto puede durar meses dependiendo la idiosincrasia de cada caso. La propuesta de la investigación realizada por Fundamor y la Asociación Vida, Salud y Bienestar identifica las siguientes etapas: diagnóstico y planeación, revelación, comprensión y aceptación, resignificación y resiliencia.

### Métodos para evaluar la adherencia

La adherencia requiere de múltiples medidas y diversas fuentes para su evaluación, para lograr un acercamiento más detallado de la realidad que vive el paciente frente a la adherencia al tratamiento entre los que se incluyen métodos cualitativos y métodos cuantitativos ya que la medición de la adherencia es compleja (17,20,49).

Aunque no existen cuestionarios validados dirigidos a población pediátrica, se recomienda tener en cuenta las recomendaciones generales frente a la medición de la adherencia:

MÉTODOS CUANTITATIVOS									
Sistemas electrónicos de apertura de los envases (MEMS)									
Recuento de medicación por parte de la entidad que despacha el medicamento o por personal de enfermería.									
Registros de dispensación.									
Horario	Medicamentos	Cantidad	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Día	Abacavir	9 cc	x	X	x	x	x	x	x
	Lamivudina	9 cc	x	X	x	x	x	x	x
Noche	Abacavir	9 cc	x	X	x	x	x	x	x
	Lamivudina	9 cc	x	X	x	x	x	x	x
	Efavirenz	2 cápsulas	x	X	x	x	x	x	x
Cuestionarios para medir adherencia: SMAQ / Escala de Morisky-Green.									
Marcadores biológicos LT CD4 y carga viral.									
Informe cuantitativo de dosis omitidas.									

(10,20,26,47,50)

Fuente: elaboración propia del GDG.

MÉTODOS CUALITATIVOS	
Autorreporte de la niña o niño.	<p>Solicite a la niña, niño o adolescente por medio de un semanario que relate la manera en que se toma los medicamentos. Si la niña o niño ya sabe leer puede solicitarle que mencione los medicamentos que toma y el horario, si es posible realice dentro del horario dibujos que asocien cada medicamento ej:</p> <p>Algunas preguntas que se le pueden hacer cuando la niña o niño ya sabe leer son:</p> <p>¿Estás tomando unos medicamentos. Cuéntame que días te los dan?.</p> <p>¿Quién te da los medicamentos?</p> <p>¿Es muy frecuente que se te olvide a ti o tomarte los medicamentos?</p> <p>¿Has tenido algún problema para tomar tus medicamentos?</p> <p>¿Es muy frecuente que a tu cuidador (mamá, papá, familiar) se le olvide darte los medicamentos?</p> <p>Validar la información dada por la niña, niño o adolescente con el cuidador de manera independiente, esto con la finalidad de identificar fallas en la adherencia al tratamiento. Es importante que los profesionales de la salud presten atención a la comunicación no verbal, dado que esto puede reflejar la coherencia en el relato de la niña, niño o adolescente.</p>

Entrevista al cuidador de la niña, niño o adolescente.	Ejemplos de preguntas: ¿Podría describirme la manera en que administra los medicamentos a la niña, niño o adolescente? Nómbreme los medicamentos que le brinda a la niña, niño o adolescente y el horario ¿Ha identificado alguna dificultad para administrar los medicamentos? ¿Cuántos olvidos ha tenido este mes? ¿Desea comunicar alguna problemática frente al comportamiento de su hijo o del niño que cuida relacionada con la toma de los medicamentos?
Entrevistas con familiares o personas próximas al paciente que conozcan el diagnóstico.	
Visitas domiciliarias con el objetivo de verificar medicamentos en casa, ubicación dentro del hogar que estén acordes a garantizar la calidad de los medicamentos y evaluar otras variables sociales y económicas que puedan afectar la adherencia al tratamiento.	

*Fuente: elaboración propia del GDG.*

Es importante que la medición de la adherencia en las niñas y niños se realice con estrategias didácticas basadas en herramientas acordes a su edad (dibujos, juegos) (2,36). Estudios han encontrado discrepancias entre los reportes de niños y sus cuidadores (21) y en los últimos años los estudios refieren que si bien la medición de la adherencia es compleja se sugiere una educación continua en el proceso de tratamiento, definición y claridad frente a las dosis (17).

## Referencias

1. Consejo Nacional para la prevención y control del Sida (CONASIDA). Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. 2012.
2. Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud, Sociedad Argentina de Pediatría U. Atención integral de niños, niñas y adolescentes con VIH. 2012. p. 13–341.
3. Salud. M de salud DG de servicios de. Guía de Manejo para la exposición madre-hijo al VIH y enfermedad por el VIH y Sida en niños, niñas y adolescentes. 2008.
4. Committee PS. PENTA 2009 guidelines for the use of antirretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. HIV Medicine. 2009;10:591–613.
5. Malawi M de S. Clinical Management of HIV in Children and Adults. Malawi; 2011. p. 1–79.
6. Sistema de Salud PDE. Apoyo psicosocial a niños y niñas que viven con VIH/Sida que se atienden en el sistema público de Salud. 2009.

7. Varela M.T, Salazar I CD. Adherencia al tratamiento en la infección por VIH/Sida. consideraciones teóricas y metodológicas para su abordaje 1. 2008;11(2):101-13.
8. Martín-sánchez V, Ortega-valín L, Pérez-simón R, Mostaza-fernández JL. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad \*. 2002;491-7.
9. Cristina I, Torres S, Sánchez DC. Adherencia al tratamiento en la infección por VIH/Sida. consideraciones teóricas y metodológicas para su abordaje 1. 2008;11(2):101-13.
10. Ruiz-Pérez I, Labry-Lima AO De, Prada-Pardal JL, Rodríguez-Baño J, Causse-Prados M, López-Ruz MA, et al. Impacto de los factores demográficos y psicosociales en la no adherencia a los fármacos antirretrovirales. 2006;24(6):373-8.
11. Murphy D a, Belzer M, Durako SJ, Sarr M, Wilson CM, Muenz LR. Longitudinal antirretroviral adherence among adolescents infected with human immunodeficiency virus. Archives of pediatrics & adolescent medicine [Internet]. 2005 Aug;159(8):764-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16061785>
12. Organization WH. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003;
13. Puigventós F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales . Una revisión sistemática. 2013;119(4):130-7.
14. Fortuny C, Ramos J PR. Documento de consenso del CEVIHP / SEIP / AEP / SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por. 2012;
15. Haberer J MC. Pediatric Adherence to HIV Antirretroviral Therapy. 2009;6(4):194-200.
16. Fassinou P, Elenga N, Laguide R, Kouakousui KA, Timite M, Blanche S, et al. Highly active antirretroviral therapies among HIV-1- ^ te d ' Ivoire infected children in Abidjan. 2004;(April):1905-13.
17. Müller AD, Jaspan HB, Myer L, Hunter AL, Harling G, Bekker L-G, et al. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. AIDS and behavior [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Jul 31];15(2):422-31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3032912&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

18. Malee K, Williams P, Montepiedra G, McCabe M, Nichols S, Sirois P a, et al. Medication adherence in children and adolescents with HIV infection: associations with behavioral impairment. *AIDS patient care and STDs* [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Oct 24];25(3):191–200. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3101948&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Xochihua-Díaz L. Apego al tratamiento antirretroviral en adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009;306–13.
20. Panel on antirretroviral Therapy F-XBC. Guidelines for the use of antirretroviral agents in pediatric HIV infection, January 7, 2000. *HIV clinical trials* [Internet]. 2010;1(3):58–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590506>
21. Buchanan AL, Montepiedra G, Sirois P a, Kammerer B, Garvie P a, Storm DS, et al. Barriers to medication adherence in HIV-infected children and youth based on self- and caregiver report. *Pediatrics* [Internet]. 2012 May [cited 2013 Oct 24];129(5):e1244–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3340587&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. The Psychological, social and development needs of Babies and young children and Their caregivers living with hiv and aids.
23. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. Guía Clínica: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/Sida. Chile; 2010.
24. Sánchez-Sosa JJ, Robles ÓC, Alfonso J, López P, Tapia MD. Un modelo psicológico en los comportamientos de adhesión terapéutica en personas con VIH. 2009;32(5):389–97.
25. Szilag BJ. Growing Up with HIV: Disease Management among Perinatally Infected Adolescents. 2011.
26. Chandwani S, Abramowitz S, Koenig LJ, Barnes W, D'Angelo L. A multimodal behavioral intervention to impact adherence and risk behavior among perinatally and behaviorally HIV-infected youth: description, delivery, and receptivity of adolescent impact. *AIDS education and prevention: official publication of the International Society for AIDS Education* [Internet]. 2011 Jun;23(3):222–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696241>
27. Wiener L, Mellins C, Marhefka S BH. Disclosure of an HIV diagnosis to children: History, Current, Research, and Future Directions. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(2):155–66.

28. Valdivia Vadell C, Soler-Palacín P, Martín-Nalda a, Cabañas Poy MJ, Clemente Bautista S, Espiau Guarner M, et al. [Evaluation of a program for assessing adherence to antiretroviral treatment]. *Anales de pediatría* (Barcelona, Spain : 2003) [Internet]. 2011 Dec [cited 2013 Oct 21];75(6):380-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757410>
29. Safren SA, Otto MW, Worth JL, Salomon E, Johnson W, Mayer K, et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication : Life-Steps and medication monitoring. *Behaviour Research and Therapy*. 2001;39:1151-62.
30. Horneff G, Adams O, Wahn V. Pilot study of zidovudine – lamivudine combination therapy in madre-hijoly HIV-infected. 1998;(September 1997):489-94.
31. R. B. Aportaciones desde la psicología al tratamiento de las personas con infección por VIH/Sida. 2005;53-69.
32. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia a., Mohan K, Stanley K, et al. Reported Adherence as a Determinant of Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Children Who Have Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pediatrics* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2013 Oct 24];109(4):e61-e61. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.109.4.e61>
33. Gross E. Adherence to Antiretroviral Therapy for Children , Youth and Families Date : Note : 2004;
34. Secretaría del Plan Nacional sobre Sida, Ministerio de Sanidad y Consumo, Grupo Colaborativo Español de VIH Pediátrico, Sociedad Española de Infectología Pediátrica AE de P. Guía de Práctica Clínica para el abordaje integral del adolescente con infección por el VIH. 2008;1-206.
35. Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I. Natural History of Human Immunodeficiency Virus Disease in Perinatally Infected Children : An Analysis From the Pediatric Spectrum of Disease Project Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium The online version of this article , along with updated. 1996;
36. Salud MDE. Guia para la atención psicológica de niños, niñas y adolescentes con VIH. 2009;
37. Hammami N, Nöstlinger C, Hoérée T, Lefèvre P, Jonckheer T, Kolsteren P. Integrating adherence to highly active antiretroviral therapy into children's daily lives: a qualitative study. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Nov [cited 2013 Jul 10];114(5):e591-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520091>

38. Skovdal M, Campbell C, Madanhire C, Nyamukapa C, Gregson S. Challenges faced by elderly guardians in sustaining the adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected children in Zimbabwe. *AIDS care* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Oct 24];23(8):957–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3206703&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Espinosa O, Peregrino Bejarano L, Rodríguez F, Vasquez J, Palacios Saucedo G BCA. Evidencias y Recomendaciones Tratamiento Antirretroviral del paciente pediátrico con infección por el VIH. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud., editor. México; 2012. p. 3–70.
40. Ministerio de Salud GI of V and I. La implementación del TARGA en el Perú. 2006;
41. Macdonell KE, Naar-King S, Murphy D a, Parsons JT, Harper GW. Predictors of medication adherence in high risk youth of color living with HIV. *Journal of pediatric psychology* [Internet]. 2010 Jul [cited 2013 Oct 24];35(6):593–601. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2889251&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Coll L De, Chumbimune L, Reyes M. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH/Sida. 2009;70(4).
43. Trejo AM, Palacio JE, Mosquera M, Blasini I, Tuesca R de J. Revelación del estado serológico para VIH / Sida en niños , niñas y adolescentes : Una revisión teórica. *Rev Chil Salud Pública*. 2009;13(3):143–54.
44. María A, Herrera T, Vásquez MM, Molina RT. Niñez afectada con VIH/Sida : Calidad de vida, funcionalidad familiar y apoyo social en cinco ciudades colombianas. *Salud Uninorte*. 2009;25(1):17–32.
45. Boon-yasidhi V. Diagnosis Disclosure in HIV-Infected Thai Children. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:100–5.
46. Madiba S. Patterns of HIV Diagnosis Disclosure to Infected Children and Family Members: Data from a Paediatric Antiretroviral Program in South Africa. *World Journal of AIDS* [Internet]. 2012 [cited 2013 Jul 16];02(03):212–21. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperDownload.aspx?DOI=10.4236/wja.2012.23027>
47. Madiba S, Mahloko J MK. prevalence and factors associated with disclosure of HIV diagnosis to infected children receiving antiretroviral treatment in public health care facilities in Gauteng, South Africa. *Clinical research in HIV and prevention*.1(2): 8–18.
48. Fundación dar Amor FUNDAMOR. Asociación Vida Salud y Bienestar. Herramienta de apoyo para la revelación del diagnóstico del VIH para Niñas, Niños y Adolescentes. 2013.

49. I C, Mellins C, Brackis-Cott E, Abrams EJ. The reliability of reports of medical adherence from children with HIV and their adult caregivers. *Journal of pediatric psychology* [Internet]. 2001;28(5):355–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808012>
50. Chesney M a, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Social science & medicine* (1982) [Internet]. 2000 Jun;50(11):1599–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10795966>

Anexo 12. Tabla de correlación de logaritmos en base 10 (Log10) de carga viral según número de copias/ml.

Número de copias	Logaritmo en base 10 (Log10)
40	1,6
400	2,6
800	2,9
1.000	3
2.000	3,3
3.000	3,47
5.000	3,69
8.000	3,9
10.000	4
25.000	4,4
50.000	4,69
75.000	4,87
100.000	5
150.000	5,17
200.000	5,3
300.000	5,47
500.000	5,69
750.000	5,87
1'000.000	6
2'000.000	6,3

Fuente: elaboración propia del GDG.

Anexo 13. Documentos de soporte de la recomendación 1. Profilaxis en recién nacido expuesto

Anexo 13.1. Tablas de evidencia

#	Referencia	Tipo de estudio	Calidad Metodológica	Comentarios Método	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Tamaño del efecto
2	Gray 2005	ECC	ACEPTABLE (+)	No hay enmascaramiento y presenta altas tasas de abandono. Un porcentaje recibió lactancia pero se presenta la información de los que no lactaron. Pobre precisión subgrupo	1.030 total (510 NVP y 520 ZDV).	Madres en Sur África, 3 centros. VIH descubierto al momento del parto. Se hacen pruebas rápidas para confirmación de estatus serológico. Solo incluyen recién nacidos mayores de 1.200 gr y estables que pudieron usar la vía oral.	Dosis única de NVP (2mg/kg en suspensión de 10mg/ml oral) antes de 24 horas del nacimiento.	ZDV suspensión 1mg/ml dosis de 4mg/kg cada 12 horas por 6 semanas. Suspensión 10mg/ml	12 semanas	Todos [n = 718] VIH PCR (+) al nacimiento PCR Neg Nacimiento a POS 6 semanas PCR Neg Nacimiento a POS 12 semanas Análisis multivariado ZDV OR 1,8 IC95 % (1,1-3,2) Eventos adversos serios Mortalidad 100 días. (54 % PCR +) No lactancia materna [n=570] PCR VIH (+) al nacimiento PCR Neg Nacimiento a POS 6 semanas PCR Neg Nacimiento a POS 12 semanas	7 % NVP vs 5,8 % ZDV p=0,5. 5,3 % NVP vs 8,2 % 7,9 % NVP vs 13,1 % p=0,06 118 ZDV vs 94 NVP p=0,56 13 ZDV vs 11 NVP p=0,8 9 % IC95 % (5,6-12,5) NVP vs 7,7 % IC95 % (4,7-10,7) ZDV 5,3 % IC95 % (2,4-8,3) NVP vs 6,4 % IC95 % (3,5-9,4) ZDV 7,3 % IC95 % (3,1-11,5) NVP vs 11,1 % IC95 % (6,1-16,1) ZDV

#	Referencia	Tipo de estudio	Calidad Metodológica	Comentarios Método	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Tamaño del efecto
3	Lallemant 2000	ECC	ALTA (++)	Análisis interino eliminando un brazo del estudio.	INTER-NO. 466 aleatorizados 449 estudios  TOTAL. 1.114 aleatorizados 1.079 estudios	Madres en Tailandia. Tamizaje a las 28 semanas y adecuada salud de la madre antes de iniciar la aleatorización en las positivas. Recién nacidos no reciben lactancia materna	Corto-corto. Madre desde 35 sem, recién nacido 3 días.  Corto-Largo. Madre desde 35 sem, recién nacido 6 semanas.  Largo-corto. Madre desde 28 sem, recién nacido 3 días.  Madre recibe 300mg BID y 300mg cada 3 horas desde el inicio de trabajo de parto  Recién nacido Zidovudina 2mg/kg cada 6 horas	Largo-largo. Madre desde 28 sem, recién nacido 6 semanas.	180 días	VIH(+) (2 PCR) a 6 meses  Muertes  1+ eventos adversos serios (no muerte)	INTERINO: Largo-largo 9/220 4.1 % IC95 % (1.4-6.7) VS Corto-corto 24/229 10.5 % IC95 % (6.4-14.4); Dif 6.4 % IC95 % (-100 a 10.4) p=0.004  FINAL: Largo-largo 26/401 6.5 % IC95 % (4.1-8.9) VS Largo-corto 16/340 4.7 % IC95 % (2.4-7.0); Dif -1.8 % IC95 % (-100 a 1.0) p=0.86  FINAL: Largo-largo 26/401 6.5 % IC95 % (4.1-8.9) VS Corto-largo 29/338 8.6 % IC95 % (5.6-11.6); Dif 2.1 % IC95 % (-100 a 5.6) p=0.15  Largo-largo 5/403; Largo-corto 7/343; Corto-largo 5/338; Corto-corto 4/315  Largo-largo 71/403; Largo-corto 63/343; Corto-largo 55/338; Corto-corto 52/315

#	Referencia	Tipo de estudio	Calidad Metodológica	Comentarios Método	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Tamaño del efecto
4	Wade 1998	Cohortes	ALTA (+)	Recolección prospectiva validada con recolección retrospectiva. No hay enmascaramiento de la exposición.	939 lactantes	Nacidos en estado de Nueva York, expuesto a VIH por vía perinatal con diferentes grados de exposición pre y postnatal de Zidovudina por razones de diagnóstico tardío o preferencia materna.	Zidovudina Prenatal	Zidovudina intraparto, 48 horas postparto, 3 días postparto, no Zidovudina	6 meses	VIH + (1 PCR +)	Prenatal 26/423 (6.1 %) RR 0.23 (0.16–0.34) Intraparto 5/50 (10 %) RR 0.38 (0.18–0.81) Primeras 48h postparto 8/86 (9.3 %) RR 0.35 (0.19–0.65) 3+ días postparto 7/38 (18.4 %) RR 0.69 (0.19–1.36) No Zidovudina 63/237 (26.6 %) RR 1

#	Referencia	Tipo de estudio	Calidad Metodológica	Comentarios Método	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Tamaño del efecto
5	Gray 2006	ECC	ACCEPTABLE (+)	Piloto. No se describe el método de aleatorización. No hay enmascaramiento. Muestra con poco poder	373 madres, 367 nacidos vivos	Madres VIH en semana 34-36 sin alteraciones fetales o del embarazo que contraindiquen tratamiento. Recién nacidos no lactancia	ZDV Madre 300mg BID. Recién nacido 2 mg/kg BID por 6 semanas  DDI Madre 200mg BID. Recién nacido 60 mg/m <sup>2</sup> BID por 6 semanas	D4T Madre 40mg BID. Recién nacido 0.5 mg/kg BID por 6 semanas  Madre 40/200 mg BID. Recién nacido 0.5mg/kg/60mg/m <sup>2</sup> BID por 6 semanas	24 semanas	PCR ADN + VIH  Eventos adversos  Mortalidad (perinatal, postnatal)	Nacimiento D4T 3/91; DDI 2/94; D4T/DDI 2/88; ZDV 4/89 4 semanas D4T 6/88; DDI 4/92; D4T/DDI 1/86; ZDV 0/85  12 semanas D4T 1/82; DDI 3/88; D4T/DDI 1/85; ZDV 0/85 24 semanas (acumulado) D4T 11/91 [12.1 % IC95 % 6.2-20.6]; DDI 10/94 [10.6 % IC95 % 5.2-18.7]; D4T/DDI 4/88 [4.6 % IC95 % 1.3-11.2]; ZDV 5/89 [5.6 % IC95 % 1.9-12.6]  318 reportados (85 %), 81 (23 %) serios. Eventos grado 3 o 4: D4T+DDI (18 %), ZDV (14 %), D4T (9 %), DDI (6 %).  D4T+DDI (9), ZDV (6), DDI (2), D4T (3)

#	Referencia	Tipo de estudio	Calidad Metodológica	Comentarios Método	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Tamaño del efecto
6	Conor 1994	ECC	ACCEPTABLE (+)	No se describe método de aleatorización. Se interrumpió por análisis interino. Hay altas pérdidas al seguimiento (24 % [14 % con interinos]).	477 madres aleatorizadas, 363 binomios analizados (46 faltan datos por corte interino)	Madres con VIH entre semana 14 y 34 de gestación sin criterios de tratamiento antirretroviral y estabilidad materno fetal. Reclutamiento en Francia y Estados Unidos. Recién nacidos estables no lactancia	Zidovudina prenatal-100mg 5 veces día, intraparto 2mg/kg bolo seguido 1 mg/kg/hora hasta parto, neonatal 2mg/kg QID por 6 semanas	Placebo	20 meses (78 semanas)	Cultivo positivo (nacido, 12 sem, 24 sem, 78 semanas). 91 casos comprobados con serología 20 meses (2 falsos positivos 1 en cada grupo) Mortalidad postnatal	% infectados a 18 meses. Zidovudina 8.3 % (IC95 % 3.9-12.8) vs Placebo 25.5 % (IC95 % 18.4-32.5 %). RRR 67.5 % (IC95 % 40.7-81.2)
										Anemia	Hgb <7g/dl 4 por grupo; Hgb <9 mg/dl 44 Zidovudina vs 24 placebo

#	Referencia	Tipo de estudio	Calidad Metodológica	Comentarios Método	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Tamaño del efecto
7	Lallemant 2004	ECC	ALTA (+)	No se describe método de aleatorización. Se interrumpió por análisis interino	Interino: 1087 madres aleatorizadas, 1034 nacidos analizados. FINAL: 1445 madres aleatorizadas, 1365 nacidos analizados	Madres con VIH en profilaxis de Zidovudina desde semana 28 o después, aceptan no lactar con laboratorios y embarazo estable. Madre recibe 300mg BID y 300mg cada 3 horas desde el inicio de trabajo de parto. Recién nacido 2mg/kg cada 6 horas por una semana o 4 a 6 semanas (si madre recibe menos de 4 semanas)	Grupo N-N: Nevirapina 200mg al inicio de trabajo de parto y 6mg al recién nacido al nacimiento.  Grupo P-P: Placebo ambos casos	Grupo N-Placebo: Nevirapina 200mg al inicio de trabajo de parto y placebo al recién nacido.	6 meses	Infección VIH (2 muestras PCR +)  Eventos adversos	INTERINO [3 grupos]. N-N 1.1 % (IC95 % 0.3-2.2), P-P 6.3 % (IC95 % 3.8-8.9), N-P 2.1 % (IC95 % 0.6 -3.7)  FINAL [2 grupos]. N-N 2.0 % (IC95 % 1-3.1), N-P 2.8 % (IC95 % 1.6-4.1)  Factores asociados con diferencias significativas: Cuento viral materno >25mil copias; inicio ZDV luego de 30 semanas; conteo LT CD4 <200; tiempo de duración ZDV menor 10 semanas  598 sin diferencias por tratamiento  [INTERINO] N-N 1/359; N-P 3/250; P-P 5/354. [FINAL] N-N 2/705; N-P 10/697

#	Referencia	Tipo de estudio	Calidad Metodológica	Comentarios Método	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Tamaño del efecto
8	Niel-saines 2012	ECC	ACCEPTABLE (+)	No se describe método de aleatorización. No se realizó enmascaramiento.	1745 Recién nacidos (97 perdidas incluyendo muertes)	Madres sin manejo prenatal con prueba rápida VIH asignados si negativos los confirmatorios excluidos, recién nacidos de más de 32 semanas más de 1.5Kg sin contraindicaciones a la vía oral. 70% Brasil, 27% Sur África, 1% Argentina. 0.6% USA	[ZDV]: Zidovudina 12mg (más de 2 kg) o 8mg (menos de 2kg) BID x 6 semanas. BID	[ZDV/NVP]: Zidovudina + 3 dosis Nevirapina 12mg (más de 2 kg) o 8mg (menos de 2kg) dosis día a 0-48h nacimiento, 48h 1a, 96h 2a.	6 meses	<p>Infección VIH (2 muestras PCR +) excluidos los + al nacimiento a 3 meses</p> <p>Mortalidad</p> <p>Eventos adversos</p> <p>Eventos adversos serios posible asociado/probable asociado a droga</p> <p>Resistencia 1 20/140 infectados</p>	<p>ZDV 4.8%; ZVD/NVP 2.2 %; ZDV/NFV/3TC 2.4 % p=0.46; OR ajustado ZDV vs ZDV/NVP 0.39 (IC95 % 0.19-0.82); OR ajustado ZDV vs ZDV/NFV/3TC 0.5 (IC95 % 0.24-1.01). Carga viral OR ajustado 2.28 (1.56-3.35)</p> <p>ZDV 1.9 % (11); ZDV/NVP 2.7 % (15); ZDV/NFV/3TC 3.1 % (17) p=0.49</p> <p>Neutropenia 27.5 % ZDV/NFV/3TC vs 14.9 %ZDV/NVP vs 16.4 % ZDV p&lt;0.001</p> <p>ZDV/NFV/3TC 12.2%/4.9% VS ZVD 6.9%/3.7% VS ZVD/NVP 6.2%/1.8%</p> <p>resistencia INNTR 3 (5.7%) ZDV, 6 (18.2%) ZDV/NVP, 3 (8.8%) ZDV/NFV/3TC p=0.15</p> <p>resistencia INTR 2 ZDV/NFV/3TC, 1 ZDV/NVP</p> <p>resistencia PI 2 ZDV/NFV/3TC</p>

#	Referencia	Tipo de estudio	Calidad Metodológica	Comentarios Método	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Tamaño del efecto
9	Dorbaum 2002	ECC	ALTA (+)	No se describe método de aleatorización. Perdidas del seguimiento para análisis principal en rangos altos.	1506 aleatorizadas, 1248 completos análisis principal	Madres mayores de 13 años reclutamiento antes de semana 28 (ajustado a 20 semanas durante el estudio), excluidas sin haber recibido INNTR. Mayoría USA, algunos Europa, Brasil, Bahamas. Reciben terapia antirretroviral sin INNTR.	Nevirapina 200mg al inicio de trabajo de parto y 2mg/Kg el recién nacidos 48-72 horas nacimiento.	Placebos	6 meses	Infección VIH (2 muestras PCR +)	NVP 9/631 1.4 % (IC95 % 0.6-2.7 %) VS Placebo 10/617 1.6 % (IC95 % 0.8-2.9): Diff -0.2 (IC95 % -1.5 a 1.2) Subgrupo LT CD4 <200 1/70 NVP vs 4/79 placebo OR 3.4 (IC95 % 1.1-7.7) Subgrupo conteo >10000 copias 1/50 NVP vs 5/78 placebo OR 4.7 (IC95 % 1.8-9.9) Exantemas 31/714 NVP vs 45/699 placebo Grado 3,4. 196/714, 39/714 NVP VS 158/699, 37/699 Placebo
										Toxicidad	
										Muertes	4/714 NVP vs 5/699 placebo

## Anexo 13.2. Marco de “Evidencia a recomendaciones” EtR y tablas GRADE

<b>¿Cuál es el mejor esquema de profilaxis antirretroviral en recién nacidos, hijas e hijos de madres con VIH/Sida en Colombia?</b>	
	<b>Antecedentes:</b>
Problema: esquema profilaxis antirretroviral en recién nacidos	Desde la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana en el mundo, se describió casos de madres infectadas que transmitían a sus hijos la infección por vía perinatal (1). Luego de intensos estudios hoy sabemos que existen 3 fases en la transmisión materno infantil del VIH: parto, por ruta trasplacentaria en barreras feto placentarias intactas; intraparto, a través del contacto de sangre y secreciones maternas con el neonato; y postparto durante la lactancia materna (2). El 90% de las infecciones en niños son por transmisión materno infantil (2). El riesgo de transmisión global es del 30% (2), pero varía según algunos factores maternos como son la carga viral, el estado inmunológico y clínico materno, así como aspectos moleculares inherentes a diferentes cepas del virus (2).
Opción: Zidovudina por 6 semanas	En el año de 1994 se publica el primer experimento clínico que usando un esquema de monoterapia antirretroviral con Zidovudina demuestra una reducción en la transmisión perinatal a un 8.3%(3). Desde entonces se utilizan otras medidas que buscan reducir la transmisión perinatal como son el evitar la lactancia materna, nacimientos por cesárea, y diferentes esquemas antirretrovirales (4,5). En los últimos años se han implementado esquemas de profilaxis perinatal con Zidovudina, Nevirapina y Lamivudina. Esta última fue retirada de todas las guías de consenso de los últimos años por que la evidencia no mostro reducciones de transmisión perinatal y si aumento eventos adversos importante (6). Es prioritario definir para Colombia que esquema de profilaxis debemos utilizar en recién nacidos de madres con infección por VIH según sea el tipo de esquema que reciba durante el embarazo.
Comparación: no tratamiento, tratamiento corto, solo Nevirapina, combinando Nevirapina.	
Población: recién nacidos de madres VIH/Sida con tratamiento, con profilaxis o sin tratamiento durante el embarazo. No lactancia materna.	
Escenario: atención primaria	
Perspectiva: sistema sanitario	

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
¿El problema es prioritario?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	<p>La transmisión materno infantil de VIH es la principal ruta de infección en el 90 % de los niños menores de 16 años, y los reportes globales muestran una estimación para 2009 de 370'000 infecciones madre-hijo, lo cual es una reducción importante con respecto a 2001 que llegó a un pico máximo de 500'000. Lo cual es el resultado de los programas de reducción de la transmisión perinatal (7). Sin embargo, en países como Sur África donde la adherencia a las guías de transmisión madre-hijo superan el 90% el impacto en la reducción ha sido mucho mayor (7). Dentro de los objetivos del milenio propuestos por la OMS además de reducir la mortalidad en menores de 5 años (meta 4), se diseñó como meta específica (meta 6) reducir la propagación de la infección de VIH (8).</p> <p>Para Colombia, la situación para menores de edad no ha presentado este comportamiento, según el reporte del observatorio nacional de VIH/Sida que reporta hasta 2009 un incremento anual en el número de casos reportados que equivalen para 2008 a un 4.1% de los casos totales reportados (9). Otro informe de este mismo grupo estima para 2008 que un 82% de las mujeres embarazadas tuvieron controles prenatales adecuados, con tan solo un 45% de mujeres que fueron tamizadas para VIH y hubieran recibido su resultado durante el embarazo (10). De las 738 mujeres captadas por el sistema de notificación para 2008, el 95% recibieron tratamiento antirretroviral durante el embarazo, y el 100% de los recién nacidos recibieron profilaxis (10). No se tiene información de cuantos se infectaron (10).</p> <p>Más recientemente, el Ministerio reporta a través de su estrategia para la eliminación de la transmisión materno infantil (TMI) del VIH y de la Sífilis Congénita, un porcentaje de TMI de 5.8% para 2008, 4.9% para 2009 y 5.3% para 2010 (11). Se reportan para 2012 63% de las gestantes estimadas fueron tamizadas para VIH con un porcentaje de seropositividad del 0.10% más un 0.04% de casos de madres con conocimiento de sus estatus al inicio del embarazo (11). Solo se tiene hasta el momento información de profilaxis materna recibida para el año 2010 y fue de un 80% de las madres tamizadas para ese año y del 95% para sus recién nacidos vivos con esquema de Zidovudina con o sin Lamivudina o Nevirapina (11).</p> <p>Es prioritario para Colombia generar una recomendación nacional de profilaxis para recién nacidos que sea simple de ejecutar, disponible en todo el territorio y altamente efectiva para lograr reducir la transmisión y lograr la meta propuesta por la OMS.</p>	

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
¿Cuáles la certidumbre global en la evidencia?	No hay estudios incluidos <input type="checkbox"/> Muy baja <input type="checkbox"/> Baja <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> No hay estudios incluidos <input type="checkbox"/>	A continuación se presenta la certidumbre de la evidencia para profilaxis neonatal para hijo de madres VIH que reciben diferentes esquemas prenatales. Madres que NO reciben profilaxis ni tratamiento. Existe EVIDENCIA MODERADA CALIDAD de reducción de infección perinatal en el grupo que recibe ZDV vs no tratamiento, y reducciones mayores aún entre ZDV + NVP y ZDV sola. Hay EVIDENCIA MODERADA CALIDAD de no diferencia entre ZDV o NVP sola y BAJA de no diferencia de esquema ZDV de 3 días o de 6 semanas. La evidencia en mortalidad es de CALIDAD MUY BAJA (por bajo poder) o no reportada para este subgrupo. Para los eventos adversos serios hay EVIDENCIA DE BAJA CALIDAD de una menor frecuencia para el grupo de NVP + ZDV comparada con ZDV sola. En la comparación entre tiempos de ZDV no encontró diferencia en eventos adversos serios, con evidencia de ALTA CALIDAD. Las otras comparaciones no reportan toxicidad. Se reporta con evidencia de MUY BAJA CALIDAD no diferencias en patrones de resistencia para ZDV + NVP vs ZDV, no evidencia para los demás grupos. No se reportó comparaciones de adherencia. (VER TABLA 1 GRADE). Madres que reciben profilaxis prenatal adecuada (más de 4 semanas). Existe evidencia de ALTA CALIDAD con reducciones importantes en la transmisión perinatal de VIH del uso de ZDV vs no tratamiento, ZDV + NVP vs ZDV aunque este grupo recibió profilaxis tardía. Hay evidencia de ALTA CALIDAD de no diferencias entre esquema de ZDV de 3 días o 6 semanas. No hay evidencia con el uso de NVP vs ZDV. La mortalidad no fue diferente en ningún grupo, pero esta evidencia es de BAJA y MUY BAJA CALIDAD o sin evidencia debido a la falta de poder de los estudios. Se encontró mayor grado de anemia (Hemoglobina menor 9g/dl) entre el grupo que recibe ZDV y el que recibe placebo, con evidencia de BAJA CALIDAD por defectos serios en el diseño y poca precisión del intervalo. La comparación entre tiempos de ZDV no encontró diferencia en eventos adversos serios, con evidencia de ALTA CALIDAD. Los otros grupos no se reportó eventos adversos por grupo. No se reportó comparaciones de adherencia o resistencia en este subgrupo. (VER TABLA 2 GRADE). Madres que reciben tratamiento. Para este subgrupo solo se comparó Nevirapina al tratamiento de base (Incluyó ZDV neonatal). (Ver perfil GRADE 6). No mostró diferencias en transmisión perinatal (EVIDENCIA MODERADA por imprecisión), mortalidad (EVIDENCIA BAJA por alta imprecisión), o toxicidad (EVIDENCIA ALTA). No reportó resistencia ni adherencia. No se encontró evidencia en otras comparaciones. (VER TABLA 3 GRADE) La anterior evidencia se basa en los siguientes resultados:	RECOMENDACIONES GUIAS DE ACEPTABLE CALIDAD METODOLÓGICA (AGREE). A continuación se resume las recomendaciones de las guías con mejor valoración metodológica por instrumento AGREE II que muestran discrepancias en sus recomendaciones. Guía USA 2012 (5). Se recomienda como componente neonatal del régimen de profilaxis 6 semanas con Zidovudina para todos los recién nacidos expuestos al VIH para reducir la transmisión perinatal del VIH (AI). Se debe iniciar lo más cerca del momento del nacimiento en la medida de lo posible, preferiblemente dentro de 6 a 12 horas después del parto (AII). Los bebés que nacen de mujeres infectadas por el VIH que no han recibido medicamentos antirretrovirales (antes del parto) deben recibir profilaxis con Zidovudina durante 6 semanas en combinación con tres dosis de Nevirapina en la primera semana de vida (AI nacer, 48 horas después, y 96 horas después de la segunda dosis). Con inicio tan pronto como sea posible después del nacimiento (AI). En otros casos, la decisión de combinar otros fármacos con el régimen de Zidovudina 6 semanas debe hacerse en consulta con un especialista en VIH pediátrico (BIII). Guía WHO 2010 (4). Se presentan 2 opciones: Opción A: (para madres infectadas por VIH que no tienen necesidad de tratamiento antirretroviral para su propia salud, la opción de profilaxis consta de ZDV dos veces al día antes del parto, además NVP en el inicio del trabajo de parto y ZDV 2 veces al día + 3TC durante el parto y se continúa durante 7 días después del parto).

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
		<p>Se realizó una búsqueda inicial de revisiones sistemáticas. Se tamizaron 1057 referencias, se escogieron 108 títulos relevantes, se tomaron 16 publicaciones para revisión de texto completo. 10 fueron excluidas, 5 (12–16) no eran revisiones sistemáticas, 1 (17) era una revisión de revisiones sistemáticas en VIH, 3 (18–20) no describían población neonatal, y 1 (21) no incluía desenlaces escogidos por el grupo desarrollador. De las 6 escogidas para valoración de calidad (formatos SIGN), 3 (22–24) fueron rechazadas por baja calidad metodológica. Las 3 (25–27) revisiones sistemáticas escogidas no especificaban el resultado de los desenlaces de interés en los subgrupos de profilaxis neonatal, por lo que se optó por escoger dentro de estas revisiones los estudios que cumplían con los criterios de inclusión lo que nos llevó a escoger 8 estudios, 1 posteriormente excluido por incluir mayoría de neonatos con lactancia materna.</p> <p>Posteriormente se completó una búsqueda para estudios adicionales a partir de 2010. Se tamizaron 494 referencias, se escogieron 16 títulos relevantes, 1 fue escogido para revisión texto completo, valoración de calidad y fue seleccionado como estudio adicional. Todos los estudios escogidos fueron calificados como de ACEPTABLE o ALTA calidad utilizando listas de chequeo de SIGN.</p> <p>En 1994 el grupo de Connor y Col (3), publican el primer experimento clínico controlado de tratamiento antirretroviral profiláctico para reducir la transmisión perinatal. Reclutaron 477 madres con infección por VIH en Estados Unidos y Francia entre la semana 14 y 34 de gestación e iniciar Zidovudina (ZDV) a la madre durante el tiempo restante de embarazo, el parto y dan al recién nacido 6 semanas adicionales. Los recién nacidos eran seguidos hasta los 20 meses con cultivos virales y al final con pruebas serológicas. Este estudio fue interrumpido de forma prematura cuando el análisis interino mostró una frecuencia de infección a 18 meses de 8.3% para el grupo de intervención vs un 25.5% en el grupo placebo (RR 0.33 IC95% 0.18-0.60). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a mortalidad o anemia severa, sí se encontró una diferencia en el grado de anemia en los recién nacidos con cortes de menos de 9g/dl de hemoglobina significativo (24.4% grupo ZDV vs 13 % grupo placebo; RR 1.86 IC 95% 1.18 2.93). [ACEPTABLE CALIDAD METODOLÓGICA (+)].</p> <p>Para el año de 1998 Wade y su grupo (28), realizaron un estudio de cohorte para definir el impacto antirretroviral de la Zidovudina cuando su uso no iniciaba perinatalmente pero al momento del parto, o únicamente en el recién nacido o el sin tratamiento. La población eran madres con infección VIH del estado de Nueva York, que por su diagnóstico tardío o preferencias no recibieron el esquema recomendado.</p>	<p>Los bebés que no reciben lactancia materna, la administración diaria de NVP desde el nacimiento o NVP al nacer más ZDV dos veces al día desde el nacimiento hasta 4 a 6 semanas de edad. Opción B: (Para madres infectadas por el VIH que no son elegibles por su propia salud, la profilaxis ARV opción B consta de triple profilaxis antirretroviral hasta el parto). En los bebés, independientemente de las prácticas de alimentación, la profilaxis debe ser combinada con la administración diaria de NVP o ZDV dos veces al día desde el nacimiento hasta los 4 a 6 semanas de edad.</p> <p>Guía WHO 2013 (35). Todas las mujeres embarazadas con VIH deben iniciar tratamiento antirretroviral triple (tratamiento antirretroviral), que debe mantenerse al menos durante el período de riesgo de transmisión de madre a hijo. El recién nacido debe recibir 4-6 semanas con NVP una vez al día o ZDV dos veces al día. Para las madres que se presentan en trabajo de parto con estado serológico desconocido, debe hacerse una prueba rápida VIH. Para las mujeres con resultados positivos, se debe iniciar terapia triple y considerar profilaxis prolongada al bebé. Debido a que se requieren varias semanas o meses de tratamiento antirretroviral materna para lograr supresión viral, cuando una madre inicia tratamiento antirretroviral muy tarde en el embarazo (por ejemplo, menos de cuatro semanas antes del parto), durante o después del parto, se puede considerar un aumento en la duración de la profilaxis infantil con NVP a 12 semanas.</p>

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
		<p>La frecuencia de transmisión fue de 6.1% para las que recibieron el esquema desde el periodo perinatal, 9.3% para los recién nacidos que recibieron la ZDV desde el nacimiento por 6 semanas y 26.6% para las que no recibieron tratamiento. Esto da un RR 0.23 (IC 95% 0.16–0.34) para el grupo con tratamiento prenatal vs no tratamiento y de 0.35 (IC 95% 0.19–0.65) para el grupo con tratamiento neonatal solamente vs no tratamiento. [ALTA CALIDAD METODOLÓGICA (++)].</p> <p>En el año 2000 un grupo de Tailandia (29), mediante un experimento clínico controlado, buscaron determinar si el tiempo de inicio prenatal y el tiempo de profilaxis postnatal tiene impactos en la frecuencia de transmisión perinatal. La población consta de madres con infección con VIH de 28 semanas de gestación que aceptaran no lactar a sus hijos. Se aleatorizaron un total de 1114 madres en 4 grupos: Largo-largo, recibían Zidovudina desde la semana 28 hasta el parto y el recién nacido recibía 6 semanas de Zidovudina. Largo-Corto ZDV desde la semana 28 y tan sólo 3 días de ZDV al recién nacido. Corto-largo. ZDV materna solo desde la semana 35 y el recién nacido 6 semanas. Corto-corto ZDV materna desde semana 35 y recién nacido solo 3 días. Este último grupo fue suspendido luego de un primer análisis interino que mostró una mayor frecuencia de transmisión en este grupo. Este estudio mostró un frecuencia de transmisión de 4.1% para el grupo Largo-largo en el primer corte interino y al final de 6.5%, comparado con el grupo Largo-corto que fue de 4.7%, Corto-largo 8,6% y corto-corto de 10.5% en el análisis interino para este último. Con estos datos se evidencia una diferencia significativa entre el esquema largo-largo y el esquema corto-corto (RR 0.39 IC 95% 0.18 a 0.82) mientras que la diferencia no fue significativa para los otros grupos (Largo-largo vs Largo-corto RR1.38 IC 95% 0.75 a 2.52) (Largo-largo vs Corto-largo RR 0.75 IC 95% 0.45 a 1.26). Aquí también se comparó mortalidad y eventos adversos serios y no se encontraron diferencias entre los grupo aunque con muy bajo poder para definir mortalidad. Este estudio fue calificado como de [ALTA CALIDAD METODOLÓGICA (++)]</p> <p>Dorembaum y Cols. en un estudio multicéntrico controlado internacional con base en Estados Unidos (30), quiso determinar si adicionar Nevirapina (NVP) en el parto y el recién nacido a terapia estándar o tratamiento materno cambiaba la frecuencia de transmisión perinatal de VIH. El estudio a 1506 mujeres tamizadas a las 28 semanas y luego enmendado para tamizar desde semana 20 con infección de VIH y que iniciaran tratamiento antirretroviral o vinieran recibiendo según su médico tratante. Al momento de parto recibían una dosis de NVP y a los recién nacidos una dosis adicional a los 2 días de vida. El grupo control recibe placebo.</p>	<p>Guías Británicas 2012 (36): se recomienda la mono terapia con Zidovudina si la carga viral (CV) materna es menor a 50 copias/ml a las 36 semanas o más de gestación (1C). Los lactantes menores de 72 horas de edad, nacidos de madres no tratadas para VIH, deben iniciar de inmediato terapia de tres fármacos durante 4 semanas (1C). Se recomienda la terapia infantil de tres drogas para todas las circunstancias que no sean la recomendación inicial si la carga viral materna a las 36 semanas de gestación no es menor a 50 copias/ml (2C). La profilaxis neonatal debe comenzar poco después de nacer, idealmente dentro de 4h y debe continuarse durante 4 semanas. (1C).</p>

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
		<p>Los resultados fueron una transmisión de 1.4% para el grupo NVP y 1.6% para el grupo placebo (RR 0.88 IC 95% 0.36 a 2.15). Este estudio fue interrumpido en el 3er análisis interino por futilidad. Un análisis multivariado a posteriori mostró que solo los conteos virales al parto mayores de 10000 copias presentaron menor transmisión en favor de la NVP (OR ajustado 4.7 IC 95% 1.8-9.9). Igualmente se evaluó mortalidad y toxicidad severa, no encontrado diferencias significativas entre los grupos, aunque muy bajo poder para demostrar diferencias en mortalidad. [ALTA CALIDAD METODOLÓGICA (++)].</p> <p>En Tailandia, Lallemand y su equipo (31) en 2004 condujo un estudio clínico controlado similar al de Dorembaun en 1445 madres con infección por VIH tamizadas a la semana 28 (mediana de inicio 31 semanas) a recibir profilaxis estándar con Zidovudina perinatal, parto y postnatal con la adición de NVP al inicio del trabajo de parto y al recién nacido en su 2 día de vida (N-N), solo a la madre (N-P), o a ninguno (P-P), placebo controlado. Se midió como desenlace principal la transmisión perinatal. El estudio fue interrumpido en su primer análisis interino y el grupo P-P fue eliminado por encontrar diferencias muy significativas entre el grupo de N-N (N-N 1.1% vs P-P 6.3%; RR 0.18 IC 95% 0.06-0.51). Al finalizar el estudio el grupo N-N presentó una frecuencia de 2% vs 2.8% en el grupo que solo recibió la madre (RR 0.70 IC 95% 0.33 a 1.45). Reporta igualmente no diferencias en mortalidad (muy bajo poder) y en toxicidad severa (no reportan datos por grupo). [ALTA CALIDAD METODOLÓGICA (++)].</p> <p>Con frecuencia las madres se presentan de forma tardía o sin diagnóstico hasta el momento del nacimiento. Gray y colaboradores en 2005 en Sur África (32) realizaron un estudio controlado en 1030 madres (solo se analizaron 570 que no dieron lactancia materna) al momento del parto tuvieron una prueba rápida VIH positiva. Se aleatorizó a los recién nacidos a recibir NVP en dosis única o ZDV por 6 semanas (No enmascaramiento). Se evaluó la transmisión perinatal encontrando una diferencia no significativa de 14.2% para el grupo NVP y 15.2% en el grupo ZDV (RR 0.93 IC 95% 0.62 a 1.38). Se analizó la mortalidad y eventos adversos serios (incluyendo un grupo que recibe lactancia) y no se encontraron diferencias significativas (muy bajo poder en esta muestra para mortalidad). [ACEPTABLE CALIDAD METODOLÓGICA (+)].</p>	

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
		<p>Nuevamente en 2006 el grupo de Gray (33) en Sur África realizaron un experimento controlado en madres con inicio de profilaxis muy tardía (semana 34-36) a 4 esquemas de profilaxis diferentes. Se aleatorizaron 373 madres y fue un estudio no enmascarado. Un grupo recibió esquema estándar de ZDV a madre y recién nacido (grupo ZDV), el segundo grupo recibió Estavudina (D4T) madre y recién nacido (grupo D4T), el tercer grupo recibió Didanosina (DDI) madre y recién nacido (grupo DDI), y el 4 grupo recibió una combinación de las 2 últimas, madre e hijo (grupo D4T/DDI). Las frecuencias de infección VIH por grupo fueron: grupo D4T 12.1% (IC 95% 6.2-20.6), grupo DDI (10.6% IC 95% 5.2-18.7), grupo D4T/DDI 4.6% (IC 95% 1.3-11.2), y grupo ZDV (referente) 5/89 5.6% (IC 95% 1.9-12.6). No fueron significativamente diferentes. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad (pero muy bajo poder) o eventos adversos serios entre los grupos. [ACCEPTABLE CALIDAD METODOLÓGICA] (+).</p> <p>Finalmente, se encontró un estudio adicional publicado por Nielsen-Saines en 2012 (34), multicéntrico internacional con principal aporte de Brasil en madres sin diagnóstico al momento del parto con prueba rápida para VIH en el trabajo de parto. Se aleatorizaron 1745 recién nacidos a tratamiento de forma no enmascarada. El primer grupo recibió terapia estándar con Zidovudina por 6 semanas. El 2 grupo recibió además de ZDV, 3 dosis de Nevirapina (0-48h nacimiento, 48h de la 1a, 96h de la 2a). El tercer grupo recibió además de la ZDV, 2 semanas de Nelfinavir (NFV) y Lamivudina (3TC). El estudio mostró una frecuencia de infección por VIH de 10.8% en ZDV, 6.9% en ZDV/NVP y 7.19% en ZDV/NFV/3TC (p=0.03) (OR ajustado ZDV vs ZDV/NFV/3TC 0.50 [IC 95% 0.24-1.01]; OR ajustado ZDV vs ZDV/NVP 0.39 [IC 95% 0.19-0.82]). Igualmente se analizó mortalidad (bajo poder), frecuencia de eventos adversos serios, frecuencia y tipo de mutaciones de resistencia por genotipificación a 3 meses sin encontrar diferencias significativas. Este estudio fue calificado como de [ACCEPTABLE CALIDAD METODOLÓGICA (+)].</p>	

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
¿Existe incertidumbre importante sobre los valores de los desenlaces principales?	Incertidumbre y/o variabilidad importante <input type="checkbox"/> Posible incertidumbre <input type="checkbox"/> Probablemente no existe incertidumbre <input checked="" type="checkbox"/> No existe incertidumbre <input type="checkbox"/> No existen desenlaces indeseables conocidos <input type="checkbox"/>	Se realizó una búsqueda en MEDLINE con los siguientes argumentos: "Patient Preference"[Mesh] AND ("Infectious Disease Transmission, Madre-hijo"[Mesh]) OR MTCT[Title/Abstract] OR mother-to-child transmission[Title/Abstract]. Se encontró 1 artículo relevante. Se trata de un estudio conducido en Burkina Faso, Kenya, Malawi y Uganda que busca a través de métodos cuantitativos y cualitativos determinar la información y consejería que perciben los usuarios de los programas de reducción de transmisión perinatal para buscar oportunidades de mejora. Utiliza como información un estudio anterior que evalúa las experiencias en la realización de pruebas para VIH en múltiples países y métodos de prueba por medio de entrevistas semiestructuradas. Adicionalmente se realizaron 14 entrevistas de profundidad y 20 grupos focales. Este estudio mostró que un 79% de las mujeres mantenían su estatus en secreto, debido a sentimientos de culpa e inutilidad. El 83% informaron a alguien más de su estatus, 63% a un familiar (usualmente padres o hermana). Tan solo 1/3 informaron a la pareja principalmente por miedo de abuso, abandono, o de ser culpadas. No se encontró evidencia de las preferencias dirigidas a los desenlaces escogidos.	En consenso de expertos (No presencial) se definieron los siguientes desenlaces: Desenlaces críticos: Transmisión perinatal (frecuencia de niños infectados), toxicidad (mortalidad, eventos serios), adherencia y resistencia.  En cuestionario dirigido a madre con VIH (Presencial): Desenlaces críticos: Transmisión perinatal (frecuencia de niños infectados), adherencia y resistencia. Desenlaces no importantes: toxicidad (mortalidad, eventos serios).
¿Los efectos beneficiosos son mayores que los perjudiciales?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	Efectos deseables y no deseables: El principal propósito del uso de antirretrovirales en el periodo neonatal es reducir la frecuencia de niños de madres VIH positivas infectados. La evidencia actual muestra un claro beneficio del uso de antirretrovirales como la Zidovudina, la Nevirapina, y otras combinaciones comparadas contra no tratamiento, para lograr reducción de las transmisión perinatal. La duración del tratamiento, al igual que el uso de combinaciones es solo beneficioso en algunos subgrupos. No encontramos evidencia suficiente para determinar el impacto de estas estrategias en la mortalidad de los niños. En cuanto a efectos indeseables, los estudios mostraron un perfil similar de efectos adversos entre grupos, independientemente del medicamento antirretroviral utilizado. No encontramos información comparativa en adherencia. Solo un estudio publicó efectos sobre resistencia viral posterior (bajo poder para interpretación). Consideraciones de los subgrupos: Madres que NO reciben profilaxis ni tratamiento. (Ver tabla 1. GRADE) Se evidencia efectividad de terapia con Zidovudina contra placebo, y Nevirapina + Zidovudina vs Zidovudina sola. No se evidencia diferencia entre Zidovudina vs Nevirapina o tratamiento de 3 días vs 6 días. No hay evidencia clara de cambios en mortalidad. Los efectos adversos no son mayores en las terapias más efectivas y no hay evidencia para adherencia o resistencia por estos esquemas.	Los antirretrovirales disminuyen la transmisión, principalmente disminuyendo la concentración de virus en la madre (sangre y secreciones) (16). La importancia de la carga viral materna como un factor de riesgo para la transmisión de madre a hijo ha sido claramente demostrada. Sin embargo se han sugerido otros mecanismos de la acción de los antirretrovirales en la prevención de la transmisión (16). Nachega y su grupo (20) reportan en su metanálisis una adherencia (definida como mayor de 80%) de 53% en las madres durante el postparto. Factores de no adherencia descritos fueron estrés, depresión, uso de drogas, y altas frecuencias de dosificación. Se reportan resistencia detectada en 33% de madres en profilaxis con ZDV. Para dosis única de NVP se reportan resistencias

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
<p>¿Los recursos requeridos son pocos?</p>	<p>No <input type="checkbox"/>                      Probablemente no <input type="checkbox"/>                      Incierto <input type="checkbox"/>                      Probablemente si <input type="checkbox"/>                      Si <input checked="" type="checkbox"/>                      Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>Madres que reciben profilaxis prenatal adecuada (Ver tabla 2 GRADE)                      Se evidencia efectividad de terapia con Zidovudina contra placebo, y Nevirapina + Zidovudina vs Zidovudina sola. No hay evidencia entre Zidovudina vs Nevirapina y la evidencia no da diferencias con la duración de tratamiento para Zidovudina. No hay evidencia clara de cambios en mortalidad. Los efectos adversos no son mayores para Zidovudina sin importar tiempo de tratamiento, no hay evidencia para Nevirapina sola o combinada y. No hay evidencia para adherencia o resistencia por estos esquemas.                      Madres que reciben tratamiento (Ver tabla 3 GRADE).                      Solo se encontró evidencia de no diferencia de adicionar Nevirapina a profilaxis estándar con Zidovudina, como tampoco mayores cambios en mortalidad o efectos adversos. En otras combinaciones se encontró evidencia. No hay comparaciones de resistencia o adherencia.                      Valores y preferencias:                      Ningún estudio de los valorados reportan valores ni preferencias. La búsqueda de preferencias adicional no aportó información adicional.</p>	<p>del 10-75% en las madres y 4-87% en los niños. (13) Estos índices se disminuyen cuando se adiciona terapias biconjugadas postparto por 4 o 7 días de forma significativa (13). Esto no ha sido evaluado aun en niños.                      Con base en acelerar la expansión mundial de la reducción de la transmisión perinatal, la guía WHO 2013 (35) cambió sus guías de 2010 y ha determinado dar tratamiento triconjugado a todas las madres desde el diagnóstico durante todo el embarazo y la misma profilaxis a los recién nacidos. Ellos buscan regímenes que tienen a ser más simplificados, estandarizados y armonizados. (35)</p>
<p>¿Los recursos requeridos son pocos?</p>	<p>No <input type="checkbox"/>                      Probablemente no <input type="checkbox"/>                      Incierto <input type="checkbox"/>                      Probablemente si <input type="checkbox"/>                      Si <input checked="" type="checkbox"/>                      Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>Durante las búsquedas iniciales se recolectaron 7 estudios de costos. 1 excluido por ser una revisión de método (35), 5 eran evaluaciones económicas y se exponen adelante. Solo uno habla de recursos.                      Galaraga en 2011 (37) publica una revisión sistemática de costeo para VIH. En su revisión encontró 3 estudios de costeo para programas de prevención de transmisión madre hijo. Describe para el estudio de Sur África que para el costeo solo se tuvo en cuenta recursos adicionales al programa en el lugar que ya prestaban servicios de VIH. Otros recursos a tener en cuenta fueron los de la droga de profilaxis (Nevirapina en el parto, y la suspensión oral del neonato). También incluía fórmula de alimentación durante la hospitalización, cotrimoxazol y leche de fórmula de forma ambulatoria.                      No se encontró costos para otros métodos de prevención ni en otros países.</p>	<p>Consideramos que no se requieren recursos adicionales importantes distintos al costo que implica tener disponibles estos medicamentos en todo el país y su baja rotación por la prevalencia global baja en Colombia.</p>

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
<p>¿El incremento en el coste es pequeño en relación con los beneficios netos?</p>	<p>No <input type="checkbox"/>                      Probablemente no <input type="checkbox"/>                      Incierto <input type="checkbox"/>                      Probablemente si <input type="checkbox"/>                      Si <input checked="" type="checkbox"/>                      Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>Durante las búsquedas iniciales se recolectaron 7 estudios de costos. 1 excluido por ser una revisión de método (38), uno era de costeo (ver arriba), 1 ya incluido en una revisión sistemática (39). Se escogieron 3 estudios y una revisión sistemática.</p> <p>Johri en Canadá (40) realizó una revisión sistemática de estudios de evaluaciones económicas en los programas de prevención de transmisión madre-hijo en países de bajo y medianos ingresos. Se identificaron 19 artículos de 1996 a 2010, 10 de costo efectividad, 2 de costo utilidad y 7 de ambos. No se encontraron de costo-beneficio. Todos modelos de cohortes hipotéticas. Rangos de prevalencia de 1 a 26%. La medida de eficacia más usada fue infecciones prevenidas. 16 de los estudios consideraron la estrategia costo efectiva incluyendo análisis de sensibilidad. La calidad de los estudios incluidos (lista de chequeo BMJ) fue pobre. No se describe el componente neonatal.</p> <p>Se encontraron adicionalmente 3 estudios más recientes que incluyen terapia materna: Orlando y su grupo en Malawi (36) evaluó la costo-efectividad de un programa de prevención de transmisión perinatal (proyecto DREAM). Tamizaron 6500 mujeres de las cuales 1118 completaron el programa. Este proyecto incluyó alimentación con lactancia materna por lo que sus resultados son indirectos. Los costos del programa fueron evaluados. Se usó una perspectiva privada y una pública. Los costos totales del programa (42 meses) ascendieron a 434666 US\$, con un costo de 366 US\$ por madre en el programa (25 semanas gestación a 6 meses postparto) y de 67 US\$ por mujer tamizada. La frecuencia de transmisión se calculó en 2.7%, lo que supone para esta población una reducción de 75% y 370 infecciones prevenidas (10449 DALY's). Para la perspectiva privada el costo sería de 998 US\$ por infección prevenida y 35 US\$ por DALY. La perspectiva pública da un costo -261 y -16,5 US\$ respectivamente. El análisis de sensibilidad mostró que el costo de DALY se mantenía por debajo de 50US\$ y los 667US\$ del per capital anual de Malawi. No se presentan datos del segmento neonatal.</p> <p>En 2011 se realizó un estudio de costo efectividad en República Dominicana (37). Comparó el uso de tratamiento materno en 2 y 3er trimestre contra profilaxis con Nevirapina. Los costos fueron tomados de programas africanos reportados en la literatura y la frecuencia de transmisión de una clínica en la república dominicana. No se reporta la perspectiva. El costo total por año para la estrategia Nevirapina (Transmisión 15.4%) es de 1169427US\$ VS el de terapia Con ZDV/3TC/NVP (EFV-Lop/r) es de 1165104US\$ con un ahorro neto de 4323US\$. Si se quita del protocolo EFV por Lop/r el aumento del costo del 523%. No se presentan datos del segmento neonatal.</p>	<p>El gran impacto de las diferentes estrategias a analizar depende principalmente de los costos de las drogas y su efectividad. El tamizaje y el manejo adicional están incluidos en todas las estrategias, por lo cual no es diferencial.</p>

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
<p>¿Cuál sería el impacto en las inequidades en salud?</p>	<p>Las aumenta <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente las aumenta <input type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente las reduce <input type="checkbox"/></p> <p>Las reduce <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>evidencia PROCEDENTE de LA investigación</p> <p>Robberstad en 2010 (38), realiza en Tanzania un estudio de costo-efectividad del cambio de esquema de profilaxis Nevirapina con terapia triple materna. Se incluyó la no terapia como punto de referencia, utilizan un árbol de decisiones con infecciones prevenidas como desenlace y DALY's. Se utiliza una perspectiva pública. Los resultados muestra un costo 26826 US\$ por infección prevenida para NVP vs 7204 US\$ para la triple terapia materna. Esto da una dominancia sobre NVP. El costo incremental de la terapia triple contra no terapia es de 4062US\$ (162 US\$ DALY). El diagrama de tornado muestra que el mayor determinante está en la prevalencia de VIH materno. No discriminan información de costo neonatal.</p> <p>Se realizó una búsqueda MEDLINE con los siguientes criterios: ("Infectious Disease Transmission, Madre-hijo "[Mesh] OR MTCT[Title/Abstract]) OR mother-to-child transmission[Title/Abstract]) AND (health equity[Title/Abstract] OR "Health Services Accessibility"[Mesh]) Límite 2009. Se tamizaron 79 títulos. Solo 1 se encontró relevante.</p> <p>En esta publicación Kerr (41) examina las discrepancias encontradas en Brasil en programas de VIH en niños en cuanto a transmisión perinatal. Menciona la disparidad de transmisión en el Norte (17.6%;18.9%) y la región Noreste (7.9%; 14.3%), comparado con regiones menos pobres de Centro oeste (4.9%; 5.5%) y el Sur (7.3%; 4.4%) del país. Esto se debe a disparidades en el seguimiento del programa de prevención con cobertura de todos los pasos del programa en el Noreste de (31%) comparado con áreas más desarrolladas del país (75%).</p> <p>En Colombia también existe gran disparidad por regiones (9). El principal problema de disparidad, según lo reportado, radica en falta de tamización (82%), y que de las madres tamizadas tan solo un 45% reciben su resultado durante el embarazo (10). El observatorio de VIH/Sida reporta que las mujeres captadas por el sistema de notificación el 95% recibieron tratamiento antirretroviral durante el embarazo, y el 100% de los recién nacidos recibieron profilaxis (10). Es probable que exista subregistro aunque esto no ha sido estudiado.</p>	<p>Se debe considerar para poder llevar a cabo estos esquemas de profilaxis la disponibilidad de tamizaje y entrega (disponibilidad) de los fármacos antirretrovirales en todo el territorio.</p>

Criterios	Juicios	evidencia PROCEDENTE de LA investigación	información adicional
¿La opción aceptable para los agentes implicados?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable	Se realizó una búsqueda MEDLINE con los siguientes criterios: ("Infectious Disease Transmission, Madre-hijo [Mesh] OR MTC[Title/Abstract]) OR mother-to-child transmission[Title/Abstract]) AND (health equity[Title/Abstract] OR "Health Services Accessibility"[Mesh]) Límite 2009. Se tamizaron 79 títulos. Solo 1 se encontró relevante. Publicado en 2012 (42), se realizó un estudio cualitativo de entrevistas a personal encargado de políticas en salud en Sur África. Se tamizaron por correo 27 individuos, se entrevistaron 12 personas mostrando saturación de la información. Entrevistas semiestructuradas y en profundidad presenciales. A nivel de pacientes se priorizó pacientes adherentes y madres para evitar el número de huérfanos. A nivel poblacional se habló de cubrimiento donde se enfatizó, en poblaciones que toman antirretrovirales y regresan al trabajo como prioritario, acceso a tratamiento y se enfatizó en llevar los programas más cerca a la gente. Se habló también de integración con otros programas como facilitador. Existen discrepancias en cuanto a priorizaciones como son tratar a los críticos, tratar los asintomáticos, tratar el que llegue primero.	Dentro de la reunión de expertos no se considera que los agentes implicados tengan problemas de aceptación por ser una estrategia clara, fácil de implementar, altamente costo efectiva.
¿La implementación de la opción es factible?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable	No hay evidencia procedente de la literatura.	El grupo de expertos no encuentra impedimentos de factibilidad para la realización de esta estrategia. Se considera factible.
Balance de las consecuencias	<input type="checkbox"/> Las consecuencias indeseables superan a las consecuencias deseables	<input type="checkbox"/> Las consecuencias indeseables probablemente superan a las consecuencias deseables	<input type="checkbox"/> Las consecuencias deseables claramente superan a las consecuencias indeseables

Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de la opción	Sugerimos no considerar la opción	Sugerimos considerar la opción	Recomendamos a favor de la opción
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Recomendación	<p>Con el fin de disminuir la transmisión materno infantil, para esta recomendación se plantean dos subgrupos maternos: Para hijas e hijos de madres que reciben tratamiento antirretroviral completo, y con evidencia de supresión viral en las últimas 8 semanas del embarazo (o al final del embarazo), se recomienda el uso de Zidovudina postnatal por 6 semanas. Para hijas e hijos de madres que no recibieron tratamiento durante el embarazo o no se alcanzó supresión viral en la medición de las últimas 8 semanas del embarazo, se recomienda que el recién nacido reciba 3 dosis de Nevirapina (1ª dosis al nacimiento, 2ª dosis a las 48 horas de la primera dosis y una 3ª dosis a las 96 horas de la 2ª dosis) en conjunto con Zidovudina por 6 semanas.</p>			
Justificación	<p>Se demostró en los estudios revisados un claro beneficio del uso de terapia combinada con Nevirapina, Zidovudina en neonatos de madres sin tratamiento o con profilaxis tardía. No hay evidencia que, en madres con tratamiento completo, adicionar Nevirapina cambie la frecuencia de transmisión y si podría aumentar los perfiles de resistencia y toxicidad, por lo que no se recomienda para este subgrupo.</p>			
Consideraciones para la implementación	<p>Se requiere disponibilidad de medicamentos antirretrovirales en formulaciones pediátricas en todo el territorio nacional, y que esta estrategia de eliminación de la transmisión materno infantil del VIH se difunda en forma similar al Programa Ampliado de Inmunización (PAI), para garantizar su disponibilidad en todo el territorio, teniendo en cuenta que el programa de vacunación es el mejor difundido en niñas y niños y garantiza su disponibilidad desde recién nacidos.</p>			
Monitorización y evaluación	<p>Vigilar la frecuencia de transmisión materno infantil como un índice de cumplimiento adecuado del tratamiento antirretroviral.</p>			
Prioridades para la investigación	<p>Determinar el papel de la Zidovudina en hijas e hijos de madres adecuadamente tratadas y tiempo total de tratamiento requerido.</p>			

## Referencias

1. Ammann AJ. Is there an acquired immune deficiency syndrome in infants and children? Pediatrics [Internet]. 1983 Sep [cited 2013 Sep 12];72(3):430-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3000281>
2. Ahmad N. Molecular mechanisms of HIV-1 mother-to-child transmission and infection in neonatal target cells. Life sciences [Internet]. 2011 [cited 2013 Jun 25];88:980-6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002432051000411X>
3. Connor E, Sperling R. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. ... England Journal of ... [Internet]. 1994 [cited 2013 Jun 25]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199411033311801>
4. WHO. ANTIRRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING PREGNANT WOMEN AND PREVENTING HIV INFECTION IN INFANTS Recommendations for a public health approach. 2010.
5. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antirretroviral Drugs in Pregnant HIV-1- Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. [Internet]. AIDSinfo. 2012. p. 235. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
6. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro a, Re-kacewicz C, Berrebi a, Bénifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA : the journal of the American Medical Association [Internet]. 2001 Apr 25;285(16):2083-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311097>
7. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), editor. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. [Internet]. Ginebra: WHO; 2010. p. 359. Available from: [http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123\\_GlobalReport\\_full\\_en.pdf](http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf)
8. Kolker J. Compromisos mundiales sobre la infancia y el VIH/Sida UNICEF [Internet]. UNICEF. 2013 [cited 2013 Jun 10]. Available from: [http://www.unicef.org/spanish/aids/index\\_42853.html](http://www.unicef.org/spanish/aids/index_42853.html)

9. Moreno L, Moreno T. INFORME EPIDEMIOLOGICO MENORES DE EDAD VIH/Sida ABRIL 2009 [Internet]. Ministerio de la Protección Social, editor. Bogotá: Observatorio Nacional de VIH/Sida; 2009. p. 57. Available from: [http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio\\_vih/documentos/observatorio/INFORME EPIDEMIOLOGICO VIH EN MENORES 13 ABR 2009 - copia.pdf](http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio_vih/documentos/observatorio/INFORME EPIDEMIOLOGICO VIH EN MENORES 13 ABR 2009 - copia.pdf)
10. Montoya B, Moreno L. INFORME DE ACCESO UNIVERSAL VIH/Sida 2009 [Internet]. OBSERVATORIO NACIONAL DE LA GESTIÓN EN ITS/VIH/Sida, editor. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2009. p. 58. Available from: [http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio\\_vih/documentos/observatorio/INFORME COLOMBIA ACCESO UNIVERSAL VIH 8 ABR 2009.pdf](http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio_vih/documentos/observatorio/INFORME COLOMBIA ACCESO UNIVERSAL VIH 8 ABR 2009.pdf)
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención. Caicedo S. Estrategia para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH. Bogotá; 2013.
12. Mnyani CN, McIntyre J a. Preventing mother-to-child transmission of HIV. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Sep 3];116 Suppl 71-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740178>
13. Ton Q, Frenkel L. HIV drug resistance in mothers and infants following use of antiretrovirals to prevent mother-to-child transmission. Current HIV research [Internet]. 2013 Mar;11(2):126-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432488>
14. Newell M-L, Bunders MJ. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. Current opinion in HIV and AIDS [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2013 Jun 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743789>
15. Paredes R, Marconi VC, Lockman S, Abrams EJ, Kuhn L. Impact of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women and Their Children in Africa: HIV Resistance and Treatment Outcomes. The Journal of infectious diseases [Internet]. 2013 Jun [cited 2013 May 28];207 Suppl (Suppl 2):S93-S100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687295>
16. Read JS. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: antiretroviral strategies. Clinics in perinatology [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Dec [cited 2013 Sep 14];37(4):765-76, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078449>

17. Vergidis PI, Falagas ME, Hamer DH. Meta-analytical studies on the epidemiology, prevention, and treatment of human immunodeficiency virus infection. *Infectious disease clinics of North America* [Internet]. 2009 Jun [cited 2013 Sep 3];23(2):295–308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393910>
18. Tudor Car L, Brusamento S, Elmoniry H, van Velthoven MHMMT, Pape UJ, Welch V, et al. The uptake of integrated perinatal prevention of mother-to-child HIV transmission programs in low- and middle-income countries: a systematic review. *PloS one* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Aug 22];8(3):e56550. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3590218&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Wettstein C, Mugglin C, Egger M, Blaser N, Vizcaya LS, Estill J, et al. Missed opportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and meta-analysis. *AIDS (London, England)* [Internet]. 2012 Nov 28 [cited 2013 Aug 14];26(18):2361–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22948267>
20. Nachega JB, Uthman O a, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS (London, England)* [Internet]. 2012 Oct 23 [cited 2013 Aug 13];26(16):2039–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951634>
21. Le Doaré K, Bland R, Newell M-L. Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Nov [cited 2013 Jun 5];130(5):e1326–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23118140>
22. Mas CM, Miller TL, Cordero C, Dauphin D, White MB, Vila C, et al. The Effects of Fetal and Childhood Exposure to Antiretroviral Agents. *Journal of AIDS & Clinical Research* [Internet]. 2012 [cited 2013 Sep 14];01(S2):1–10. Available from: <http://www.omicsonline.org/2155-6113/2155-6113-S2-001.digital/2155-6113-S2-001.html>
23. Heidari S, Mofenson L, Cotton MF, Marlink R, Cahn P, Katabira E. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV: a review of potential effects on HIV-exposed but uninfected children. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* [Internet]. 2011 Aug 1;57(4):290–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21602695>

24. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A, et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS* (London, England) [Internet]. 2013 Mar 27 [cited 2013 Sep 14];27(6):991–1000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211776>
25. Teasdale CA, Marais BJ, Abrams EJ. HIV: prevention of mother-to-child transmission. *Clinical evidence* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Jul 30];2011(October 2009):1–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3217724&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Sep 14];(7):CD003510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735394>
27. Anexo 3. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach. Ginebra: WHO; 2010. p. 22.
28. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *The New England journal of medicine* [Internet]. 1998 Nov 12 [cited 2013 Sep 13];339(20):1409–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811915>
29. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, et al. 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* [Internet]. 2000 Oct 5 [cited 2013 Sep 14];343(14):982–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018164>
30. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association* [Internet]. 2002 Jul 10 [cited 2013 Sep 14];288(2):189–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095383>

31. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2004 Jul 15;351(3):217–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247338>
32. Gray GE, Urban M, Chersich MF, Bolton C, van Niekerk R, Violari A, et al. A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS (London, England)* [Internet]. 2005 Aug 12;19(12):1289–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16052084>
33. Gray G, Violari A, McIntyre J, Jivkov B, Schnittman S, Reynolds L, et al. Antiviral activity of nucleoside analogues during short-course monotherapy or dual therapy: its role in preventing HIV infection in infants. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* [Internet]. 2006 Jun;42(2):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16639342>
34. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2012 Jun 21;366(25):2368–79. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3590113&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. WHO, editor. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2013 Aug 22]. p. 269. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>
36. Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, Harding K, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV medicine* [Internet]. 2012 Sep 26 [cited 2013 Sep 14];13 Suppl 2(July 2012):87–157. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1293.2012.01030.x>
37. Galárraga O, Wirtz VJ, Figueroa-Lara A, Santa-Ana-Tellez Y, Coulibaly I, Viisainen K, et al. Unit costs for delivery of antiretroviral treatment and prevention of mother-to-child transmission of HIV: a systematic review for low- and middle-income countries. *PharmacoEconomics* [Internet]. 2011 Jul;29(7):579–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21671687>
38. Kahn JG, Marseille E a, Bennett R, Williams BG, Granich R. Cost-effectiveness of antiretroviral therapy for prevention. *Current HIV research* [Internet]. 2011 Sep;9(6):405–15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3529401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

39. McCabe CJ, Goldie SJ, Fisman DN. The cost-effectiveness of directly observed highly-active antiretroviral therapy in the third trimester in HIV-infected pregnant women. *PloS one* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Aug 23];5(4):e10154. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2854147&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Johri M, Ako-Arrey D. The cost-effectiveness of preventing mother-to-child transmission of HIV in low- and middle-income countries: systematic review. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2013 Sep 15];9(1):3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3045936&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Kerr LRFS, Cavalcante MDS, Kendall C, Machado MM, Dourado MI, Galvao M. Disparities in mother-to-child transmission in Northeast Brazil: regional failures within successful country programs. *AIDS care* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Sep 15];23(6):771-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21390888>
42. Kimmel AD, Daniels N, Betancourt TS, Wood R, Prosser LA. Decision maker priorities for providing antiretroviral therapy in HIV-infected South Africans: a qualitative assessment. *AIDS care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Sep 15];24(6):778-92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3352983&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

TABLA GRADE 1. Intervenciones para VIH en recién nacidos de madres VIH SIN PROFILAXIS/ TRATAMIENTO						
Outcomes Intervention and Comparison intervention	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	With comparator	With intervention				
<b>Transmisión materno infantil VIH</b>						
Zidovudina/No tratamiento	27 per 100	7 per 100 (3 to 16)	RR 0.28 (0.13 to 0.62)	323 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate	
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	9 per 100	10 per 100 (6 to 18)	RR 1.22 (0.73 to 2.04)	567 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low	
Nevirapina/Zidovudina	15 per 100	14 per 100 (9 to 21)	RR 0.93 (0.62 to 1.38)	570 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate	
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	11 per 100	7 per 100 (5 to 10)	RR 0.64 (0.44 to 0.94)	1128 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate	
<b>Mortalidad</b>						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	1 per 100	1 per 100 (0 to 5)	RR 0.85 (0.23 to 3.17)	653 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low	
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	2 per 100	3 per 100 (1 to 6)	RR 1.37 (0.64 to 2.96)	1128 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low	
<b>Toxicidad</b>						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	163 per 1000	164 per 1000 (117 to 233)	RR 1.01 (0.72 to 1.43)	653 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate	
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					

Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	505 per 1000	440 per 1000 (389 to 495)	RR 0.87 (0.77 to 0.98)	1128 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low	
<b>Adherencia</b>						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	Desenlace no reportado					
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
<b>Resistencia</b>						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	Desenlace no reportado					
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	48 per 1000	200 per 1000 (20 to 1000)	RR 4.2 (0.43 to 41.03)	31 (1 study)	⊕⊖⊖⊖⊖ very low	

TABLA GRADE 2. Intervenciones para VIH en recién nacidos de madres PROFILAXIS

Outcomes Intervention and Comparison intervention	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	With comparator	With intervention				
<b>Transmisión materno infantil VIH</b>						
Zidovudina/No tratamiento	25 per 100	6 per 100 (5 to 9)	RR 0.26 (0.19 to 0.37)	1023 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	

Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	6 per 100	5 per 100 (3 to 9)	RR 0.72 (0.4 to 1.33)	741 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	6 per 100	1 per 100 (0 to 3)	RR 0.18 (0.06 to 0.51)	713 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
<b>Mortalidad</b>						
Zidovudina/No tratamiento	2 per 100	1 per 100 (0 to 6)	RR 0.51 (0.09 to 2.74)	363 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low	
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	1 per 100	2 per 100 (1 to 6)	RR 1.64 (0.53 to 5.13)	746 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low	
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	1 per 100	0 per 100 (0 to 2)	RR 0.20 (0.02 to 1.68)	713 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low	
<b>Toxicidad</b>						
Zidovudina/No tratamiento	131 per 1000	244 per 1000 (155 to 384)	RR 1.86 (1.18 to 2.93)	363 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low	
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	176 per 1000	183 per 1000 (136 to 250)	RR 1.04 (0.77 to 1.42)	746 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
<b>Adherencia</b>						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	Desenlace no reportado					

Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Resistencia						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	Desenlace no reportado					
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina						

TABLA GRADE 3. Intervenciones para VIH en recién nacidos de madres con TRATAMIENTO						
Outcomes Intervention and Comparison intervention	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	With comparator	With intervention				
Transmisión materno infantil del VIH						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	Desenlace no reportado					
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	2 per 100	1 per 100 (1 to 3)	RR 0.88 (0.36 to 2.15)	1248 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate	

Mortalidad						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	Desenlace no reportado					
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	1 per 100	0 per 100 (0 to 2)	RR 0.59 (0.14 to 2.45)	1413 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low	
Toxicidad						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	Desenlace no reportado					
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	346 per 1000	374 per 1000 (325 to 429)	RR 1.08 (0.94 to 1.24)	1413 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
Adherencia						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	Desenlace no reportado					
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					

Resistencia						
Zidovudina/No tratamiento	Desenlace no reportado					
Zidovudina 3 días/Zidovudina 6 semanas	Desenlace no reportado					
Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					
Zidovudina más Nevirapina/Zidovudina	Desenlace no reportado					

Calificaciones de la certidumbre respecto a la evidencia (GRADE)\*\*

Calificación	Definiciones	Implicaciones
⊕⊕⊕⊕ Alta	La investigación provee un muy buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy baja.	La evidencia es una excelente base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que no se requiera evaluación de impacto ni monitoreo del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕⊕○ Moderada	La investigación provee un buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es moderada.	La evidencia es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se requiera monitoreo del impacto y podría justificarse una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕○○ Baja	La investigación provee alguna indicación del efecto probable; sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es alta.	La evidencia provee alguna base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.

⊕○○○	La investigación no provee una indicación confiable sobre el efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy alta.	La evidencia no es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es altamente probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
Muy baja		
*Sustancialmente diferente = una diferencia tal que podría tener efectos en la decisión tomada.		
**The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group comenzó en el año 2000 como una colaboración informal de personas con interés en hacer frente a las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en el cuidado de la salud. El grupo de trabajo ha desarrollado un enfoque común, sensible y transparente para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Muchas organizaciones internacionales, han contribuido en el desarrollo del enfoque y han comenzado a utilizarlo.		

## Anexo 14. Documentos de soporte recomendación 2. Alimentación láctea en niñas y niños hijas e hijos de madre con infección VIH/Sida

### Anexo 14.1. Tabla de evidencia

Referencia	Nduati2000
Tipo de estudio	ECA
Calidad Metodológica	ACEPTABLE +
Comentarios Método	No adherencia a la intervención asignada, no fue posible realizar enmascaramiento de los dos tipos de intervención sin embargo los tipos de desenlaces medidos eran duros ya que la infección la median con PCR positiva y mortalidad con casos de muerte.
Número de pacientes	401
Características de los pacientes	Niñas y niños no infectados expuestos, hijas e hijos de madres con infección confirmada por VIH/Sida.
Intervención	Leche de fórmula sin tratamiento antirretroviral
Comparación	Leche materna sin tratamiento antirretroviral
Tiempo de seguimiento	24 meses con mediciones de infección y mortalidad en varias etapas
Desenlaces	El desenlace fue medir transmisión materno infantil por medio de infección positiva medida por PCR. Otros desenlaces sobrevivida hasta los 24 meses de edad como estar libre de infección o vivo. El tercer desenlace evaluado es mortalidad medido como no haber fallecido durante el seguimiento
Resultados	Tasa de infección acumulada a los 24 meses fue mayor para el grupo de leche materna contra el grupo de leche de fórmula 36.7% IC 95% (29% - 44.4%) la lactancia con leche materna y 20.5% IC 95% (14% -27% p0.01 para leche de formula. La Adherencia leche materna 96% y 70% a leche de fórmula. La mortalidad medida como tasa de mortalidad acumulada a los 24 meses fue leche de fórmula 24.4% IC 95% (18.2%-30.2%) y leche materna 20.0% IC 9% (14.4-25.6). Encontrando que no existían diferencias entre las dos
Referencia	McGrath 2012

Tipo de estudio	Cohorte
Calidad Metodológica	ACEPTABLE +
Comentarios Método	No realizan enmascaramiento de las intervenciones presentan muchas pérdidas, no hay una adecuada adherencia a la intervención inicial. Realizan análisis de intención a tratar.
Número de pacientes	338
Características de los pacientes	Niñas y niños no infectados desde 0 meses hijas e hijos de madres infectadas por VIH. Los niños eran captados desde que la madre se encontraba en gestación.
Intervención	Leche materna hasta los 24 meses sin tratamiento antirretroviral ni al hijo ni a la madre
Comparación	Leche de fórmula sin tratamiento antirretroviral
Tiempo de seguimiento	24 semanas
Desenlaces	Se midió como desenlaces el crecimiento y desarrollo de los lactantes por medio del puntaje Z se analizó todas las medidas antropométricas que habían sido tomadas en una época anterior y se definieron como desenlaces primarios peso bajo para la edad que se definía como tener un peso por debajo de dos desviaciones estándar del puntaje Z, talla baja para la edad definida como estar por debajo de dos desviaciones estándar del puntaje Z y peso bajo para la talla definido como estar por debajo de dos desviaciones estándar para el puntaje Z.
Resultados	En ambos grupos, el crecimiento disminuyó de manera constante durante el seguimiento. A los 2 años de edad el 29% de los niños tenían bajo peso (WAZ <-2), el 18% desgaste (WLZ <-2), y el 58% sufría estancamiento (LAZ <-2), sin diferencias por brazo. La educación superior y una mayor estatura materna se asociaron con un menor riesgo de insuficiencia ponderal y retraso del crecimiento [peso: HR ajustado (AHR) = 0,90 (IC del 95%: 0,83 a 0,99), p = 0,03, y AHR = 0,92 (IC del 95%: 0,87 a 0,97), p = 0,002, y el retraso del crecimiento: AHR = 0,91 (IC del 95%: 0,85 a 0,97), p = 0,003, y AHR = 0,96 (IC del 95%: 0,92 a 0,99), p = 0,02, respectivamente]. La diarrea se asoció con un mayor riesgo de desgaste [AHR = 2,26 (IC del 95%: 1,11, 4,62), p = 0,03]. para bajo peso WAZ menor - DE comparando leche de formula con leche materna resultados

Referencia	Peltier 2009
Tipo de estudio	Cohorte
Calidad Metodológica	ACEPTABLE +
Comentarios Método	No hacen comparaciones entre los desertores y los pacientes incluidos en el programa. Para medir la exposición que son los tipos de alimentación es por medio de entrevistas hay sesgo de recuerdo. No hay forma de realizar enmascaramiento de las intervenciones.
Número de pacientes	532
Características de los pacientes	Niñas y niños recién nacidos no infectados hijas e hijos de madres infectadas por VIH/Sida captados desde que la madre se encontraba en gestación.
Intervención	Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses más tratamiento antirretroviral el esquema de tratamiento antirretroviral se da según el recuento de LT CD4 si el recuento de LT CD4 menor a 350 se dará Estavudina, lamivudina y Nevirapina si el recuento de LT CD4 es mayor a 350 dar Zidovudina, lamivudina y Efavirenz tratamiento antirretroviral es por 7 meses más un mes después del destete.
Comparación	leche de formula sin tratamiento antirretroviral
Tiempo de seguimiento	9 meses para evaluar transmisión materno infantil y mortalidad
Desenlaces	El desenlace primario fue medio transmisión materno infantil, es decir haber adquirido la infección en este lapso de tiempo descartando estar infectado a las 6 semanas de vida y tener posteriormente PCR ADN positiva para VIH. Se midió mortalidad como evento de haber fallecido durante este periodo de tiempo.

Resultados	De los 532 recién nacidos, 227 (43%) recibieron lactancia con leche materna y 305 (57%) recibieron lactancia con leche de fórmula. En total 7 (1.3%) niños presentaron infección por VIH de los cuales 6 se infectaron in útero. Solo un niño en el grupo de lactancia materna se infectó entre el 3 – 7 mes correspondiendo al riesgo acumulado de infección postnatal a los 9 de 0.5% [IC 95% 0.1–3.4%; P=0.24] con lactancia materna. La mortalidad acumulada a los 9 meses fue 3.3% (IC 95% 1.6–6.9%) en el grupo de lactancia con leche materna y 5.7% (IC 95% 3.6–9.2%) en el grupo de lactancia con leche de fórmula (P=0.20). La supervivencia libre de VIH a los 9 meses fue WAZ 95% (IC 95% 91–97%) en el grupo de lactancia con leche materna y 94% (IC 95% 91–96%) para el grupo de lactancia con leche de fórmula (P=0.66), sin diferencias significativas en el análisis ajustado Hazard ratio ajustado para el grupo de lactancia leche materna 1.2 (IC 95% 0.5–2.9%).
------------	---

Referencia	Thior 2006
Tipo de estudio	ECA
Calidad Metodológica	ACEPTABLE +
Comentarios Método	Existe una adecuada aleatorización a la intervención, no es posible realizar enmascaramiento de la intervención se presentaron pérdidas durante el seguimiento.
Número de pacientes	1179
Características de los pacientes	Niñas y niños recién nacidos no infectados, hijas e hijos de madres infectadas por VIH/Sida captados desde que la madre se encontraba en gestación.
Intervención	Lactancia materna mas Zidovudina por 6 meses
Comparación	leche de fórmula mas Zidovudina por un mes
Tiempo de seguimiento	18 meses

Desenlaces	<p>El desenlace primario fue medio transmisión materno infantil a los 7 meses de edad es decir haber adquirido la infección en este lapso de tiempo descartando estar infectado a las 6 semanas de vida y tener posteriormente PCR ADN positiva para VIH.</p> <p>Se midió mortalidad a los 18 meses como evento de haber fallecido durante este periodo de tiempo.</p>
Resultados	<p>La tasa de infección por VIH a los 7 meses fue 56% (32 lactantes en el grupo de lactancia con leche de fórmula) vs 9% (51 lactantes en el grupo de lactancia con leche materna) (P=.04; IC 95% para la diferencia, -6.4% a -0.4 %). La tasa de mortalidad acumulada a los 18 meses fue 80 lactantes (13.9% lactancia con leche de fórmula) vs 86 lactantes (15.1 % lactancia con leche materna) P=.60; IC 95% para la diferencia, -5.3% a 2.9%). La mortalidad acumulada a los 7 meses fue significativamente más alta para el grupo de lactancia con leche de fórmula que para el grupo de lactancia con leche (9.3% vs 4.9%; P=.003), pero esta diferencia disminuyó más allá del mes 7 ya que la distribución del tiempo de mortalidad alrededor de los 18 meses no fue significativamente diferente.</p>

Referencia	Kuhn 2008
Tipo de estudio	ECA
Calidad Metodológica	ACEPTABLE +
Comentarios Método	Existe una adecuada aleatorización a la intervención, no es posible realizar enmascaramiento de la intervención se presentaron pérdidas durante el seguimiento. La adherencia a la intervención asignada inicialmente es adecuada
Número de pacientes	958
Características de los pacientes	Niñas y niños recién nacidos no infectados, hijas e hijos de madres infectadas por VIH/Sida captados desde que la madre se encontraba en gestación.
Intervención	Lactancia materna exclusiva con destete temprano a los 4 meses de edad
Comparación	Lactancia materna con destete tardío

Tiempo de seguimiento	24 meses
Desenlaces	Los desenlaces primarios que abarca el estudio fueron en primer lugar transmisión vertical a los 24 meses medida por PCR ADN positiva después de las 6 semanas de vida. También tiene en cuenta sobrevida definido como estar libre de infección o de muerte a los 24 meses de edad. Por último, tiene en cuenta mortalidad definido como haber fallecido durante el tiempo de seguimiento.
Resultados	<p>En el grupo de intervención 69% de las madres detuvieron la lactancia materna a los 5 meses o más temprano; 68,8 % de estas mujeres reportaron el destete completo en menos de dos días, en el grupo control, la duración media de lactancia con leche materna fue de 16 meses. En toda la cohorte no se presento diferencias significativas entre los grupos en la tasa de sobrevida libre de VIH entre los niños; 68.4% y 64% sobrevivieron a los 24 meses libre de infección po VIH</p> <p>En el grupo e intervención y en el grupo control, respectivamente (P = 0.13). Entre los lactantes quienes continuaron recibiendo lactancia materna y que no se encontraban infectados por VIH a los 4 meses no existió diferencias significativas entre los grupos en la sobrevida por estar libre de VIH a los 24 meses (83.9% y 80.7% en los grupos de intervención y de control respectivamente; P = 0.27). Los niños que se encontraban infectados a los 4 meses presentaron alta mortalidad a los 24 meses se habían sido asignados al grupo control (73.6% vs. 54.8%, P = 0.007).</p>

Referencia	Arpadi 2009
Tipo de estudio	ECA
Calidad Metodológica	ACEPTABLE +
Comentarios Método	Existe una adecuada aleatorización a la intervención, no es posible realizar enmascaramiento de la intervención se presentaron pérdidas durante el seguimiento. La adherencia a la intervención asignada inicialmente es adecuada
Número de pacientes	593

Características de los pacientes	Niñas y niños recién nacidos no infectados, hijas e hijos de madres infectadas por VIH/Sida captados desde que la madre se encontraba en gestación.
Intervención	Lactancia materna exclusiva con destete temprano a los 4 meses de edad
Comparación	Lactancia materna con destete tardío
Tiempo de seguimiento	24 meses
Desenlaces	EL desenlace primario de este estudio fue realizar un seguimiento del puntaje Z para el peso para la edad realizan promedios de las mediciones en diferentes momentos del seguimiento hasta los 24 meses.
Resultados	<p>La ausencia de lactancia materna se asoció con una disminución significativa en WAZ de 0,28 (IC del 95%: 0,39 a 0,17) cuando se controló por la estación, el peso al nacer, carga viral materna, el IMC (índice de masa corporal), el estado civil, la educación, y estado socioeconómico. El beneficio de la lactancia materna era más pronunciada en la temporada de lluvias (de octubre a abril), con 0,33 (IC del 95%: 0,21 a 0,46) aumento en WAZ. Se observó un beneficio más pequeño en la temporada seca, cuando la lactancia materna se asoció con CI 0,22 (95%: 0.1, 0.34) aumento de la WAZ.</p> <p>El peso para la talla (WAZ) disminuyó de forma precipitada entre los meses de edad 4.5 -15 en todos los lactantes, pero esta disminución fue menor entre el grupo control. No se encontró diferencia de WAZ entre los niños que aún se encontraban lactando con leche materna o no entre los 18 y 21 meses de edad.</p> <p>La ausencia de lactancia materna se encontraba asociada con una disminución significativa del WAZ 0.28 (IC 95%: 0.39, 0.17) controlando otras variables.</p> <p>El peso para la edad en puntaje z en 51 lactantes que murieron entre 4.5 and 15 meses fue en , 0.88 (IC 95% : 0.54, 1.21) más bajo que para niños que sobrevivieron (P , 0.0001),</p> <p>El crecimiento temprano se ve comprometido en los niños no infectados nacidos de madres infectadas por el VIH en Zambia. La lactancia con leche materna continua parcialmente mitiga este efecto hasta los 15 meses. Se necesita intervenciones nutricionales para complementar la lactancia materna después de los 6 meses.</p>

Anexo 14.2. Marco de “Evidencia a recomendaciones” EtR y tablas GRADE

De la evidencia a las recomendaciones marco de trabajo para recomendaciones clínicas (sistema sanitario)

<p>¿En niñas y niños menores de 12 meses de edad, hijas e hijos de madre con infección VIH/Sida cual es la mejor estrategia de alimentación para reducir la transmisión materno infantil y otros desenlaces indeseables?</p>	
<p>Problema: estrategia de aporte de lácteo en menores de 12 meses de edad</p> <p>Opción: leche de formula</p> <p>Comparación: leche materna</p> <p>Escenario: atención primaria</p> <p>Perspectiva: sistema sanitario</p>	<p>Antecedentes: La alimentación con leche materna es la alimentación recomendada para todos los lactantes excepto en condiciones específicas dentro de las que se encuentra el ser hija o hijo de madre infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que se ha demostrado que la leche materna es responsable de transmisión de VIH/Sida de la madre al niño el porcentaje varía entre 14 y 25% en países desarrollados y entre 13 y 42% en países en vías de desarrollo; se estima que entre el 5 y el 20% de lactantes nacidos de madres VIH adquieren la infección a través de la lactancia materna con cifras que pueden llegar hasta 35 a 40% en casos donde la lactancia se prolonga hasta 6 meses o más y cuando se realiza alimentación mixta es decir en forma combinada con leche de fórmula o alimentos sólidos(1). Las cifras de transmisión aumentan si la madre presenta una infección aguda durante la gestación con un odds ratio de 15.19; IC 95%:3.98–56.30) cuando se comparan con madres infectadas previas a la gestación, y en casos de infección postnatal con tasas de transmisión de 35.8%; ya que en la infección aguda materna se suman factores como combinación de altas cargas virales, alimentación con leche materna y vía del parto (2). El Modelo de Gestión Programático de VIH/Sida de 2006, contempla en Colombia el suministro de fórmula láctea de reemplazo a los niños nacidos de madres infectadas con VIH y este se debe garantizar en forma suficiente y oportuna. (3); sin embargo en la medición del porcentaje de transmisión materno infantil de la cohorte del 2010 el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia reportó que se presentaron 38 casos de TMI en donde el 91% de las niñas y niños no recibieron la alimentación con fórmula láctea de manera exclusiva hasta los 6 meses de edad, solo 9% refirieron haber recibido fórmula de reemplazo de manera exclusiva hasta los 6 meses, y sólo el 3% de los expuestos al VIH, recibió las intervenciones completas para la prevención de la transmisión materno infantil (TMI) del VIH), tratamiento antirretroviral en el anteparto, 2)</p>

profilaxis antirretroviral intraparto, 3) parto por cesárea o parto vaginal si está indicado de acuerdo al valor de la carga viral realizada antes de la atención del parto, 4) profilaxis antirretroviral de la niña o niño expuesto por 42 días y 5) fórmula láctea, administración exclusiva desde el momento de su nacimiento hasta finalizados los 6 meses de edad. (4). Las coberturas de fórmulas lácteas reportados en la cuenta de alto costo se encuentra en un 88%. Hay que tener en cuenta que un aporte lácteo deficiente durante el primer año de vida puede conllevar desenlaces como desnutrición y déficit de nutrientes en países en desarrollo; de la misma forma, sin las condiciones adecuadas como agua potable y buena sanidad en la preparación de fórmulas lácteas pueden desencadenar un aumento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad diarreica aguda e infecciones respiratorias agudas. Para 2011 Colombia reporta para menores de 5 años prevalencias de 13.2% de desnutrición crónica y un 3.4% de desnutrición aguda y en 2010 se reporta una cobertura del servicio de acueducto de 87.6% para el territorio nacional (5).

Otra de las posibles formas postnatales de transmisión materno infantil de VIH es la pre masticación, que consiste en masticar alimentos o medicinas por parte del cuidador antes de administrárselas al niño; sin embargo, un estudio de casos y controles publicado en el 2012 (6) mostró que no hay diferencias significativas en relación con este antecedente (OR 1.5% IC 95% 0.3-7).

Colombia presenta unas condiciones socioeconómicas desiguales bajo un sistema de salud unificado en donde se debe garantizar los principios de equidad, tanto en medidas como vacunación universal, acceso a estrategias nutricionales, acceso a agua potable y a otras medidas sanitarias que agregadas a las estrategias de prevención de la transmisión materno infantil aseguren un desarrollo y supervivencia adecuados a las niñas y niños de madre VIH, razón por la cual es importante dar pautas claras acerca de la alimentación de la niña o niño menor de un 1 año de edad hija e hijo de una madre con VIH.

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>PROBLEMA</p> <p>¿El problema es prioritario?</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no <input type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente si <input type="checkbox"/></p> <p>Si <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>La transmisión materno infantil del VIH es la forma más común de adquisición del virus en la población infantil, intervenciones eficaces y efectivas para disminuir la transmisión in útero e intraparto han sido desarrolladas e implementadas. Sin embargo, una proporción ocurre post natal alrededor de la administración de lactancia materna; y la evitación de lactancia materna en casos documentados de infección materna es parte de la estrategia post parto para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH al neonato</p> <p>Actualmente algunas investigaciones han demostrado que junto al uso materno de antirretrovirales (ARV) el amamantamiento sería posible en contextos de países donde la mortalidad infantil secundaria a causas no generadas por VIH directamente en ausencia de leche materna es elevada como la reportada en países Africanos donde la mortalidad reportada fue de 9.6% para alimentación con leche de fórmula vs 0.68% con leche materna (7), y donde el suministro de fórmulas lácteas no está asegurado por el estado. En estos contextos se ha preservado la lactancia materna exclusiva en combinación con tratamiento antirretroviral a la madre y al lactante (8)(9); y los estudios han reportado que la transmisión vertical cambia de 42% al 5% cuando se adopta esta estrategia. En Colombia datos de la estrategia para la Eliminación de la Transmisión Materno Infantil del VIH y de la Sífilis Congénita muestran que para el año 2010 el porcentaje de transmisión materno infantil del VIH en Colombia fue de 5.3% teniendo en cuenta que la meta para el año 2015 es 2% o menos aún existe trabajo por hacer para bajar esta cifra sin descuidar un adecuado aporte proteico calórico a estos lactantes y evitar otras enfermedades como enfermedad diarreica aguda y otras infecciosas prevalentes de la infancia por lo cual es necesario asegurar una alimentación aceptable, factible, accesible segura y sostenible para evitar desenlaces adversos como lo demuestran estudios realizados en África principalmente (10), en nuestro país no se conocen datos.</p> <p>En Colombia datos recientes de 2012 del reporte para la eliminación de VIH y sífilis de la organización mundial de la salud, UNICEF y ONUSIDA muestran una reducción del 14.2% de la transmisión vertical de VIH entre los años 2009 y 2011 en América latina. Si se evita el componente de lactancia materna la transmisión vertical cae 9.2% (11) sin embargo, aún las coberturas en salud no son completas solo se reporta 60% de mujeres embarazadas con tamizaje para VIH que recibieron el resultado en el 2010 en Colombia.</p>	<p>En el plan obligatorio de salud Colombia no tiene normado la administración de fórmula láctea hasta los 6 meses de edad para prevenir la transmisión materno infantil y asegurar un adecuado aporte nutricional. Sin embargo, después de esta edad es necesario asegurar la continuidad de la fórmula láctea hasta el año además de una adecuada alimentación complementaria hasta los 12 meses de edad; con el fin de disminuirla desnutrición y sus consecuencias en el desarrollo psicomotor, cognoscitivas, pondoestaturales e inmunológicas que aseguran cumplir con las metas del milenio, mediante estrategias tales como AIEPI (Atención Integral de las Enfermedades Prevalentes de la Infancia) ya bien implementadas a nivel mundial y regional.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>¿Cuál es la certidumbre global en la evidencia?</p> <p>BALANCE BENEFICIO RIESGO</p>	<p>No hay estudios <input type="checkbox"/></p> <p>Muy baja <input type="checkbox"/></p> <p>Baja <input type="checkbox"/></p> <p>Moderada <input type="checkbox"/></p> <p>Alta <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>Según las estadísticas del Instituto Nacional de Salud, la disponibilidad de agua potable varía drásticamente entre las áreas rurales y urbanas de nuestro país especialmente en departamentos de escasos recursos, esta evaluación se hace por medio del índice de riesgos de la calidad del agua para el consumo humano (IRCA) , para el período 2007 – 2011 el informe mostró dentro de la distribución de riesgo para la salud por el suministro de agua el riesgo se distribuyó a nivel nacional de la siguiente manera: 57.99% sin riesgo, 1.46% riesgo bajo, 10.66% riesgo medio, 21.94% riesgo alto y 7.95% como inviable sanitariamente, (12) lo que demuestra qué hay severos contrastes en la disponibilidad de recursos salubres, en este caso cobertura de agua potable.</p> <p>Teniendo en cuenta que las guías para el manejo de VIH/Sida en Colombia del año 2006 no contemplan una recomendación clara de este tóxico hasta los 12 meses y que existe nueva evidencia desde entonces hasta la fecha es necesario emitir una nueva recomendación acerca de la mejor estrategia de alimentación en esta población.</p> <p>No hay una recomendación unificada de la mejor estrategia de alimentación a partir de los seis meses hasta el año de vida</p> <p>Desde el año 2009 se ha venido estudiando casos reportados de VIH en lactantes sin aparente medio de transmisión encontrando asociación a pre masticación de los alimentos que se les administraban por parte de sus cuidadores que eran personas viviendo con VIH, considerando esta también, como una posible causa de transmisión postnatal de VIH (13).</p>	
		<p>Posterior a completar la búsqueda y selección de estudios especificada. Se identificó una revisión sistemática Horvath 2010) que evaluó diferentes tipos de lactancia y su efecto en la prevención de la transmisión postnatal madre – hijo de VIH. Incluyo 7 estudios de los cuales 3 estudiaron el efecto de la leche materna vs leche de fórmula y uno evaluó ablactación temprana vs ablactación tardía en el desenlace de infección por VIH postnatal con un rango de seguimiento de 18 a 24 meses. A partir de la fecha de búsqueda de esta revisión se realizó la actualización de la búsqueda en bases de datos MEDLINE Y EMBASE con el fin de identificar nuevos estudios publicados. Se encontraron 296 artículos en total se hizo eliminación por duplicados con un total de 200 artículos a los cuales se les aplicaron los criterios de inclusión los cuales consistían en que el estudio: haya incluido lactantes expuestos no infectados por VIH con madre infectada por VIH con diagnóstico confirmado, comparado diferentes tipos de alimentación láctea (lactancia) no incluido micronutrientes. Después de hacer la revisión de títulos y</p>	<p>La guía contempla alimentación en niñas y niños de 0 a 18 meses de edad en el contexto de exposición mas no infección a VIH incluye 12 estudios primarios desde 1998 hasta octubre de 2009 que fue la última fecha en la cual se realizo búsqueda de la literatura para realizar las recomendaciones en el grupo de 6 a 12 meses en donde se tuvieron en cuenta los desenlaces mortalidad, sobrevida y transmisión vertical, incluye 5 ensayos clínicos aleatorizados; es importante tener en cuenta que en estos estudios no es posible realizar enmascaramiento de</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
		<p>resúmenes se identificaron 31 estudios a los cuales se les aplico el instrumento SIGN posteriormente se escogieron 7 estudios de los cuales 1 evaluaba la lactancia con formula vs la lactancia con leche materna por 6 meses en niños que no recibieron tratamiento antirretroviral, 2 evaluaban la leche materna vs la fórmula dada por mas de 6 meses, 1 estudio evaluaba la leche de fórmula vs la leche materna pero en madres que recibieron tratamiento antirretroviral durante la lactancia y 3 estudios que evaluaban el destete temprano (4 meses de vida vs el tardío en niños alimentados únicamente con leche materna . Se descartaron 4 estudios que comparaban la leche de fórmula vs la leche materna por ser reevaluados en poblaciones que no tenía posibilidad de recibir tratamiento antirretroviral lo cual se considero no relevante para la realidad de nuestro país. El estudio realizado por Nduati 2000(9) es un ECA que incluyó recién nacidos de madres infectadas, asignados a recibir desde el nacimiento lactancia materna exclusiva (197) y otro grupo a leche de fórmula (204) los dos grupos recibieron la intervención asignada por 24 meses. En el seguimiento a 24 meses lactantes de 0 a 24 meses se reportaba sobre los desenlaces mortalidad, infección. Se descartaron aquellos pacientes que a las 6 semanas tenían prueba PCR positiva para VIH. Este es el único estudio que realiza una comparación entre estos dos tipos de intervenciones en una época en donde en África aún no existía el recurso de tratamiento antirretroviral, cabe anotar que dadas las características del estudio en este no fue posible realizar enmascaramiento de la intervención a las madres, ni a quienes hicieron el análisis de la información. De acuerdo con criterios de SING este estudio tiene mediano riesgo de sesgo (ver tabla de evidencia). El estudio realizado por McGrath (15) es un análisis secundario del ECA (Nduati 2000). Este estudio busco evaluar el efecto de las intervenciones del ECA (alimentación con leche de fórmula y alimentación con leche materna) sobre el retraso en el crecimiento a dos años medido por medio del puntaje Z de la Organización Mundial de la Salud. De acuerdo con criterios de SING este estudio tiene mediano riesgo de sesgo (ver tabla de evidencia).</p> <p>El estudio realizado por Petitier (16) es un estudio de cohortes, el grupo de expuestos recibe leche materna con ablactación a los 6 meses acompañada de tratamiento antirretroviral a la madre y el grupo de no expuestos recibe leche de fórmula sin tratamiento antirretroviral. La población incluida son recién nacidos captados desde que la madre se encontraba en gestación, sobre esta población se realizó medición de transmisión vertical de VIH medido con PCR ADN positivo a los nueve meses de edad también se midió como desenlace mortalidad hasta</p>	<p>las intervenciones por lo cual ninguno de estos estudios fue enmascarado. La guía contempla ala leche de formula mas alimentación complementaria para las lactantes de 6 a 12 meses de edad como la mejor estrategia de alimentación para disminuir la infección por VIH por medio de transmisión vertical siempre y cuando esta sea aceptable, factible, accesible segura y sostenible cuyas siglas en ingles son AFASS, factores importantes para disminuir desenlaces ya mencionados previamente. La guía fue desarrollada por la OMS especialmente dirigida para países en vías de desarrollo en donde no hay forma de garantizar una alimentación segura al lactante por lo cual las recomendaciones están dirigidas a dar lactancia materna junto con alimentación complementaria asegurando un esquema de tratamiento antirretroviral altamente efectiva a la madre y al lactante hasta la ablactación, incluso si no existiese el recurso de administrar tratamiento antirretroviral la indicación sería administrar lactancia materna exclusiva. Es importante que los lactantes de 6 a 12 meses reciban asociado a la alimentación complementaria un aporte lácteo como en el contexto del niño no infectado expuesto a VIH y dar leche de formula asociada a alimentación complementaria para la edad hasta los 12 meses de vida.</p>

Criterios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
Juicios	<p>los nueve meses. De acuerdo con criterios de SING este estudio tiene mediano riesgo de sesgo (ver tabla de evidencia)</p> <p>El estudio de MASHI(17) es un ECA que evaluó niños de 0 a 24 meses; asignados a recibir leche de fórmula más tratamiento antirretroviral con Zidovudina por un mes otro lactancia materna más Zidovudina por 6 meses, y reporta el efecto sobre los desenlaces: transmisión vertical, infección y mortalidad. De acuerdo con criterios de SING este estudio tiene mediano riesgo de sesgo (ver tabla de evidencia).</p> <p>El estudio ZEBBS (11) es un ECA que evalúa niños que reciben lactancia materna exclusiva junto con tratamiento antirretroviral y comparael efecto del destete temprano y abrupto a los 4 meses vs el destete tardío sobre la infección con un seguimiento aproximado hasta los 15 meses de edad. En este estudio tampoco fue posible hacer cegamiento de las diferentes intervenciones y la información obtenida se realizó de forma indirecta. De acuerdo con criterios de SING este estudio tiene bajo riesgo de sesgo (ver tabla de evidencia)</p> <p>Arpadi 2009 (19) realiza un ECA que evalúa el efecto de la ablactación temprana (de forma rápida a los 4 meses de edad) sobre el crecimiento en los niños. Incluye recién nacidos de madres infectadas (o meses), en un seguimiento a 24 meses. En este estudio tampoco fue posible hacer cegamiento de las diferentes intervenciones y la información obtenida se realizó de forma indirecta. De acuerdo con criterios de SING este estudio tiene moderado riesgo de sesgo (ver tabla de evidencia).</p> <p>Fawzi 2011(20) realizan un ECA en el cual compara destete temprano (a los 4 meses) vs destete tardío para evaluar la enfermedad diarreica se realizó seguimiento hasta los 24 meses de edad. La población incluida fueron recién nacidos hijos de madres infectadas por VIH a las cuales se media enfermedad diarreica aguada de 3 formas Evento de diarrea, enfermedad diarreica asociada a hospitalización y diarrea prolongada (más de 7 días). En este estudio tampoco fue posible hacer cegamiento de las diferentes intervenciones y la información obtenida se realizó de forma indirecta. De acuerdo con criterios de SING este estudio tiene bajo riesgo de sesgo (ver tabla de evidencia).</p> <p>Evidencia sobre los desenlaces:                      Transmisión vertical                      Leche materna+tratamiento antirretroviral vs formula+tratamiento antirretroviral</p>	<p>La evidencia de la cual se deriva la guía parte de estudios primarios que se realizaron en África en donde las condiciones socioeconómicas son adversas, la evidencia muestra que aunque con leche de fórmula se logra una disminución en la transmisión del virus a menos de la mitad comparado con leche materna los otros desenlaces no presentan diferencias o presentan respuestas desfavorables dándole ventaja a la alimentación con leche materna.</p> <p>Además de recomendar una estrategia de alimentación la evidencia deja claro que se debe tomar una postura unilateral frente al tipo de alimentación es por eso que se debe dar a conocer a la madre las posibilidades y capacitarla adecuada-mente en un programa integral para la preparación de los alimentos en cualquier de los escenarios, no se debe adoptar el de administrar alimentación mixta es decir dar leche de fórmula u otros alimentos mezclada con leche materna, esta medida es la que peores resultados arroja aumentado la transmisión vertical de VIH, la morbilidad y la mortalidad, por lo cual un principio vital es capacitar a la madre. En los lugares donde el acceso a fórmulas lácteas no es garantizado y donde se recomienda dar lactancia materna exclusiva, la evidencia mostro que realizar destete temprano con la introducción de leche de fórmula disminuye la transmisión vertical sin embargo se debe realizar de forma gradual y no abrupta para evitar</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
	<p>Solo un estudio reportó para este desenlace en esta población. Mostró que la lactancia con leche de fórmula reduce el riesgo de transmisión vertical en comparación con la leche materna (RR 0.62 IC 95% 0.41 -0.96).</p> <p>La evidencia para el efecto sobre transmisión vertical de leche materna vs leche de fórmula dada hasta los 6 meses de vidaes de calidad MODERADA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta</p> <p>Leche de fórmula vs leche materna por más de 6 meses - no tratamiento antirretroviral</p> <p>Un estudio reportó sobre transmisión vertical medida por ADN PCR positivo a los 24 meses de edad, mostró que la lactancia con leche de fórmula reduce el riesgo de transmisión vertical en comparación con la leche materna (RR 0.56 IC 95% 0.40 - 0.78). La evidencia para el efecto sobre transmisión vertical de leche materna vs leche de fórmula dada por más de 6 meses de vida es de calidad MODERADA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta.</p> <p>Leche de fórmula vs leche materna + tratamiento antirretroviral a las mamás por 6 meses</p> <p>Un estudio reportó sobre transmisión vertical medida por ADN PCR positivo a los 9 meses, no mostró diferencias entre las intervenciones que con una estimación muy impreciso (RR 0.25 IC 95% 0.01 - 6.07). La evidencia para el efecto sobre transmisión vertical de leche materna + tratamiento antirretroviral vs leche de fórmula dadahasta6 meses de vida es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta y sería imprecisión de la estimación.</p> <p>Destete temprano a los 4 meses vs tardío</p> <p>Un estudio reportó sobre transmisión vertical medida por ADN PCR positivo a los 24 meses de edad, mostró diferencias entre las intervenciones que por imprecisión en las estimaciones (RR 0.87 IC 95% 0.73 - 1.47). La evidencia para el efecto sobre transmisión vertical de destete temprano (4 meses) vs destete tardío es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión de la estimación.</p> <p>Mortalidad</p> <p>Leche materna+tratamiento antirretroviral vs formula+tratamiento antirretroviral</p> <p>Solo un estudio reportó para mortalidad medida a los 18 meses de edad en esta población. No mostró diferencias entre la lactancia con leche de fórmula</p>	<p>desenlaces como diarrea y malnutrición. Se demostró igualmente que el riesgo de dar alimentación mixta es decir leche materna más sólidos después del nacimiento, incrementaba el riesgo de transmisión materno infantil con un hazard ratio = 10.87, IC 95%:1.51-78.00,p = 0.018; por lo cual ninguna guía recomienda alimentación mixta. (21)</p> <p>Es importante tener en cuenta que la evidencia directa es escasa y de no muy buena calidad por lo cual algunas de las recomendaciones que se encuentran en la guía son basadas en la opinión de expertos.</p> <p>Para alimentación para niñas y niños de 6 a 12 meses de edad se contempla que dentro de las comidas se dé un aporte lácteo para lo cual se incluye alimentos de solo leche, otras comidas en combinación de leche y otras comidas sin leche deben ser administradas de 4 a 5 veces al día teniendo en cuenta que todos los niños necesitan alimentación complementaria desde los 6 meses de vida. El aporte lácteo toma importancia por la prevalencia de trastornos del crecimiento y desnutrición debido a las malas prácticas de alimentación complementaria Tanto asociaciones medicas como entidades gubernamentales de diferentes países en donde aclaran que, a pesar de las recomendaciones expedidas por las guías de la OMS la conducta del país es dar leche de formula ya que es una medida</p>	

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
	<p>Un estudio reportó sobre mortalidad a los 9 meses, no mostró diferencias entre la lactancia con leche de fórmula y la leche materna (RR 1.81 IC 95% 0.76 – 4.29). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.</p> <p>Destete temprano a los 4 meses vs tardío</p> <p>Un estudio reportó sobre mortalidad a los 24 meses de edad, no mostró diferencias significativas entre el destete temprano y el tardío en niños alimentados con leche materna ( RR 0.97 IC 95% 0.76 – 1.24). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.</p> <p>Neurodesarrollo</p> <p>Este desenlace definido como crítico por los miembros del panel de la guía no fue reportado en ninguno de los estudios incluidos</p> <p>Crecimiento y desarrollo</p> <p>Leche materna+tratamiento antirretroviral vs formula+tratamiento antirretroviral</p> <p>No medido</p> <p>Leche de fórmula vs leche materna por más de 6 meses - no tratamiento antirretroviral</p> <p>Un estudio reportó sobre este desenlace medido de dos formas: como bajo peso para la edad (puntaje Z menor de 2 desviaciones estándar), no mostró diferencias significativas entre la lactancia con leche de fórmula y la leche materna (RR 0.95 IC 95% 0.87 – 1.04) ; y medido como baja talla para la edad (puntaje Z menor de 2 desviaciones estándar) no mostró diferencias significativas entre la lactancia con leche de fórmula y la leche materna (RR 0.94 IC 95% 0.88 – 1.01).</p>	<p>en comparación con la leche materna (RR 0.93 IC 95%v 0.70 -1.23). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.</p> <p>Leche de fórmula vs leche materna por más de 6 meses - no tratamiento antirretroviral</p> <p>Un estudio reportó sobre mortalidad a los 24 meses, no mostró diferencias entre la lactancia con leche de fórmula y la leche materna (RR 0.82 IC 95% 0.56 – 1.21). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.</p> <p>Leche de fórmula vs leche materna + tratamiento antirretroviral a las mamas por 6 meses</p> <p>Un estudio reportó sobre mortalidad a los 9 meses, no mostró diferencias entre la lactancia con leche de fórmula y la leche materna (RR 1.81 IC 95% 0.76 – 4.29). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.</p> <p>Destete temprano a los 4 meses vs tardío</p> <p>Un estudio reportó sobre mortalidad a los 24 meses de edad, no mostró diferencias significativas entre el destete temprano y el tardío en niños alimentados con leche materna ( RR 0.97 IC 95% 0.76 – 1.24). La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.</p> <p>Neurodesarrollo</p> <p>Este desenlace definido como crítico por los miembros del panel de la guía no fue reportado en ninguno de los estudios incluidos</p> <p>Crecimiento y desarrollo</p> <p>Leche materna+tratamiento antirretroviral vs formula+tratamiento antirretroviral</p> <p>No medido</p> <p>Leche de fórmula vs leche materna por más de 6 meses - no tratamiento antirretroviral</p> <p>Un estudio reportó sobre este desenlace medido de dos formas: como bajo peso para la edad (puntaje Z menor de 2 desviaciones estándar), no mostró diferencias significativas entre la lactancia con leche de fórmula y la leche materna (RR 0.95 IC 95% 0.87 – 1.04) ; y medido como baja talla para la edad (puntaje Z menor de 2 desviaciones estándar) no mostró diferencias significativas entre la lactancia con leche de fórmula y la leche materna (RR 0.94 IC 95% 0.88 – 1.01).</p>	<p>accesible y sostenible justificándola mediante un recurso económico suficiente y sostenible para adoptar esta medida. Se debe tener en cuenta que dentro de las políticas de salud pública de cada país se deben establecer una postura unificada frente a este problema de salud que sea aplicable a todo el territorio que abarca. Se debe tener en cuenta que para la introducción de alimentación complementaria puede conllevar el riesgo de introducir alimentos potencialmente contaminados por mala preparación, fuentes insuficientes de agua o lavado de manos; así como valorar el riesgo de desarrollo de alergias o la capacidad de digerir el alimento por parte del lactante. La administración de leche de vaca en lactantes conlleva una elevada carga renal de solutos, posibilidad de presencia de sangre en heces y riesgo de ferropenia por lo cual no se debe introducir antes de los 12 meses a no ser que no exista otro recurso (22).</p> <p>Siguiendo las recomendaciones de la OMS se sugieren las siguientes pautas asegurándolo en la justificación</p> <p>Para administrar leche de fórmula se deben garantizar las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Agua potable y condiciones de higiene adecuada en la comunidad.</li> <li>La madre o el cuidador puedan realmente proveer suficiente leche de fórmula para dar soporte al adecuado crecimiento y desarrollo del niño.</li> <li>La madre o el cuidador pueda preparar</li> </ol>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
		<p>La evidencia para este desenlace es de calidad BAJA por riesgo de sesgo en el estudio que lo reporta e imprecisión en las estimaciones.</p> <p>Leche de fórmula vs leche materna + tratamiento antirretroviral a las mamas por 6 meses</p> <p>No medido</p> <p>Destete temprano a los 4 meses vs tardío</p> <p>Un estudio reportó sobre este desenlace medido como el promedio en el puntaje Z para el peso a los 24 meses, mostró diferencias significativas entre el destete temprano y el tardío en niños alimentados con leche materna, el destete temprano mostró estar asociado a un menor promedio en el puntaje Z para el peso que el destete tardío ( diferencia de medias -28 IC 95% -29.12 - -26.8). La evidencia para este desenlace es de calidad MODERADA por riesgo de sesgo en el estudio.</p> <p>Calidad de vida</p> <p>Ningún estudio de los identificados reportó sobre este desenlace.</p> <p>Enfermedad diarreica aguda</p> <p>Este desenlace solo se reportó para la comparación de destete temprano vs tardío para niños alimentados con leche materna que mostró que el destete temprano aumenta el riesgo de enfermedad diarreica aguda definida como 3 episodios de deposiciones líquidas por más de 3 días (RR 13.45 IC 65% 6-40 - 28.70).</p>	<p>de manera limpia, suficiente y frecuente de tal forma que sea seguro con bajo riesgo de diarrea y malnutrición.</p> <p>d. La madre o el cuidador puedan dar leche de fórmula de forma exclusiva los primeros meses de vida,</p> <p>e. La familia apoya esta práctica.</p> <p>f. La madre y el cuidador puedan acceder a servicios de salud adecuados.</p> <p>El estudio de MICRO(23) al igual que el anterior emana de un ECA en donde se realiza diferentes intervenciones con vitamina A en gestantes infectadas por VIH con seguimiento a los recién nacidos expuestos mas no infectados y finalmente se evalúa el riesgo de transmisión con lactancia materna en diferentes momentos de la ablactación; la información obtenida de este estudio no es directa ya que no compara lactancia materna con leche de fórmula.</p> <p>Respecto a la transmisión vertical asociada a la lactancia con leche materna: En el estudio MICRO en donde se hizo el seguimiento de transmisión vertical por medio de lactancia materna se evaluó la incidencia acumulada de transmisión se encontró a los 6 meses: 4.6 (13/312) (95% CI, 2.1 - 7.0) a los 12 meses: 7.8 (21/312) (95% CI, 4.6 - 11.1) 18 meses: 13.333/312) (95% CI, 9.1 - 17.5) 24 meses: 17.9(37/312) (95% CI, 11.2 - 24.5) sin embargo no tiene en cuenta la alimentación con leche de fórmula.</p> <p>En el estudio realizado por Taha (24) se indica a las madres cese de lactancia</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
			<p>materna a los 6 meses se comparo a aquellos que habían recibido leche materna vs aquellos que nunca habían recibido lactancia materna pero no es claro si no recibir lactancia materna se refería a recibir leche de formula de una manera suficiente y segura. Se encontró un HR 1.78 ajustado por otras variables de confusión con un IC 95% (1.02-3.12) comparan no haber recibido lactancia materna vs haber recibido lactancia materna.</p> <p>Respecto al suplemento con micronutrientes: el estudio BAN (25) es un estudio factorial de 6 brazos en el cual se administra a todos los lactantes los brazos del estudio se deriva de la administración de tratamiento antirretroviral a la madre y al lactante mas la administración de nutrientes suplementarios basados en lípidos. Se realiza una comparación entre los lactantes que reciben un suplemento a base de lípidos y los lactantes de otro estudio en donde encuentran que este podría ser un adecuado reemplazo de la lactancia materna a partir de los 6 meses a 12 meses de vida realizan comparaciones con otro estudio realizado en Malawi en donde miden peso para la edad menor a 2 DE a los 12 meses de 12.3% en el estudio BAN y 17.5% en el de Malawi, también miden talla para la edad menor a 2 DE que se encontraba en 34.3% para el estudio BAN y 46.6% para el estudio hecho en Malawi.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>¿Existe incertidumbre importante sobre las personas valoran los desenlaces principales?</p>	<p>Incertidumbre y/o variabilidad importante <input type="checkbox"/>                      Posible incertidumbre <input type="checkbox"/>                      Probablemente no existe incertidumbre <input type="checkbox"/>                      No existe incertidumbre <input checked="" type="checkbox"/>                      No existen desenlaces indeseables conocidos <input type="checkbox"/></p>	<p>No existe evidencia proveniente de la investigación sobre la valoración de los desenlaces principales.</p>	<p>Durante la graduación de los desenlaces por parte del panel, se logró consenso en considerar los desenlaces transmisión vertical, mortalidad, desnutrición, neurodesarrollo y calidad de vida como desenlaces críticos con un porcentaje mayor del 70%. Para los desenlaces crecimiento ponderal y enfermedad diarreica fue necesario realizar una nueva votación en la cual se obtuvo un consenso considerándose desenlaces importantes pero no críticos.</p>
<p>¿Los efectos beneficiosos de la lactancia basada en leche de fórmula son mayores que los perjudiciales?</p>	<p>No <input type="checkbox"/>                      Probablemente no <input type="checkbox"/>                      Incierto <input type="checkbox"/>                      Probablemente si <input type="checkbox"/>                      Si <input type="checkbox"/>                      Variable <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>Efectos deseables y no deseables: Teniendo en cuenta que la transmisión materno infantil es la forma más frecuente de VIH en la población infantil y que la leche materna es la forma de transmisión postnatal, el efecto deseable de la administración de leche de fórmula se da porque contribuye sin lugar a dudas a la disminución de la infección. Dentro de los efectos no deseables se debe tener en cuenta que una administración inadecuada de leche de fórmula con agua no potable aumenta desenlaces como diarrea y enfermedades como infecciones respiratorias además, una administración insuficiente de aporte lácteo contribuye a desenlaces como desnutrición e inadecuado crecimiento ponderal. Lo que en países con bajos recursos como son los que están en el continente africano donde se han ejecutado la mayoría de los estudios hacen que se recomiende la leche materna por encima de la leche de fórmula a pesar del riesgo aumentado de transmisión materno infantil. Como se mencionó en la presentación de la evidencia todas las recomendaciones están dadas bajo el escenario de que se garantice un adecuado aporte proteico calórico con las medidas sanitarias suficientes para evitar desenlaces indeseables.(26)                      Consideraciones de los subgrupos                      No se identificó que las intervenciones tengan un efecto diferencial por subgrupo de edad u otras características de los niños.                      Valores y preferencias:                      Se realizó una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE Y EMBASE que</p>	<p>A nivel mundial existen consideraciones acerca de la ablactación a los 4 meses como una medida adecuada para disminuir los déficit nutricionales, de la misma forma la leche de vaca no debe ser nunca la fuente principal de suministro lácteo en un menor de 12 meses ya que es una pobre fuente de hierro (22). Al asegurar el acceso a la población a las fórmulas lácteas y la evitación de la pre-masticación se disminuye en forma importante el riesgo postnatal de infección VIH de madre a hijo, además de asegurar una mejor nutrición en las niñas y niños menores de 5 años de edad. Dentro de los estudios evaluados por la guía de la OMS (26) se observó que las madres tienen dificultad en proveer dietas adecuadas y que hay un pequeño soporte desde los servicios de salud para asistirlos.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>UTILIZACIÓN DE RECURSOS</p> <p>¿Los recursos requeridos para implementar la opción (leche de fórmula) son pequeños?</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente si <input type="checkbox"/></p> <p>Si <input type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>contemplara percepciones y preferencias de las madres en donde se encontraron 18 artículos de los cuales se tomaron 2 que cumplieran con evaluación de preferencias de la madre realizados en poblaciones de África. Un estudio realizado en África Subsahariana que realizó entrevistas personalizadas y grupos focales a madres VIH positivas junto con enfermeras, mostró que las madres preferían administrar leche de fórmula por el temor a la transmisión pero sin tener los recursos económicos suficientes para hacerlo alimentaban a los lactantes sin la suficiente cantidad de leche (27). En otro estudio mixto de métodos cuantitativos y cualitativos en Zambia se encontró que el 26% preferían no realizar lactancia materna, la mayoría prefería dar fórmula en el contexto de infección por VIH sin embargo factores como el costo de la fórmula, consejos de los familiares y del personal de salud afectaban la toma de la decisión en la madre(28).</p>	<p>En Colombia el Plan Obligatorio de Salud provee de forma rutinaria la fórmula láctea a niñas y niños hijas e hijos de madres infectadas por VIH desde los 0 meses hasta los 6 meses de edad por lo cual, se prevé que el consumo de recursos adicionales requeridos por recomendar la opción de fórmula no sean muy importantes en el presupuesto de salud. Por el contrario, los costos asociados a la malnutrición y otros desenlaces indeseables como infección en los niños que reciben leche materna podrían ser mayores.</p>
<p>¿El incremento en el costo pequeño en relación con los beneficios netos?</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente si <input type="checkbox"/></p> <p>Si <input type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>A la estrategia de búsqueda realizada para identificar estudios de efectividad, se adicionó el filtro de alta sensibilidad para estudios de costos en MEDLINE se encontraron 53 títulos de los cuales solo un artículo cumplió con los criterios de calidad metodológica propuesto por SIGN para evaluaciones económicas. El estudio realizado por Binagwaho 2013 es un análisis de costo-efectividad que evaluó 4 diferentes estrategias de control de la transmisión vertical entre ellas 2 de lactancia: lactancia con leche materna + tratamiento antirretroviral dual; lactancia con leche de fórmula + tratamiento antirretroviral dual; curso corto de tratamiento antirretroviral con lactancia con leche materna y ablactación a los 6, 12 y 18 meses y curso corto de tratamiento antirretroviral con lactancia con leche fórmula. Desde la perspectiva del sistema de salud. Los desenlaces evalúa</p>	<p>Aunque garantizar el soporte de alimentación con leche de fórmula hasta los 12 meses de vida del lactante incrementará los costos en salud, por otra parte se disminuirá la carga de enfermedad, por desenlaces como diarrea y desnutrición, así como la comorbilidad asociada a desnutrición de enfermedades infecciosas lo que se traduce en una disminución de la morbilidad y la mortalidad de los lactantes. Si dentro del plan obligatorio de</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿Cuál sería el impacto en las inequidades en salud?	<p>Las aumenta <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente las aumenta <input type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no las aumenta <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>No las aumenta <input type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>dos fueron infección evitada y sobrevida a los 18 meses las intervenciones que mostraron mayor efectividad a menor costo fueron la terapia de curso corto de tratamiento antirretroviral a la madre y lactancia con leche materna por 6 meses y la terapia de curso corto de tratamiento antirretroviral y lactancia con leche de fórmula. El análisis de sensibilidad mostró que en todos los escenarios la terapia que se asocia con el mayor número de infecciones evitadas es el curso corto de tratamiento antirretroviral + fórmula, seguida de la intervención de curso corto de tratamiento antirretroviral más leche materna. En el seguimiento de la intervención hasta 18 meses de edad el tratamiento antirretroviral + fórmula mostró ser la alternativa dominante al lograr mayor tasa de infecciones prevenidas y ahorrar costos.(29).</p> <p>No se identificaron estudios que evalúen el impacto de los diferentes tipos de lactancia en las inequidades en salud.</p>	<p>salud que se aplica para todo el territorio nacional está aprobada la leche de fórmula hasta los 6 meses no aprobarla hasta los 12 meses de edad sería dar un paso hacia atrás aumentando desenlaces no deseables que al final aumentarían los costos de hospitalización y de atención en salud.</p>
			<p>Las cifras disponibles para Colombia en 2011 muestran que la desnutrición crónica es mayor en áreas rurales con cifras de 17% vs áreas urbanas con 11.6% (30); Para evitar que aumenten inequidades en salud si se opta por la alimentación con leche de fórmula, es necesario asegurar su disponibilidad en todo el territorio colombiano. Con esta opción se espera disminuyan desenlaces como desnutrición y enfermedades prevalentes de la infancia por lo que es necesario asegurar el acceso por parte de aquellas personas que no cuentan con los recursos suficientes para administrar de una forma suficiente el alimento y donde las tasas de desnutrición son más elevadas, máxime si tenemos en cuenta el porcentaje de población total en subnutrición (nivel mínimo de consumo de energía alimentaria) reportado para nuestro país para 2011 corresponde a un 13% de la población(30). Se requieren acciones de aseguramiento por parte de los programas de alimentación en las niñas y niños de madres con</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>¿La opción es aceptable para los agentes implicados?</p> <p>ACEPTABILIDAD</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no <input type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente si <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Si <input type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>No existe evidencia en el país</p>	<p>VIH para que se reduzcan las brechas de inequidad por diferentes estratos sociales, y regiones del país. En toda la extensión del territorio nacional. Igualmente, además, es necesario asegurar el suministro de agua potable en los lugares donde no sea posible obtenerla.</p> <p>La educación adecuada a la madre y cuidador es por medio de programas de prevención de transmisión materno infantil de VIH, preparación de alimentos, medidas para asegurar la potabilidad del agua, lavado de manos, alimentación complementaria y educación dirigida a evitar pre masticación de los alimentos complementarios por parte de los padres o cuidadores del niño para asegurar así no sólo la adecuada preparación de la fórmula sino reforzarlas medidas de prevención que ha implementado la estrategia AIEPI y que han mostrado ser costo beneficiosas (31)(32).</p>
			<p>Los beneficios de un aporte adecuado con fórmula láctea además de la disminución en la transmisión materno infantil del VIH son evidentes en consecuencias tanto a corto plazo como morbilidad, mortalidad y discapacidad como aquellas a largo plazo: talla final, capacidad intelectual y productividad económica, y otras enfermedades asociadas a malnutrición (33)</p> <p>En este ítem es importante tener en cuenta la opinión del personal de salud implicado como médicos pediatras, enfermeras, nutricionistas, pacientes especialmente gestantes infectadas por VIH</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
FACTIBILIDAD ¿La implementación de la opción de lactancia con leche de fórmula es factible?	<p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no <input type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente si <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Si <input type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>No se encontraron estudios regionales sobre implementación, la evidencia generada está dada por estudio realizado en África donde la prevalencia de la enfermedad es muy alta. Dentro de la búsqueda inicial de la evidencia se seleccionaron aquellos artículos que por títulos y resúmenes incluían estudios cualitativos y de programas de prevención de infección materno infantil. Se encontró un estudio retrospectivo que evaluaba un programa en su implementación, este estudio encontró que los elementos clave del programa fueron mejorar el acceso a las instituciones de salud, administrar agua potable y leche de fórmula, realización de visitas domiciliarias por parte de los trabajadores de la salud, prevención y tratamiento de las enfermedades del infante, soporte nutricional entre otros. Lo que demuestra la necesidad de un programa integrado multidisciplinario para la implementación de estas medidas. (34).</p>	<p>en conjunto con las entidades gubernamentales encargadas de la implementación de medidas en salud pública. Los pacientes que hacen parte del panel refieren que se dé la lactancia preferen que se dé la leche de fórmula que muestra menor riesgo de transmisión materno infantil del VIH.</p> <p>Las cifra de la cuenta de alto costo de VIH reporta coberturas en la administración exclusiva de leche de fórmula hasta los 6 meses de 86% para el 2010 en menores de 6 meses, cifra que puede incluso mejorar en niños hasta los 12 meses de edad si se aprovechan estrategias exitosas ya establecidas para la población infantil general como el PAI (Plan Ampliado de Inmunizaciones). Además la implementación debe considerar un programa de capacitación a la población de madres infectadas o con sospecha no confirmada de igual forma a los cuidadores de los lactantes expuestos pero infectados para realizar una preparación adecuada y segura de la leche de fórmula y a partir de los 6 meses con alimentación complementaria teniendo en cuenta el apoyo del equipo de salud. De la misma forma debe considerarse el acceso rápido y oportuno sin barreras administrativas o de disponibilidad para la fórmula láctea. Según las estadísticas del Instituto Nacional de Salud, la disponibilidad de agua potable varía drásticamente, entre las áreas rurales y urbanas de nuestro país especialmente en departamentos de</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
			<p>escasos recursos, esta evaluación se hace por medio del índice de riesgos de la calidad del agua para el consumo humano (IRCA) , para el periodo 2007 – 2011 el informe mostró dentro de la distribución de riesgo para la salud por el suministro de agua el riesgo se distribuyó a nivel nacional de la siguiente manera: 57.99% sin riesgo, 1.46% riesgo bajo, 10.66% riesgo medio. 21.94% riesgo alto y 7.95% como inviable sanitariamente,(12) lo que demuestra que hay severos contrastes en la disponibilidad de recursos salubres, en este caso cobertura de agua potable.</p>

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables superan claramente a las consecuencias deseables <input type="checkbox"/>	Las consecuencias indeseables probablemente superan a las consecuencias deseables <input type="checkbox"/>	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es incierto o están muy equilibrados <input type="checkbox"/>	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables <input type="checkbox"/>	Las consecuencias deseables claramente superan a las consecuencias indeseables <input checked="" type="checkbox"/>
------------------------------	---	--	--	--	--

Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de la opción <input type="checkbox"/>	Sugerimos no considerar la opción <input type="checkbox"/>	Sugerimos considerar la opción <input type="checkbox"/>	Recomendamos a favor de la opción <input checked="" type="checkbox"/>
-----------------------	--	--	---	---

<p>Recomendación</p>	<p>Para evitar la transmisión materno infantil del VIH y asegurar un adecuado estado nutricional en las niñas y niños menores de 1 año de edad hijos de madres con sospecha o documentación de infección VIH/Sida :</p> <p>Se recomienda alimentación con leche de fórmula desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad en niñas y niños hijas e hijos de madre con VIH para reducir el porcentaje de transmisión materno infantil, independientemente de si la madre recibe tratamiento antirretroviral o si el niño se encuentra en profilaxis antirretroviral.</p>
<p>Justificación</p>	<p>La administración de fórmula láctea hasta el año de edad ha mostrado impactar en forma importante el porcentaje de transmisión materno infantil del VIH. La evidencia muestra que la alimentación con leche de fórmula hasta los 6 meses de edad reduce en forma importante el riesgo de transmisión materno infantil y que este efecto es sostenido si se continúa la alimentación hasta por 18 meses de edad. Las tasas de infección por VIH son casi el doble entre los 6 y 12 meses de edad para aquellos lactantes que recibieron leche materna en comparación con los que recibían leche de fórmula. Aunque al seguimiento a 12 meses esta estrategia no mostró diferencias en la mortalidad o en el crecimiento y desarrollo de los niños, si se relaciona con un ahorro en costos finales asociados dado su impacto en la reducción del porcentaje de niños infectados, lo que conlleva a una menor gasto por atención en salud.</p>
<p>Consideraciones para la implementación</p>	<p>Para la implementación de esta recomendación se deben considerar los siguientes aspectos.</p> <p>Aseguramiento de la disponibilidad de leche de fórmula a todos los recién nacidos hijas e hijos de madres con VIH.</p> <p>Establecer programas de consejería sobre la preparación adecuada de la fórmula.</p> <p>Acompañamiento a la madre durante los primeros meses de vida para evitar la falta de adherencia.</p> <p>Garantizar agua potable para la reconstitución de la leche de fórmula.</p>
<p>Monitorización y evaluación</p>	<p>Los indicadores para la evaluación del impacto de la recomendación son</p> <p>Proporción de niñas y niños menores de un año de edad, hijas e hijos de madre con sospecha o confirmación de infección por VIH que reciben leche de fórmula</p> <p>Medición: Número de niñas y niños menores de un año de edad, con sospecha o documentación de madre con VIH que reciben tratamiento antirretroviral y leche de fórmula/Número de niñas y niños menores de un año de edad, con sospecha o documentación de madre con VIH.</p>

Prioridades para la investigación	<p>Es necesario conducir estudios que permitan identificar el impacto de la lactancia con leche materna en madres que reciben tratamiento antirretroviral durante el periodo de lactancia, en comparación con la lactancia con leche de fórmula, sobre los desenlaces de neurodesarrollo, crecimiento y calidad de vida, para poder dar una recomendación sobre esta estrategia de lactancia para país. Esta investigación se hace especialmente relevante si se considera que en muchos lugares del país no se cuenta con agua potable necesaria para la reconstitución de leche de fórmula. Se requieren estudios de seguimiento a largo plazo que realicen mediciones validas sobre el impacto de la lactancia con leche de fórmula en los desenlaces de mortalidad, neurodesarrollo y crecimiento de las niñas y niños hijos de madres con VIH.</p>
-----------------------------------	---

Tabla 1. Alimentación basada en leche de fórmula hasta 6 meses de edad comparado con lactancia basada en leche materna + tratamiento antirretroviral a la madre por 6 meses en niñas y niños desde el nacimiento (0 meses)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95 % CI)	Anticipated absolute effects Risk with Materna+ tratamiento antirretroviral a la madre hasta 6 meses	Risk difference with Fórmula hasta 6 meses (95 % CI)
Transmisión vertical ADN-PCR positiva a los 9 meses	532 (1 study) <sup>2</sup> 18 months	⊕⊕⊕⊕ LOW <sup>1,3,4,5</sup> due to risk of bias, imprecision	RR 0.25 (0.01 to 6.07) <sup>1</sup>	4 per 1000	3 fewer per 1000 (from 4 fewer to 22 more)
Mortalidad a 9 meses muerte durante el seguimiento	532 (1 study) 9 months	⊕⊕⊕⊕ LOW <sup>1,3,6</sup> due to risk of bias, imprecision	RR 1.81 (0.76 to 4.29)	Study population 31 mort per 1000	25 more mort per 1000 (from 7 fewer to 101 more)
Moderate					

\*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95 % confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95 % CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1 La estimación del efecto carece de precisión. IC 95% amplio e impreciso

2 Estudio de cohorte seguimiento a los pacientes por 18 meses las madres recibieron tratamiento antirretroviral profiláctica durante el embarazo igual en los dos grupos

3 Para medir la exposición que son los tipos de alimentación es por medio de entrevistas . no es clara la historia de alimentación.

4 Pérdidas más de 22% en un brazo

5 Pérdidas en ambos brazos

6 No hacen comparaciones entre los desertores y los pacientes incluidos en el programa

Tabla 2. Alimentación basada en leche de fórmula por más de 6 meses comparada con leche materna por más de 6 meses a niñas y niños desde el nacimiento (0 meses) que no reciben tratamiento antirretroviral

Bibliography: Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2013 Oct 15];283(9):1 167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10703779> McGrath CJ, Nduati R, Richardson BA, Kristal AR, Mbori-Ngacha D, Farquhar C, et al. The prevalence of stunting is high in HIV-1-exposed uninfected infants in Kenya. J. Nutr. [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Nov 6];142(4):757–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3301992&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95 % CI)	Anticipated absolute effects Risk with Leche materna por más de 6 meses	Risk difference with Leche de fórmula por más de 6 meses (95 % CI)
Transmisión vertical ADN-PCR positivo a 24 meses	401 (1 study) 24 months	⊕⊕⊕⊖ MODERATE 1,2,3,4 due to risk of bias	RR 0.56 (0.40 to 0.78)	360 per 1000	159 fewer per 1000 (from 79 fewer to 216 fewer)
Mortalidad a 24 meses Muerte a los 24 meses	401 (1 study) 24 months	⊕⊕⊕⊖ LOW 2,4,5 due to risk of bias, imprecision	RR 0.82 (0.56 to 1.21)	228 per 1000	41 fewer per 1000 (from 101 fewer to 48 more)
Neurodesarrollo - not measured	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment

Crecimiento y desarrollo 1 Bajo peso para la edad (menor a 2 desviaciones estandar)	321 (1 study) 24 months	⊕⊕⊕⊕ LOW2,3,4,5 due to risk of bias, imprecision	RR 0.95 (0.87 to 1.04)	872 Peso per 1000	44 fewer Peso per 1000 (from 113 fewer to 35 more)
Crecimiento y desarrollo 2 Baja talla para la edad menor a 2 desviaciones estandar	296 (1 study) 24 months	⊕⊕⊕⊕ LOW2,3,4 due to risk of bias	RR 0.94 (0.88 to 1.01)	940 Talla per 1000	56 fewer Talla per 1000 (from 113 fewer to 9 more)
Calidad de vida - not measured	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Enfermedad diarreica aguda - not measured	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment

\*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95 % confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95 % CI).  
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1 La proporción de infección es subestimada

2 No continuidad de la asignación inicial (contaminación)

3 Pérdidas en el seguimiento

4 Para medir la exposición que son los tipos de alimentación es por medio de entrevistas por lo que no es muy claro el seguimiento

5 Intervalo de confianza poco preciso

Tabla 3. Alimentación basada en leche de fórmula o con alimentación mixta hasta 6 meses de edad comparada con leche materna hasta 6 meses en niñas y niños desde el nacimiento (0 meses) que reciben tratamiento antirretroviral

Bibliography: Thior I, Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, Wester C, Heymann SJ, et al. Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashai Study. JAMA [Internet]. 2006 Aug 16 [cited 2013 Nov 25];296(7):794–805.

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95 % CI)	Anticipated absolute effects Risk with Leche materna por más de 6 meses	Risk difference with Leche de fórmula por más de 6 meses (95 % CI)
Transmisión vertical ADN-PCR positiva a los 7 meses	1179 (1 study) 7 months	⊕⊕⊕⊕ MODERATE due to risk of bias	RR 0.62 (0.41 to 0.96)	87 per 1000	33 fewer per 1000 (from 3 fewer to 51 fewer)
Mortalidad a 18 meses muerte durante el seguimiento (terapia de profilaxis al neonato con Zidovudina) <sup>3</sup>	1179 (1 study) 18 months	⊕⊕⊕⊕ LOW <sup>2,4,5</sup> due to risk of bias, imprecision	RR 0.93 (0.70 to 1.23) <sup>4</sup>	Study population 146 mort per 1000	10 fewer mort per 1000 (from 44 fewer to 34 more)
				Moderate	-

Neurodesarrollo no se encontró evidencia para este desenlace	0 (0)	See comment	Not estimable	Study population	-
				See comment	-
				Moderate	-
Crecimiento y desarrollo no se encontró evidencia para este desenlace	0 (0)	See comment	Not estimable	Study population	-
				See comment	-
				Moderate	-
Calidad de vida	0 (0)	See comment	Not estimable	Study population	-
				See comment	-
				Moderate	-

<p>GRADE Working Group grades of evidence                  High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.                  Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.                  Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.                  Very low quality: We are very uncertain about the estimate.</p> <p>1 Tratamiento antirretroviral al ración nacido profiláctica de un mes para aquellos que recibían leche materna y 6 meses a los que recibían lactancia materna                  2 Pérdidas en ambos brazos                  3 El tiempo de toma de Zidovudina depende de el tipo de alimentación administrada                  4 La estimación del efecto carece de precisión.                  IC 95% amplio e impreciso                  5 Para medir la exposición que son los tipos de alimentación es por medio de entrevistas .                  no es clara la historia de alimentación.</p>	<p>0 (0)</p>	<p>See comment</p>	<p>Not estimable</p>	<p>Study population                  See comment                  -                  Moderate</p>
<p>*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95 % confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95 % CI).                  CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;</p>				

Destete temprano (a los 4 meses de edad) comparado con destete tardío en niñas y niños desde el nacimiento (0 meses) que son alimentados con leche materna

Bibliography: Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Mwiya M, et al. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2008 Jul 10 [cited 2013 Nov 6];359(2):130–41. Arpadi S, Fawzy A, Aldrovandi GM, Kankasa C, Sinkala M, Mwiya M, et al. Growth faltering due to breastfeeding cessation in uninfected children born to HIV-infected mothers in Zambia 1 – 3. 2009;344–53. Fawzy A, Arpadi S, Kankasa C, Sinkala M, Mwiya M, Thea DM, et al. Early weaning increases diarrhea morbidity and mortality among uninfected children born to HIV-infected mothers in Zambia. *J. Infect. Dis.* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2013 Nov 6];203(9):1222–30.

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95 % CI)	Anticipated absolute effects Risk with Destete tardío	Risk difference with Destete temprano a los 4 meses con alimentación de reemplazo leche de fórmula o suplemento (95 % CI)
Transmisión vertical ADN-PCR positiva 24 meses	958 (1 study) 24 months	⊕⊕⊕⊕ LOW1,2 due to risk of bias, imprecision	RR 0.88 (0.73 to 1.47)	Study population 361 TV per 1000 Moderate	43 fewer TV per 1000 (from 97 fewer to 169 more)
mortalidad 24 meses	958 (1 study) 24 months	⊕⊕⊕⊕ LOW1,3 due to risk of bias, imprecision	RR 0.97 (0.76 to 1.24)	Study population 214 per 1000 Moderate	6 fewer per 1000 (from 51 fewer to 51 more)

Neurodesarrollo	0 (0)	See comment	Not estimable	Study population See comment Moderate	-
Crecimiento y desarrollo promedio en el puntaje Z para el peso	593 (1 study) 24	⊕⊕⊕⊖ MODERATE4 due to risk of bias		The mean crecimiento y desarrollo in the intervention groups was -0.92 puntaje Z	The mean crecimiento y desarrollo in the intervention groups was 28 lower (29.13 to 26.8 lower)
Enfermedad diarreica aguda evento de diarrea	618 (1 study) 24 months	⊕⊕⊕⊖ MODERATE1 due to risk of bias	RR 13.55 (6.40 to 28.71) <sup>2</sup>	Moderate	-
Calidad de vida	0 (0)	See comment	Not estimable	Study population See comment Moderate	-

\*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95 % confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95 % CI).  
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1 La información del tipo de alimentación fue dada por la madre sin forma de comprobarlo

2 IC 95% amplio e impreciso

3 No explanation was provided

4 Pérdidas 98 antes de la aleatorización después de la aleatorización 110 intervención continuaron 8 en el grupo de control no siguieron las medidas pactadas

## Referencias:

1. Cock KM De, Fowler MG, Mercier E, Saba J, Hoff E, Alnwick DJ, et al. Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission in Resource-Poor Countries. *JAMA*. 2013;283(9):1175–82.
2. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the. *AIDSinfo* [Internet]. 2012;235. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
3. Ministerio de la Protección Social. Modelo de Gestión Programático en VIH/Sida. Colombia 2006. *Infectio* [Internet]. 2006;10(4):242. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/colombia\\_art.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/colombia_art.pdf)
4. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Dirección de Promoción y Prevención, Estrategia para la Eliminación de la Transmisión Materno infantil del VIH. Caicedo S. Medición del porcentaje de transmisión materno infantil, cohorte 2010;13.
5. Indicadores básicos 2011 Situación de Salud en Colombia.pdf [Internet]. 2011. p. 30. Available from: [http://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1882&Itemid=135](http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=1882&Itemid=135)
6. Ivy W, Dominguez KL, Rakhmanina NY, Iuliano AD, Danner SP, Borkowf CB, et al. Premastication as a route of pediatric HIV transmission: case-control and cross-sectional investigations. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* [Internet]. 2012 Feb 1;59(2):207–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027873>
7. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Bachu L, Naik PK. Effect of Formula Feeding and Breastfeeding on Child Growth, Infant Mortality, and HIV Transmission in Children Born to HIV-Infected Pregnant Women Who Received Triple Antiretroviral Therapy in a Resource-Limited Setting: Data from an HIV Cohort Study in . *ISRN Pediatr.* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Nov 10];2012:763591. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3371722&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
8. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu a, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breastfeeding in Botswana. *N. Engl. J. Med.* 2010 Jun;362(24):2282–94.
9. Peltier CA, Ndayisaba GF, Lepage P, van Griensven J, Leroy V, Pharm CO, et al. Breastfeeding with maternal antiretroviral therapy or formula feeding to prevent HIV postnatal mother-to-child transmission in Rwanda. *AIDS*. 2009 Nov;23(18):2415–23.

10. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtimavalye L, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.* 1999 Jul;180(1):93-8.
11. organizacion panamericana de la salud. Análisis de la situación al año 2010: eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis congénita. 2010.
12. instituto nacional de salud. estado de la vigilancia de la calidad de agua para consumo humano en Colombia.
13. Gaur AH, Dominguez KL, Kalish ML, Rivera-Hernandez D, Donohoe M, Brooks JT, et al. Practice of feeding pre-masticated food to infants: a potential risk factor for HIV transmission. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Aug [cited 2013 Nov 10];124(2):658-66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620190>
14. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2013 Oct 15];283(9):1167-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10703779>
15. McGrath CJ, Nduati R, Richardson BA, Kristal AR, Mbori-Ngacha D, Farquhar C, et al. The prevalence of stunting is high in HIV-1-exposed uninfected infants in Kenya. *J. Nutr.* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Nov 6];142(4):757-63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3301992&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Peltier CA, Ndayisaba GF, Lepage P, van Griensven J, Leroy V, Pharm CO, et al. Breastfeeding with maternal antiretroviral therapy or formula feeding to prevent HIV postnatal mother-to-child transmission in Rwanda. *AIDS* [Internet]. 2009 Nov 27 [cited 2013 Oct 18];23(18):2415-23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3305463&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, Wester C, Heymann SJ, et al. Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *JAMA* [Internet]. 2006 Aug 16 [cited 2013 Nov 25];296(7):794-805. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16905785>

18. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Mwiya M, et al. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2008 Jul 10 [cited 2013 Nov 6];359(2):130–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2577610&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Arpadi S, Fawzy A, Aldrovandi GM, Kankasa C, Sinkala M, Mwiya M, et al. Growth faltering due to breastfeeding cessation in uninfected children born to HIV-infected mothers in Zambia 1 – 3. 2009;344–53.
20. Fawzy A, Arpadi S, Kankasa C, Sinkala M, Mwiya M, Thea DM, et al. Early weaning increases diarrhea morbidity and mortality among uninfected children born to HIV-infected mothers in Zambia. *J. Infect. Dis.* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2013 Nov 6];203(9):1222–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3069726&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Horvath T, Bc M, Im I, Ge K, Gw R, Js R. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV ( Review ). 2010;(1).
22. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* [Internet]. 2008 Jan;46(1):99–110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162844>
23. Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, Renjifo B, Bang H, Kapiga S, et al. Transmission of HIV-1 through breastfeeding among women in Dar es Salaam, Tanzania. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2013 Nov 6];31(3):331–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439210>
24. Taha TE, Hoover DR, Chen S, Kumwenda NI, Mipando L, Nkanaunena K, et al. Effects of cessation of breastfeeding in HIV-1-exposed, uninfected children in Malawi. *Clin. Infect. Dis.* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Nov 6];53(4):388–95. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3202326&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Flax VL, Bentley ME, Chasela CS, Kayira D, Hudgens MG, Kacheche KZ, et al. Lipid-based nutrient supplements are feasible as a breastmilk replacement for HIV-exposed infants from 24 to 48 weeks of age. *J. Nutr.* [Internet]. 2013 May [cited 2013 Nov 6];143(5):701–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468553>
26. OMS. Guidelines on HIV and infant feeding 2010 Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence [Internet]. 2010. Available from: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241599535/en/index.html](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en/index.html)

27. Cames C, Saher A, Ayassou K a, Cournil A, Meda N, Simondon KB. Acceptability and feasibility of infant-feeding options: experiences of HIV-infected mothers in the World Health Organization Kesho Bora mother-to-child transmission prevention (PMTCT) trial in Burkina Faso. *Matern. Child Nutr.* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2013 Nov 6];6(3):253–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929497>
28. Chisenga M, Siame J, Baisley K, Kasonka L, Filteau S. Determinants of infant feeding choices by Zambian mothers: a mixed quantitative and qualitative study. *Matern. Child Nutr.* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Nov 6];7(2):148–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410882>
29. Binagwaho A, Pegurri E, Drobac PC, Mugwaneza P, Stulac SN, Wagner CM, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: cost-effectiveness of antiretroviral regimens and feeding options in Rwanda. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Oct 1];8(2):e54180. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3577801&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Indicadores básicos 2011 Situación de Salud en Colombia.pdf. 2011. p. 30.
31. Khan Y, Bhutta Z a. Nutritional deficiencies in the developing world: current status and opportunities for intervention. *Pediatr. Clin. North Am.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Dec [cited 2013 Nov 10];57(6):1409–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111125>
32. Chopra M, Binkin NJ, Mason E, Wolfheim C. Integrated management of childhood illness: what have we learned and how can it be improved? *Arch. Dis. Child.* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Nov 10];97(4):350–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278806>
33. Khan Y, Bhutta Z a. Nutritional deficiencies in the developing world: current status and opportunities for intervention. *Pediatr. Clin. North Am.* Elsevier Ltd; 2010 Dec;57(6):1409–41.
34. Gupta N, Cyamatare FR, Niyigena P, Niyigena JW, Stulac S, Mugwaneza P, et al. Clinical outcomes of a comprehensive integrated program for HIV-exposed infants: a 3-year experience promoting HIV-free survival in rural Rwanda. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2013 Nov 7];62(4):e109–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202811>

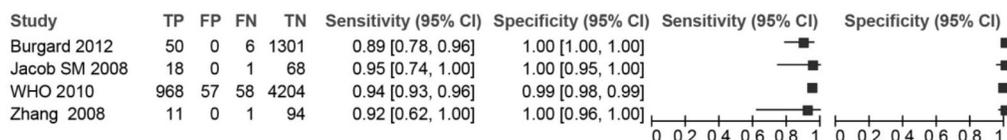
## Calificaciones de la certidumbre respecto a la evidencia (GRADE)\*\*

Calificación	Definiciones	Implicaciones
⊕⊕⊕⊕ Alta	La investigación provee un muy buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy baja.	La evidencia es una excelente base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que no se requiera evaluación de impacto ni monitoreo del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕⊕○ Moderada	La investigación provee un buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es moderada.	La evidencia es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se requiera monitoreo del impacto y podría justificarse una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕○○ Baja	La investigación provee alguna indicación del efecto probable; sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es alta.	La evidencia provee alguna base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕○○○ Muy baja	La investigación no provee una indicación confiable sobre el efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy alta.	La evidencia no es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es altamente probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
*Sustancialmente diferente = una diferencia tal que podría tener efectos en la decisión tomada.		
**The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group comenzó en el año 2000 como una colaboración informal de personas con interés en hacer frente a las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en el cuidado de la salud. El grupo de trabajo ha desarrollado un enfoque común, sensible y transparente para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Muchas organizaciones internacionales, han contribuido en el desarrollo del enfoque y han comenzado a utilizarlo.		

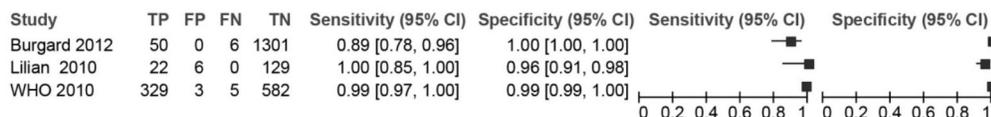
Anexo 15. Documentos de soporte recomendación 3. Diagnóstico en niñas y niños menores de 18 meses de edad.

Anexo 15.1 Síntesis características operativas de las pruebas ADN y ARN viral

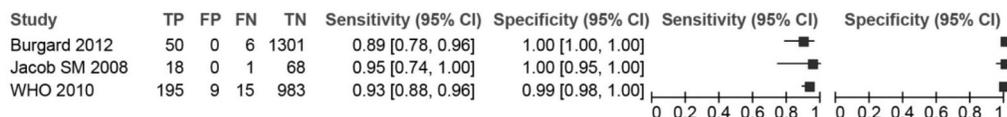
ADN



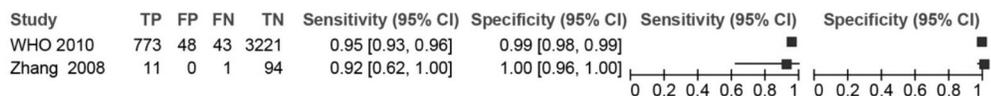
ARN Total (seco y líquido) prueba alrededor de las 6 semanas de vida



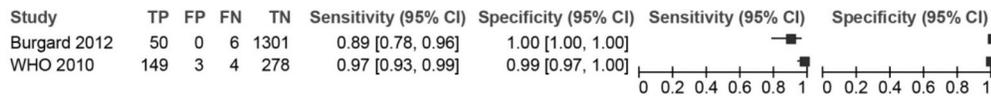
ADN PCR prueba en muestras líquidas alrededor de 6 semanas



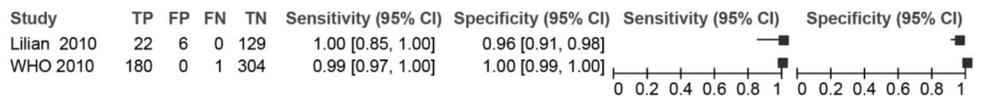
ADN PCR prueba en muestras secas alrededor de 6 semanas



ARN prueba en muestras líquidas alrededor de 6 semanas



ARN prueba en muestras secas alrededor de 6 semanas



Inmunoensayo de transcriptasa reversa



## Anexo 15.2. Marco de “Evidencia a recomendaciones” EtR y tablas GRADE

PREGUNTA: ¿Cuál es el mejor algoritmo de diagnóstico de infección por VIH/Sida en niñas y niños menores de 18 meses de edad?	
Problema: diagnóstico de VIH/Sida en niñas y niños menores de <18 meses de edad	Antecedentes: la mayor transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la edad pediátrica se presenta indudablemente a través de la transmisión madre a hijo (1). El inicio temprano de tratamiento antirretroviral en niños con VIH/Sida ha mostrado que puede llegar a reducir la mortalidad hasta en un 75% (2), mientras que si no reciben tratamiento aproximadamente el 52% de los lactantes infectados fallecen antes de completar la edad de 2 años (3,4).
Opción: ADN - PCR líquido/seco	Identificar las niñas y niños infectados desde temprana edad es crucial para dar inicio al tratamiento oportuno. Sin embargo, en niñas y niños menores de <18 meses de edad la identificación de la infección conlleva a una mayor dificultad que en los niños mayores, adolescentes y adultos debido a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos contra VIH (5).
Comparación: ARN ( otros métodos) líquido/seco	Por tanto, en los niños menores de <18 meses de edad el diagnóstico de infección VIH/Sida debe confirmarse siempre con pruebas virológicas entre las que se encuentran la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés)(6–8). Otras pruebas virales como cultivos virales y la prueba de antígeno p24 no se usan por su bajo rendimiento y complejidad en el procesamiento (9).
Escenario: atención primaria	Existen estudios que evalúan comparativamente el desempeño diagnóstico del ADN y del ARN viral para la confirmación de VIH/Sida cuando se realizan en diferentes momentos después del nacimiento. Estos estudios han utilizado como estándar de oro las pruebas serológicas realizadas a partir de los 18 meses de vida para confirmación diagnóstica, las cuales se consideran el estándar diagnóstico en adultos y niños mayores (10–13).
Perspectiva: sistema sanitario	Las pruebas de detección o cuantificación de ácidos nucleicos del VIH se realizan usualmente en muestras en plasma de sangre anticoagulada con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) o ACD (ácido cítrico/citrato disódico); o en muestras de sangre seca en papel de filtro (14). Estas últimas han resultado ser un sistema altamente efectivo para el análisis de ácidos nucleicos; tanto para ARN (carga viral), ADN pro-viral como para pruebas genotípicas en infección por VIH, principalmente en casos en los cuales la toma debe realizarse en lugares distantes y ser almacenada y posteriormente transportada hasta el laboratorio que procesará la

muestra, o en muestras pediátricas (9) donde el volumen de la muestra es pequeño (14–17).

Resultados mayores o iguales a 5.000 copias/ml han mostrado especificidad del 100% en diferentes momentos desde el nacimiento a los 6 meses, mientras que cargas virales menores a 5.000 copias/ml pueden no ser reproducibles y deben ser repetidas antes de documentar una infección por VIH en un menor de 18 meses de edad (18). Debido a que cargas virales menores a 5.000 copias/ml durante el primer año de vida son muy raras en menores con infección por VIH que no reciben tratamiento antirretroviral, la carga viral debe ser usada como prueba confirmatoria (9).

Los resultados de dichos estudios, así como las consideraciones sobre la utilización de recursos, factibilidad de implementación y aceptabilidad, son el soporte científico y práctico que deben guiar la recomendación en este aspecto.

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>PROBLEMA</p> <p>¿El problema es prioritario?</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no <input type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente si <input type="checkbox"/></p> <p>Si <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>En Colombia para 2011 UNICEF reportaba 29 mujeres infectadas con VIH (18). Se estima que el 30% de los recién nacidos de mujeres que no reciben tratamiento pueden tener VIH/Sida (19). Aproximadamente el 50% de lactantes infectados no tratados fallecen antes de los dos años (3,20). La identificación temprana de niños menores de 18 meses de edad infectados es una prioridad en el manejo del VIH/Sida dado que el tratamiento temprano tiene un impacto importante en la mortalidad en los primeros dos años de vida.(21)</p> <p>El Dx apropiado de VIH/Sida en menores de 18 meses de edad requiere pruebas virológicas para confirmación de la presencia del virus en entre las que se encuentran la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) para ADN o carga viral para ARN.</p> <p>Las guías de manejo en países desarrollados o de altos ingresos, proponen que en los menores de 18 meses de edad con exposición confirmada al virus se realicen el pruebas repetidas de cuantificación del ADN o de ARN viral desde el nacimiento hasta los 4 meses de vida para descartar la presencia del virus (5).</p>	<p>En Colombia, un país de medianos ingresos, la práctica de pruebas virológicas seriadas para confirmar o descartar la presencia del virus en los niños con exposición confirmada puede llegar a ser poco factible de ser implementada por los altos costos asociados y la infraestructura requerida para la realización de las pruebas por lo que se debe identificar una alternativa que resulte más viable y a su vez asegure los mayores beneficios para los pacientes menores de 18 meses de edad expuestos al VIH/Sida.</p>
<p>BALANCE BENEFICIO RIESGO</p> <p>¿Cuál es la certidumbre global en la evidencia?</p>	<p>No hay estudios incluidos <input type="checkbox"/></p> <p>Muy baja <input type="checkbox"/></p> <p>Baja <input type="checkbox"/></p> <p>Moderada <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Alta <input type="checkbox"/></p>	<p>Se identificaron 2 RSL que cumplieron los criterios de elegibilidad, se escogió la más actual que presentó mejor calidad metodológica. Esta se actualizó a 2013 mediante búsqueda de estudios que cumplieran los mismos criterios de selección incluidos en las RSL. Finalmente se obtuvo estimaciones agrupadas de un total de 14 estudios (7 incluidos en la RSL y 7 identificados como publicados posteriormente). Los autores de la RSL escogieron como momento óptimo para la toma de estas pruebas al finalizar el esquema de profilaxis neonatal alrededor de 6 semanas de vida (22–30). Los resultados de la síntesis de estos estudios muestran que no hay diferencias en el comportamiento de las pruebas de ADN o ARN, tanto en muestras líquidas como secas cuando son realizadas a las 6 semanas de vida en niños expuestos que reciban o no profilaxis). La calidad de esta evidencia es de ALTA CALIDAD para las tasas de verdaderos positivos y verdaderos negativos que se obtienen con las pruebas cuando se asume una prevalencia de enfermedad de 6%, y de moderada calidad para las tasas de falsos negativos y falsos positivos (ver tablas de perfil GRADE: Tabla 1 para ADN-PCR; tabla 3 Perfil GRADE para ARN).</p> <p>Los estudios individuales incluidos en la RSL, así como los estudios posteriores reportaban el comportamiento de las pruebas cuando son tomados en otros momentos de la vida de la niña o niño definido como expuesto. Esta evidencia se resumió para determinar cuál (es) es el mejor momento para tomar las</p>	<p>El grupo metodológico realizó un ejercicio con el fin de definir el potencial beneficio de realizar pruebas seriadas en diferentes momentos del tiempo dentro del primer año de vida, para descartar la presencia del virus en el niño expuesto menor de 18 meses de edad. Con base en los resultados de los estudios, el ejercicio evaluó los escenarios de prevalencia de 6% y 30% (niños con o sin profilaxis) (ver tabla 5 y 6).</p> <p>De acuerdo con este ejercicio se observa que, dada la baja sensibilidad de las pruebas en el recién nacido y en el primero y segundo mes de vida no hay beneficio adicional de realizar estas pruebas desde el nacimiento en comparación con realizarlas al final del segundo mes con una prueba confirmatoria a los 4 meses en los que resulten negativos en la anterior.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
		<p>pruebas según su desempeño diagnóstico (ver tablas 2 y 4). Los resultados muestran que ambas pruebas mantienen una alta especificidad en cualquier momento del tiempo durante el primer año de vida (al nacer, entre 1-2 meses, entre 3-4 meses, entre 4-8 meses y a los 12 meses) por tanto la tasa de verdaderos negativos es alta. Sin embargo, el comportamiento de las pruebas en cuanto a su sensibilidad sí varía según el momento en que se tomen; la tasa de falsos positivos al nacimiento es muy alta con ambas pruebas y va bajando progresivamente, su mejor tasa se obtiene entre los 2 y 4 meses de edad (22-30). Si bien el comportamiento de estas pruebas es muy similar, ante una prevalencia de enfermedad del 30% (estimada en RN de madres que no reciben tratamiento), la cuantificación del ARN viral muestra menores tasas de falsos positivos y tasas de falsos negativos casi cercanas a cero en casi todos los momentos en que fue evaluada, por lo que podría decirse que uso puede ser preferible al del ADN, sin que estas diferencias puedan ser realmente relevantes clínicamente.</p>	<p>La ganancia de realizar las pruebas (ya sea ADR –PCR o ARN) en el recién nacido estaría dirigida por el impacto en salud y mortalidad que pueda tener el iniciar el tratamiento desde su nacimiento. Sin embargo, la evidencia actual no soporta el inicio de tratamiento a esta edad pues su efectividad en reducir la mortalidad aún no ha sido demostrada (21), por el contrario, el inicio del tratamiento entre la sexta y décimo segunda semana ha mostrado una reducción en la mortalidad (RN : HR 4,32 IC 95% (0,67 a 27,9); 6-12 semanas: HR 0,24 IC 95% (0,11 a 0,51) (21).</p>
<p>¿Existe incertidumbre importante sobre las personas valoran los desenlaces principales?</p>	<p>Incertidumbre y/o variabilidad importante <input type="checkbox"/>                      Posible incertidumbre <input type="checkbox"/>                      Probablemente no existe incertidumbre <input checked="" type="checkbox"/>                      No existe incertidumbre <input type="checkbox"/>                      No existen desenlaces indeseables conocidos <input type="checkbox"/></p>	<p>No existe evidencia proveniente de la investigación sobre la valoración de los desenlaces principales</p>	<p>En la reunión del panel se definió importancia (crítico o no crítico) de los diferentes resultados de una prueba Dx (importancia de tener falsos positivos vs falsos negativos; verdaderos positivos y verdaderos). Esta información guiada por el panel de expertos guiará la interpretación de las consecuencias de la evidencia existente para cada desenlace.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>¿Los efectos beneficiosos son mayores que los perjudiciales?</p>	<p>No <input type="checkbox"/>                      Probablemente no <input type="checkbox"/>                      Incierto <input type="checkbox"/>                      Probablemente si <input checked="" type="checkbox"/>                      Si <input type="checkbox"/>                      Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>Efectos deseables y no deseables:                      El balance de efectos deseables e indeseables se realizó teniendo como supuesto que el niño diagnosticado recibe tratamiento adecuado.                      Verdadero positivo: es un desenlace crítico. La mortalidad se reduce un 75% en un niño tratado, (21) y según criterio de expertos tiene un impacto importante en la calidad de vida.                      Verdadero negativo: es un desenlace importante. No se encontró evidencia proveniente de la investigación.                      Falso positivo: es un desenlace importante. No se encontró evidencia proveniente de la investigación.                      Falso negativo: es un desenlace crítico. La mortalidad y morbilidad asociada aumenta significativamente en una niña o niño no tratado.(21)</p>	<p>Verdadero positivo: según criterio de expertos el tratamiento antirretroviral también tiene un impacto importante en la calidad de vida y neurodesarrollo.                      Verdadero negativo: según criterio clínico de expertos la niña o niño no recibiría un tratamiento no requerido, por lo cual no estaría expuesto a eventos adversos relacionados con el tratamiento antirretroviral, lo cual impactaría positivamente en la calidad de vida, sin embargo, esto no implica un impacto en mortalidad o neurodesarrollo.                      Falso positivo: el tratamiento antirretroviral no requerido en una niña o niño, según expertos, tiene un efecto en la calidad de vida de él y su familia. Sin embargo, los eventos adversos por la terapia ocurren a largo plazo y según criterio de expertos, esto no modifica el riesgo de mortalidad o secuelas en el neurodesarrollo.                      Falso negativo: Según expertos, el no tratar a una niña o niño con VIH/Sida también impacta negativamente la calidad de vida, aumentando las secuelas en el neurodesarrollo.                      De acuerdo a los representantes de los pacientes que participaron en el proceso, la opción de iniciar tempranamente el tratamiento antirretroviral es preferible, a pesar de los posibles eventos adversos, los cuales pueden ser tolerados y probablemente no serían tan graves como las consecuencias de que no iniciar el tratamiento, que implican que el paciente desarrolle complicaciones relacionadas rápidamente o muera antes de los dos años de vida.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿Los recursos requeridos son pocos?	No <input checked="" type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	No existe evidencia proveniente de la investigación sobre los recursos requeridos	Se requiere disponibilidad de insumos, como papel de filtro (el cual asegura estabilidad y bioseguridad), la infraestructura para el envío y contraenvío de las muestras en todo el territorio nacional. Adicionalmente, es necesario considerar el entrenamiento al personal en centros de atención primaria. Según los expertos en este tipo de pruebas diagnósticas, en el país se dispone de la PCR en tiempo real que permite detectar ADN, ARN ó ADN y ARN, todas tienen el mismo rendimiento diagnóstico. En relación con los costos, se ha visto que las tarifas han venido en descenso y que el costo de las pruebas actualmente es similar, bien sea ADN ó ARN. La prueba en papel de filtro no está implementada en todo el país, probablemente por desconocimiento, sin embargo, se prevé que su costo final sea equivalente a realizarla en plasma. Sólo se requiere sumar los costos asociados al transporte por envío de insumos y recolección de las muestras en lugares remotos. En relación con la logística del envío de las pruebas a laboratorios de referencia para su procesamiento, las muestras pueden ser embaladas siguiendo los lineamientos definidos y conocidos por laboratorios certificados para el correcto embalaje. Por lo tanto, el transporte de las muestras es factible y el control de calidad de estas es el mismo que requiere cada laboratorio para su certificación, habilitación y acreditación. Por otro lado, el volumen de muestras a procesar y las condiciones de entrega de resultados pueden modificar las tarifas.
UTILIZACIÓN DE RECURSOS			

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>¿El incremento en el costo es pequeño en relación con los beneficios netos?</p>	<p>No <input type="checkbox"/>                      Probablemente no <input type="checkbox"/>                      Incierto <input checked="" type="checkbox"/>                      Probablemente si <input type="checkbox"/>                      Si <input type="checkbox"/>                      Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>Se identificaron dos estudios de evaluación económica conducidos en los Estados Unidos de América, con el fin de evaluar la costo-efectividad de las diferentes estrategias de confirmación diagnóstica de VIH/Sida en lactantes. No se encontraron estudios que evaluaran comparativamente la costo-efectividad de las pruebas de ADN-PCR vs ARN.</p> <p>El estudio más relevante fue realizado en 2009 desde la perspectiva del pagador de salud (32). Evaluó los costos y resultados obtenidos con 4 estrategias para descartar la presencia de infección en los niños nacidos de madres con infección por VIH/Sida. Las estrategias evaluadas fueron: 3 ADN-PCR (al nacimiento, al mes y a los 4 meses); 3 ADN-PCR+ELISA a 18 meses; 4ADN-PCR (al nacimiento, 2 semanas, 6 semanas y 4 meses de vida); 4ADN-PCR+ELISA a 18 meses de edad. Los costos fueron medidos en USA 2000 y el horizonte de tiempo fue 18 meses de edad. Los resultados mostraron que después de evaluar el impacto de la incertidumbre en el modelo, la adición de pruebas rápidas después del serial de pruebas ADN-PCR son innecesarias especialmente en poblaciones con bajas tasas de transmisión materno infantil. La adición de pruebas se vuelve más costo efectiva cuando las tasas de transmisión aumentan y por tanto pueden ser justificadas en niños con mayor riesgo de infección.</p>	<p>Dada la similitud en el desempeño de las pruebas ADN y ARN para identificar casos de niños menores de 18 meses de edad infectados, es muy posible que la diferencia en costos entre estas alternativas esté dada únicamente por costo de realización de la prueba. La decisión sobre recomendar una u otra para el país debe considerar los costos de realización, los costos asociados a la toma, conservación y envío de muestras así como los costos de su procesamiento en cuanto a infraestructura requerida y capacitación del personal etc.</p> <p>De acuerdo con el ejercicio presentado en las tablas 5 y 6 se observa que, dada la baja sensibilidad de las pruebas en el recién nacido, así como en el primero y segundo mes de vida, no hay beneficio adicional de realizar estas pruebas desde el nacimiento en comparación con realizarlas al final del segundo mes seguida de una prueba confirmatoria a los 4 meses de edad para los que resulten negativos en la anterior. Esta información puede tener un importante impacto en los costos de atención.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿Cuál sería el impacto en las inequidades en salud?	Las aumenta <input type="checkbox"/> Probablemente las aumenta <input checked="" type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente no las aumenta <input type="checkbox"/> No las aumenta <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	No hay evidencia que sustente el que las pruebas aumenten o disminuyan la equidad.	Es claro que las pruebas de alto costo y que requieren de condiciones especiales de infraestructura equipos y entrenamiento, no podrán estar al alcance de toda la población, especialmente en los lugares más apartados del país. Situación que aumentaría la brecha de las inequidades en materia de salud. Es por tanto importante que la recomendación incluya las consideraciones a tener en cuenta para que la confirmación de la presencia de VIH en menores de 18 meses de edad este disponibles para las población de todos los ámbitos del territorio nacional y así los pacientes de lugares más apartados puedan tener acceso.
EQUIDAD			
¿La opción es aceptable para los agentes implicados?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>		
FACTIBILIDAD		No existe evidencia proveniente de la investigación sobre efectividad de las estrategias de implementación.	La OMS en 2007 publicó los aspectos a tener en cuenta para la implementación de las pruebas virológicas para diagnóstico en niñas y niños menores de 18 meses de edad (33). Entre las que se cita: Número de pruebas requeridas por área geográfica específica Número de pruebas a procesar Necesidad de compra de nuevos equipos o posibilidad de transporte

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
			<p>Tecnología para almacenamiento y transporte de muestras</p> <p>Tipos virales y subtipos para la definición de las pruebas a implementar (ej. PCR primers)</p> <p>Aseguramiento de calidad del laboratorio (entrenamiento de personal, mantenimiento de equipos, protocolos de pruebas y verificación de calidad de las pruebas)</p> <p>Barreras de contexto: la cobertura de partos institucionalizados en Colombia es diferente en algunos departamentos, con la participación importante de parteras, grupos de trabajo que no tienen entrenamiento en la atención y que desconocen actividades de prevención que pueden proveer a las gestantes, aumenta el riesgo de transmisión materno infantil.</p> <p>Barreras del sistema de salud: dificultades de acceso a los servicios de salud, los cuales se encuentran concentrados en las cabeceras municipales. Dificultades en la disponibilidad de materiales para realizar las pruebas diagnósticas (tubo o papel de filtro) y el transporte efectivo de las pruebas al sitio donde serán analizadas, así como su contra referencia.</p> <p>Condiciones sanitarias de bioseguridad y de control de calidad necesarias para la toma y transporte de muestras. Recursos humanos calificados que permita realizar las intervenciones propuestas (médicos, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales y comunitarios, bacteriólogos).</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
			<p>escasos recursos, esta evaluación se hace por medio del índice de riesgos de la calidad del agua para el consumo humano (IRCA) , para el periodo 2007 – 2011 el informe mostró dentro de la distribución de riesgo para la salud por el suministro de agua el riesgo se distribuyó a nivel nacional de la siguiente manera: 57.99% sin riesgo, 1.46% riesgo bajo, 10.66% riesgo medio, 21.94% riesgo alto y 7.95% como inviable sanitariamente, (12) lo que demuestra qué hay severos contrastes en la disponibilidad de recursos salubres, en este caso cobertura de agua potable.</p>
Balance de las consecuencias		<p>Las consecuencias indeseables superan claramente a las consecuencias deseables</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Las consecuencias indeseables superan a las consecuencias deseables</p> <p><input type="checkbox"/></p>
Recomendación		<p>El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es incierto o están muy equilibrados</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Las consecuencias deseables claramente superan a las consecuencias indeseables</p> <p><input type="checkbox"/></p>
Justificación		<p>Las consecuencias indeseables superan a las consecuencias deseables</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Las consecuencias deseables claramente superan a las consecuencias indeseables</p> <p><input type="checkbox"/></p>
Recomendación		<p>En niñas y niños con edad menor a 18 meses de edad, en quienes se ha documentado exposición materna o se sospecha infección por VIH/Sida, se recomienda: Realizar pruebas de tecnología molecular (detección de ácidos nucleicos o carga viral), en sangre total o plasma, sea la muestra en tubo o papel de filtro. Fuerza y dirección de la recomendación: FUERTEA FAVOR DE LA RECOMENDACIÓN (Calidad de la evidencia Moderada)</p>	
Justificación		<p>Los resultados muestran que ambas pruebas mantienen una alta especificidad en cualquier momento del tiempo durante el primer año de vida (al nacer, entre 1-2 meses, entre 3-4 meses, entre 4-8 meses y a los 12 meses de vida) por tanto la tasa de verdaderos negativos es alta.</p>	

<p>Como indicador de adherencia a la guía sugerimos monitorizar el porcentaje de transmisión materno infantil del VIH (número de niñas y niños menores de 2 años de edad infectados con VIH por vía materno infantil en el periodo a medir/ Total de niñas y niños expuestos al VIH en el periodo a medir) como un índice de cumplimiento de los diferentes momentos contemplados en la estrategia de prevención de la transmisión materno infantil del VIH, además de indicadores de desenlace clínico como son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de recién nacidos de madres con VIH o sospecha de infección por VIH a quienes se les realizó pruebas de tecnología molecular en sangre total o plasma (en tubo o papel de filtro)/ Número de recién nacidos de madres con VIH o sospecha de VIH x100</li> <li>• Número de recién nacidos de madres con VIH o sospecha de infección por VIH a quienes se les realizó PCR al mes y a los 4 meses de vida/ Número de recién nacidos de madres con VIH o sospecha de VIH x100</li> </ul>	<p>Monitorización y evaluación</p>
<p>Se requiere disponibilidad de insumos, como papel de filtro (el cual asegura estabilidad y bioseguridad), la infraestructura para el envío y contraenvío de las muestras en todo el territorio nacional. Adicionalmente, es necesario considerar el entrenamiento al personal en centros de atención primaria. Se sugiere adicionar al programa de vacunación neonatal y de tamizaje de hipotiroidismo neonatal para garantizar su disponibilidad en todo el territorio, siendo que estos programas mantiene coberturas superiores al 90% en nuestro país y garantiza su disponibilidad en un período crítico, disminuyendo la brechas de inequidad al asegurar su accesibilidad y oportuna respuesta para iniciar tratamiento en caso necesario impactando el indicador de transmisión materno infantil del VIH.</p> <p>Barreras de contexto:</p> <p>La cobertura de partos institucionalizados en Colombia es diferente en algunos departamentos, con la participación importante de parteras, grupos de trabajo que no tienen entrenamiento en la atención y que desconocen actividades de prevención que pueden proveer a las gestantes, aumenta el riesgo de transmisión materno infantil.</p> <p>Barreras del sistema de salud:</p> <p>Dificultades de acceso a los servicios de salud, los cuales se encuentran concentrados en las cabeceras municipales.</p> <p>Dificultades en la disponibilidad de materiales para realizar las pruebas diagnósticas (tubo o papel de filtro) y el transporte efectivo de las pruebas al sitio donde serán analizadas, así como su contra referencia. Período de tiempo crítico que puede retrasar el inicio del tratamiento del paciente. En las regiones aisladas se recomienda el papel de filtro ya que la muestra tiene mayor estabilidad.</p> <p>Condiciones sanitarias de bioseguridad y de control de calidad necesarias para la toma y transporte de muestras.</p> <p>Recursos humanos calificados y estables para evitar la rotación de personal, de tal forma que se garantice personal entrenado apto para dispensar atención, tanto a nivel hospitalario como comunitario, que permita realizar las intervenciones propuestas (médicos, enfermeras, psicólogas, trabajadores sociales y comunitarios, bacteriólogos).</p> <p>Falta de integración de los servicios de atención primaria y materno infantiles, lo que entorpece el seguimiento de las niñas y niños nacidos de madres con infección por VIH.</p>	<p>Consideraciones para la implementación</p>
<p>Es necesario conducir estudios que permitan identificar el impacto de la lactancia con leche materna en madres que reciben tratamiento antirretroviral durante el periodo de lactancia, en comparación con la lactancia con leche de fórmula, sobre los desenlaces de neurodesarrollo, crecimiento y desarrollo y calidad de vida, para poder dar una recomendación sobre esta estrategia de lactancia para el país. Esta investigación se hace especialmente relevante si se considera que en muchos lugares del país no se cuenta con agua potable necesaria para la reconstitución de leche de fórmula.</p> <p>Se requieren estudios de seguimiento a largo plazo que realicen mediciones validadas sobre el impacto de la lactancia con leche de fórmula en los desenlaces de mortalidad, neurodesarrollo y crecimiento de las niñas y niños hijos de madres con VIH.</p>	<p>Prioridades para la investigación</p>

## Referencias

1. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the . 2012;235. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
2. (OARAC) HP on AT and MM of H-IC-AWG of the O of ARAC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, 2012. HIV Clin Trials. 2012;1(3):333.
3. Boyle DS, Lehman DA, Lillis L, Peterson D, Singhal M, Armes N, et al. Rapid detection of HIV-1 proviral DNA for early infant diagnosis using recombinase polymerase amplification. MBio [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Jul 30];4(2):1-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3622927&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Lilian RR, Kalk E, Bhowan K, Berrie L, Carmona S, Technau K, et al. Early diagnosis of in utero and intrapartum HIV infection in infants prior to 6 weeks of age. J Clin Microbiol. 2012 Jul;50(7):2373-7.
5. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Internet]. 2012 [cited 2013 Jun 11]. p. 333. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on
6. WHO, editor. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. Journal of the International AIDS Society. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2013 Aug 22]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>
7. Health ND of, Africa S. Guidelines for the Management of HIV in Children National Department of Health South Africa. 2010;87.
8. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management in Pediatric HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, November 1, 2012. HIV Clin Trials [Internet]. 1(3):58-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590506>
9. World Health Organization, editor. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. Geneva; 2010.

10. Iloff P, Ntozini R, Nathoo K, Piwoz E, Moulton L, Humphrey J. Making a working clinical diagnosis of HIV infection in infants in Zimbabwe. *Trop Med Int Health*. 2008 Dec;13(12):1459–69.
11. Peltier CA, Omes C, Ndimubanzi PC, Ndayisaba GF, Stulac S, Arendt V, et al. Validation of 2006 WHO prediction scores for true HIV infection in children less than 18 months with a positive serological HIV test. *PLoS One*. 2009 Jan;4(4):e5312.
12. Chohan BH, Emery S, Wamalwa D, John-Stewart G, Majiwa M, Ng'ayo M, et al. Evaluation of a single round polymerase chain reaction assay using dried blood spots for diagnosis of HIV-1 infection in infants in an African setting. *BMC Pediatr*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;11(1):18.
13. Stevens WS, Noble L, Berrie L, Sarang S, Scott LE. Ultra-high-throughput, automated nucleic acid detection of human immunodeficiency virus (HIV) for infant infection diagnosis using the Gen-Probe Aptima HIV-1 screening assay. *J Clin Microbiol*. 2009 Aug;47(8):2465–9.
14. Ayele W, Schuurman R, Messele T, Dorigo-Zetsma W, Mengistu Y, Goudsmit J, et al. Use of dried spots of whole blood, plasma, and mother's milk collected on filter paper for measurement of human immunodeficiency virus type 1 burden. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Oct 30];45(3):891–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1829137&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Bertagnolio S, Soto-Ramirez L, Pilon R, Rodriguez R, Viveros M, Fuentes L, et al. HIV-1 drug resistance surveillance using dried whole blood spots. *Antivir Ther* [Internet]. 2007 Jan;12(1):107–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17503754>
16. Brambilla D, Jennings C, Aldrovandi G, Co-meau AM, Cassol SA, Jackson JB, et al. Multicenter Evaluation of Use of Dried Blood and Plasma Spot Specimens in Quantitative Assays for Human Immunodeficiency Virus RNA : Measurement , Precision , and RNA Stability Multicenter Evaluation of Use of Dried Blood and Plasma Spot Specimens in Quan. *J Clin Microbiol*. 2003;41(5):1888–98.
17. Monleau M, Montavon C, Laurent C, Segondy M, Montes B, Delaporte E, et al. Evaluation of different RNA extraction methods and storage conditions of dried plasma or blood spots for human immunodeficiency virus type 1 RNA quantification and PCR amplification for drug resistance testing. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Oct 30];47(4):1107–18. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2668360&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. UNICEF - Colombia - Estadísticas [Internet]. [cited 2013 Jul 30]. Available from: [http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/colombia\\_statistics.html#102](http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/colombia_statistics.html#102)

19. Teasdale CA, Marais BJ, Abrams EJ. HIV: prevention of mother-to-child transmission. *Clin Evid (Online)* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Jul 30];2011(October 2009):1–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3217724&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Lilian RR, Kalk E, Technau K-G, Sherman GG. Birth Diagnosis of HIV Infection on Infants to Reduce Infant Mortality and Monitor for Elimination of Mother-to-Child Transmission. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 Apr 9 [cited 2013 Jul 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574775>
21. Penazzato M, Prendergast A, Tierney J, Cotton M, Gibb D. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan;7:CD004772.
22. Maritz J, Preiser W, van Zyl GU. Establishing diagnostic cut-off criteria for the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Qualitative test through validation against the Amplicor DNA test v1.5 for infant diagnosis using dried blood spots. *J Clin Virol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Feb [cited 2013 May 23];53(2):106–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196872>
23. Sivapalasingam S, Ahmed A, Mendillo M, Holzman R, Marshed F, Mwamzuka M, et al. Early detection of HIV infection among Kenyan infants using a reverse transcriptase activity assay. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Jul 6];31(7):732–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3405543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon M-C, Ciraru-Vigneron N, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Jul 6];160(1):60–6.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868029>
25. Lilian RR, Bhowan K, Sherman GG. Early diagnosis of human immunodeficiency virus-1 infection in infants with the NucliSens EasyQ assay on dried blood spots. *J Clin Virol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010 May [cited 2013 Jun 6];48(1):40–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20211580>

26. Zhang Q, Wang L, Jiang Y, Fang L, Pan P, Gong S, et al. Early infant human immunodeficiency virus type 1 detection suitable for resource-limited settings with multiple circulating subtypes by use of nested three-monoplex DNA PCR and dried blood spots. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2013 May 23];46(2):721–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2238144&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Ngo-Giang-Huong N, Khamduang W, Leurent B, Collins I, Nantasen I, Leechana-chai P, et al. Early HIV-1 diagnosis using in-house real-time PCR amplification on dried blood spots for infants in remote and resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2008 Dec 15 [cited 2013 Jul 28];49(5):465–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3111749&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Jacob SM, Anitha D, Vishwanath R, Parameshwari S, Samuel NM. The use of dried blood spots on filter paper for the diagnosis of HIV-1 in infants born to HIV seropositive women. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2008 [cited 2013 Jul 28];26(1):71–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227604>
29. who, editor. Summary of findings and quality of evidence evaluation for the use of virological testing. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. Geneva: WHO; 2010. p. 1–27.
30. Owens DK, Holodniy M, McDonald TW, Scott J, Sonnad S. A meta-analytic evaluation of the polymerase chain reaction for the diagnosis of HIV infection in infants. *JAMA* [Internet]. 1996 May 1;275(17):1342–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614121>
31. Miller LG, Huffman HB, Weidmer B a, Hays RD. Patient preferences regarding antirretroviral therapy. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2002 Sep;13(9):593–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375611>
32. Mrus JM, Yi MS, Eckman MH, Tsevat J. The impact of expected HIV transmission rates on the effectiveness and cost of ruling out HIV infection in infants. *Med Decis Making* [Internet]. [cited 2013 Aug 2];22(5 Suppl):S38–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12369230>
33. Early detection of HIV infection in infants and children: Guidance note on the selection of technology for the early diagnosis of HIV in infants and children [Internet]. Geneva; 2007 p. 1–11. Available from: [http://www.who.int/hiv/paediatric/EarlydiagnostictestingforHIVVer\\_Final\\_May07.pdf](http://www.who.int/hiv/paediatric/EarlydiagnostictestingforHIVVer_Final_May07.pdf)

Población: niñas y niños menores de 18 meses de edad expuestos a HIV (Madre infectada o con ELISA positivo, niña o niño con ELISA positivo). Prevalencia en niñas y niños tratados es alrededor de 6%, sin tratamiento se han reportado prevalencias de 30%

Propósito: confirmación diagnóstica de infección por VIH en niñas y niños menores de 18 meses de edad expuestos.

Test: ADN-PCR en cualquier tipo de muestra (seca o líquida)

Comparador de referencia: compuestos: cultivos virales, serologías a partir de los 18 meses de edad, muerte con criterios clínicos de Sida, pruebas ADN o ARN seriadas en mayores de 6 meses de vida.

Desenlaces de interés: muerte, toxicidad tratamiento, calidad de vida, morbilidad asociada.

**TABLA 1. Perfil GRADE – Evaluación de la calidad de los estudios de diagnóstico para ADN-PCR**

Desenlace	No. de estudios	Diseño de los estudios	Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia					Calidad final
			Riesgo de sesgo de publicación	Inconsistencia	Imprecisión	Indirecto de la precisión de la prueba		
Verdaderos positivos (VP)	14	Transversales <sup>1</sup>	No	No	No	No	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Verdaderos negativos (VN) (niños sin VIH/Sida)	14	Transversales <sup>1</sup>	No	No	No	No	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Falsos Positivos (FP) (niños clasificados incorrectamente como VIH/Sida)	14	Transversales <sup>1</sup>	No	No	No	Serio <sup>3</sup>	⊕⊕⊕○ Moderada	
Falsos negativos (FN) (niños clasificados incorrectamente como no VIH/Sida)	14	Transversales <sup>1</sup>	No	No	No	No	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Inconcluso	-	-	-	-	-	-	-	
Costo	-	-	-	-	-	-	-	

1. Un estudio casos y controles anidado en cohortes. Se identificaron usando para las revisiones sistemáticas QUADAS y para estudios adicionales QUADAS 2. Se escogieron solo aquellos que marcaron ALTA/ACEPTABLE calidad.
2. Revisión sistemática no reporta estudios excluidos ni causas de exclusión, no reporta 2 evaluadores en la selección de estudios.
3. No existe evidencia de la toxicidad del tratamiento en niñas y niños sin infección.

TABLA 2. Resumen de hallazgos para ADN-PCR según probabilidad pre-test (prevalencia) (6% en RN con profilaxis y 30% en niñas y niños no tratados)

	Prevalencia del 6%					Prevalencia del 30%					
	RN	1-2m	2-4m	4-8m	12m	RN	1-2m	2-4m	4-8m	12m	
No. Estudios	6	14	6	3	1	6	14	6	3	1	1 Todos los resultados son mostrados sobre 1.000 pacientes con una probabilidad basal del 6% para recién nacido con profilaxis y hasta un 30% para niños sin tratamiento previo. Se asume que un niño diagnosticado (prueba positiva) recibirá el tratamiento temprano de forma apropiada. 2 Crítico porque el tratamiento ha mostrado reducir la mortalidad en un 75%, y según criterio de expertos tiene un impacto importante en la calidad de vida. 3 Importante porque el niño no recibiría un tratamiento no requerido, por lo cual no estaría expuesto a eventos adversos relacionados con la terapia, lo cual impactaría positivamente en la calidad de vida, sin embargo, esto no implica un impacto en mortalidad o neurodesarrollo. 4 Importante porque el tratamiento no requerido en un niño, según expertos, tiene un efecto en la calidad de vida de él y su familia. Sin embargo, los eventos adversos la terapia ocurren a largo plazo y no hay evidencia de que esto modifique el riesgo de mortalidad o secuelas en el neurodesarrollo. 5 Crítico porque la mortalidad aumenta significativamente en un niño no tratado, impactando también la calidad de vida, aumentando las secuelas en el neurodesarrollo y el aumento de la presencia de otras infecciones. 6 Resultados no interpretables son importantes porque generan ansiedad, incertidumbre en cuanto a la forma de proceder, más pruebas, y las posibles consecuencias negativas de tratar o no tratar.
Sensibilidad	35.2	94.2	96.0	95.6	100.0	35.2	94.2	96.0	95.6	100.0	
Especificidad	99.9	99.0	99.8	99.8	96.9	99.9	99.0	99.8	99.8	96.9	
VP2	21	56	58	57	60	106	282	288	287	300	
VN3	939	931	938	938	911	699	693	699	698	679	
FP4	1	9	2	2	29	1	7	1	2	21	
FN5	39	4	2	3	0	194	18	12	13	0	
Inconclusos <sup>6</sup>											
Costos											

Población: niñas y niños menores de 18 meses de edad expuestos a VIH (Madre infectada o con ELISA positivo, niña o niño con ELISA positivo). Prevalencia en niñas y niños tratados es alrededor de 6%, sin tratamiento se han reportado prevalencias de 30%.

Propósito: confirmación diagnóstica de infección por VIH en niñas y niños menores de 18 meses de edad expuestos.

Test: ARN (PCR y otros) en cualquier tipo de muestra (seca o líquida)

Comparador de referencia: compuestos: cultivos virales, serologías para mayores de 18 meses de edad, muerte con criterios clínicos SIDA, pruebas ADN o ARN seriadas en mayores de 6 meses de vida.

Desenlaces de interés: muerte, toxicidad tratamiento, calidad de vida, morbilidad asociada.

TABLA 3. Perfil GRADE – Evaluación de la calidad de los estudios de diagnóstico para ARN

Desenlace	No. de estudios	Diseño de los estudios	Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia					Calidad final
			Riesgo de sesgo	Sesgo de publicación	Inconsistencia	Imprecisión	Indirecto de la precisión de la prueba	
Verdaderos positivos (VP) (niños con VIH/Sida)	8	Transversales <sup>1</sup>	No	Poco riesgo <sup>2</sup> .	No	No	No	⊕⊕⊕⊕ Alta
Verdaderos negativos (VN) (niños sin VIH/Sida)	8	Transversales <sup>1</sup>	No	Poco riesgo <sup>2</sup> .	No	No	No	⊕⊕⊕⊕ Alta
Falsos Positivos (FP) (niños clasificados incorrectamente como VIH/Sida)	8	Transversales <sup>1</sup>	No	Poco riesgo <sup>2</sup> .	No	No	Serio <sup>3</sup>	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos negativos (FN) (niños clasificados incorrectamente como no VIH/Sida)	8	Transversales <sup>1</sup>	No	Poco riesgo <sup>2</sup> .	No	No	No	⊕⊕⊕⊕ Alta
Inconcluso	–	–	–	–	–	–	–	–
Costo	–	–	–	–	–	–	–	–

1 Un estudio casos y controles anidado en cohortes. Se identificaron usando para las revisiones sistemáticas QUADAS y para estudios adicionales QUADAS 2. Se escogieron solo aquellos que marcaron ALTA/ACEPTABLE calidad.  
 2 Revisión sistemática no reporta estudios excluidos ni causas de exclusión, no reporta 2 evaluadores en la selección de estudios.  
 3 No existe evidencia de la toxicidad del tratamiento en niñas y niños sin infección.

**TABLA 4. Resumen de hallazgos para ARN según probabilidad pre-test (prevalencia) (6 % en RN con profilaxis y 30 % en niñas o niños no tratados)**

	Importancia	Prevalencia del 6%					Prevalencia del 30%					1 Todos los resultados son mostrados sobre 1.000 pacientes con una probabilidad basal del 6% para recién nacido con profilaxis y hasta un 30% para niños sin tratamiento previo. Se asume que un niño diagnosticado (prueba positiva) recibirá el tratamiento temprano de forma apropiada. 2 Crítico porque el tratamiento ha mostrado reducir la mortalidad en un 75%, y según criterio de expertos tiene un impacto importante en la calidad de vida. 3 Importante porque el niño no recibiría un tratamiento no requerido, por lo cual no estaría expuesto a eventos adversos relacionados con la terapia, lo cual impactaría positivamente en la calidad de vida, sin embargo, esto no implica un impacto en mortalidad o neurodesarrollo. 4 Importante porque el tratamiento no requerido en un niño, según expertos, tiene un efecto en la calidad de vida de él y su familia. Sin embargo, los eventos adversos la terapia ocurren a largo plazo y no hay evidencia de que esto modifique el riesgo de mortalidad o secuelas en el neurodesarrollo. 5 Crítico porque la mortalidad aumenta significativamente en un niño no tratado, impactando también la calidad de vida, aumentando las secuelas en el neurodesarrollo y el aumento de la presencia de otras infecciones. 6 Resultados no interpretables son importantes porque generan ansiedad, incertidumbre en cuanto a la forma de proceder, más pruebas, y las posibles consecuencias negativas de tratar o no tratar.
		RN	1-2m	2-4m	4-8m	12m	RN	1-2m	2-4m	4-8m	12m	
No. Estudios	Importancia	4	8	3	3	0	4	8	3	3	0	
Sensibilidad		48.1	97.3	99.0	95.7		48.1	97.3	99.0	95.7		
Especificidad		100.0	99.6	100.0	100.0		100.0	99.6	100.0	100.0		
VP2	Crítico	29	58	59	57		144	292	297	287		
VN3	Importante	940	936	940	940		700	697	700	700		
FP4	Importante	0	4	0	0		0	3	0	0		
FN5	Crítico	31	2	1	3		156	8	3	13		
Inconclusos <sup>6</sup>												
Costos												

Calificaciones de la certidumbre respecto a la evidencia (GRADE)\*\*

Calificación	Defniciones	Implicaciones
⊕⊕⊕⊕ Alta	La investigación provee un muy buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy baja.	La evidencia es una excelente base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que no se requiera evaluación de impacto ni monitoreo del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕⊕○ Moderada	La investigación provee un buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es moderada.	La evidencia es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se requiera monitoreo del impacto y podría justificarse una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕○○ Baja	La investigación provee alguna indicación del efecto probable; sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es alta.	La evidencia provee alguna base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕○○○ Muy baja	La investigación no provee una indicación confiable sobre el efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy alta.	La evidencia no es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es altamente probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.

\*Sustancialmente diferente = una diferencia tal que podría tener efectos en la decisión tomada.

\*\*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group comenzó en el año 2000 como una colaboración informal de personas con interés en hacer frente a las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en el cuidado de la salud. El grupo de trabajo ha desarrollado un enfoque común, sensible y transparente para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Muchas organizaciones internacionales, han contribuido en el desarrollo del enfoque y han comenzado a utilizarlo.

TABLA 5. Comportamiento de las pruebas virológicas seriadas (Prevalencia del 6% en recién nacidos con profilaxis)

Población	Prevalencia	VIH	No VIH	Tiempo	Prueba	S	E	VP	FP	FN	VN
1000	6.0	60	940	RN	ADN	35.2	99.9	21	1	39	939
978		39	939	1-2m	Segunda prueba de ADN en negativos al RN	94.2	99.0	58	10	2	930
932		2	930	2-4m	Tercera prueba de ADN en negativos a segunda en 1-2m	96.0	99.8	60	12	0	928
1000	6.0	60	940	1-2m	ADN	94.2	99.0	56	9	4	931
934		4	931	2-4m	Segunda prueba de ADN en negativos a prueba presuntiva en 1-2m	96.0	99.8	60	11	0	929

Población	Prevalencia	VIH	No VIH	Tiempo	Prueba	S	E	VP	FP	FN	VN
1000	6.0	60	940	RN	ARN	48.1	100.0	29	0	31	940
971		31	940	1-2m	Segunda prueba de ARN en negativos al RN	97.3	99.6	59	4	1	936
937		1	936	2-4m	Tercera prueba de ARN en negativos a segunda en 1-2m	99.0	100.0	60	4	0	936
1000	6.0	60	940	1-2m	ARN	97.3	99.6	58	4	2	936
937		2	936	2-4m	Segunda prueba de ARN en negativos a prueba presuntiva en 1-2m	99.0	100.0	60	4	0	936

TABLA 6. Comportamiento de las pruebas virológicas seriadas (Prevalencia del 30% en niñas y niños sin profilaxis)

Población	Prevalencia	VIH	No VIH	Tiempo	Prueba	S	E	VP	FP	FN	VN
1000	30.0	300	700	RN	ADN	35.2	99.9	106	1	194	699
894		194	699	1-2m	Segunda prueba de ADN en negativos al RN	94.2	99.0	289	8	11	692
704		11	692	2-4m	Tercera prueba de ADN en negativos a segunda en 1-2m	96.0	99.8	300	9	0	691
1000	30.0	300	700	1-2m	ADN	94.2	99.0	282	7	18	693
711		18	693	2-4m	Segunda prueba de ADN en negativos a prueba presuntiva en 1-2m	96.0	99.8	299	8	1	692

Población	Prevalencia	VIH	No VIH	Tiempo	Prueba	S	E	VP	FP	FN	VN
1000	30.0	300	700	RN	ARN	48.1	100.0	144	0	156	700
856		156	700	1-2m	Segunda prueba de ARN en negativos al RN	97.3	99.6	296	3	4	697
701		4	697	2-4m	Tercera prueba de ARN en negativos a segunda en 1-2m	99.0	100.0	300	3	0	697
1000	30.0	300	700	1-2m	ARN	97.3	99.6	292	3	8	697
705		8	697	2-4m	Segunda prueba de ARN en negativos a prueba presuntiva en 1-2m	99.0	100.0	300	3	0	697

Anexo 16. Documentos de soporte recomendación 5. Tiempo de inicio de la terapia antirretroviral

Anexo 16.1. Marcode “Evidencia a recomendaciones” EtR

<p>¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños de menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?</p>	
<p>Problema: inicio de tratamiento antirretroviral</p>	<p>Antecedentes: el tratamiento antirretroviral (TAR) ha cambiado sustancialmente el pronóstico de la infección por VIH tanto en adultos como en niños. Los regímenes combinados que incluyen 3 medicamentos de al menos 2 clases, logran una adecuada supresión de la replicación viral en muchos pacientes, resultando en un bajo riesgo de falla y de desarrollo de resistencia, si se usa adecuadamente. Estos esquemas han aumentado la supervivencia de los pacientes, han disminuido las infecciones oportunistas y otras complicaciones en los pacientes con VIH, han incrementado el crecimiento y la función neurocognitiva y han mejorando la calidad de vida en las niñas y niños.(1–5) La mortalidad ha disminuido en un 81% -93% entre 1994 y 2006, luego de la introducción de tratamiento antirretroviral.(6–8). Así mismo se observó una disminución de la morbilidad y las hospitalizaciones en el mismo periodo de tiempo.(4,7). Estos beneficios son claramente evidentes en los pacientes en estadio clínico B o C o en estadio inmunológico 2 y 3, por ello las guías recomiendan tratamiento para este grupo de pacientes (9,10), sin embargo, hay incertidumbre acerca de los beneficios de la terapia en pacientes asintomáticos o en estadio clínico A o en estadio inmunológico 1, por lo que es necesario definir el momento oportuno de inicio de la terapia en estos pacientes.</p>
<p>Opción: según criterios clínicos (CDC N,A, B,C); inmunológicos (LT CD4 &lt;25%); virológico (número de copias) o psicológico</p>	<p>Las niñas y niños menores de 5 años de edad difieren de los adultos tanto en la respuesta inmunológica, como en la progresión de enfermedad, por lo que un tratamiento temprano es efectivo para preservar la función inmune (11). En Colombia, desde el año 1985 al 31 de diciembre de 2011, se ha reportado un total de 75.620 casos de infección por VIH /Sida, cerca del 2% ha sido reportado en menores de 15 años. Para 2011, se notificaron 6687 casos de VIH/Sida, de ellos 175 (2,6%) son menores de 18 años y de ellos 84 (1,2%) son menores de 15 años. Si tenemos en cuenta el subregistro que existe en los sistemas de información, se estima que anualmente ocurren en promedio aproximadamente 200 nuevas infecciones en niños (rango 100-450) (12).</p>
<p>Comparación: desde confirmación diagnóstica</p>	<p>Colombia reporta una cobertura global de tratamiento antirretroviral del 80% para el año 2010, utilizando como denominador las personas diagnosticadas, sin embargo, no hay un estimado de acceso a los medicamentos en la población pediátrica (12).</p>
<p>Escenario: atención primaria</p>	
<p>Perspectiva: sistema sanitario</p>	

La guía para el manejo del VIH disponible en Colombia desde 2006 hasta la fecha está dirigida para jóvenes, adultos y mujeres embarazadas con VIH/Sida no tiene recomendación alguna para el inicio del tratamiento antirretroviral en niños menores de 13 años de edad (13).

Con la implementación adecuada y oportuna de las medidas de detección temprana, la infección materno infantil por VIH debe ser diagnosticada y manejada en el primer año de vida, iniciando tratamiento tan pronto como se confirme el diagnóstico en un menor de 1 año de vida (11).

Sin embargo, respecto al tratamiento de pacientes diagnosticados posterior al año de edad; ya sean por infección de novo o transmisión materno infantil existe controversia acerca de cuál es el momento ideal para iniciar el tratamiento antirretroviral. Esta controversia se basa en el conocimiento de la rápida progresión de la enfermedad en menores de un año de vida y mayores tasas de mortalidad en comparación a los niños mayores de esa edad (11,14), además de datos que sugieren que la progresión de la enfermedad es más rápida en los niños entre 1 y 5 años de edad siendo más notoria en los menores de 2 años de edad cuando se compara con aquellos niños mayores o iguales a  $\geq 5$  años de edad (10,11), quienes se comportan en forma similar a los adultos (10,15–18). Esta decisión se hace aún más difícil si se tiene en cuenta que la exposición temprana a los antirretrovirales aumenta el riesgo de resistencia posterior y de toxicidad e incrementa los costos de atención (11), por lo que es muy importante definir de acuerdo a la evidencia cuál es el momento adecuado para iniciar el tratamiento en niños mayores de 1 año de edad.

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>PROBLEMA</p> <p>¿El problema es prioritario?</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no <input type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente sí <input type="checkbox"/></p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>Se ha descrito que a nivel mundial existen alrededor de 2.5 millones de niños con infección por VIH y que 370.000 niñas y niños se infectan cada año. Los niños tienen un riesgo más alto de desenlaces desfavorables en infección por VIH. La distribución de la progresión de la enfermedad en infección por VIH es bifásica en los niños que presentan infección perinatal. Sin tratamiento antirretroviral, la mortalidad relacionada con Sida es del 20-30% en el primer año de vida, hasta del 52% en los menores de dos años y posteriormente decae al 5% (19). Por otra parte, en las niñas y niños la significancia pronóstica del porcentaje de LT CD4 o recuento del mismo varía con la edad (9).</p> <p>La mayoría de las niñas y niños infectados por VIH que son elegibles para el tratamiento antirretroviral no están siendo tratados a nivel mundial y se presentan coberturas mucho más bajas en los niños en comparación con los adultos (niños 28% vs adultos 57% en el 2011). A pesar que en los menores de un año de vida las recomendaciones son claras y se recomienda iniciar tratamiento en todos los niños menores de un año con diagnóstico de VIH, la decisión de cuando iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por VIH asintomáticos tanto en niños mayores, adolescentes y adultos sigue siendo tema de controversia entre los expertos en VIH (9, 10).</p>	<p>"[Consideraciones adicionales]"</p> <p>Los lineamientos actuales para el tratamiento de la población pediátrica mayor de un año se basa en recomendaciones publicadas en guías de práctica clínica donde algunas de ellas no son soportadas por evidencia de buena calidad y muchas de ellas son emitidas con base en la experiencia de los expertos en VIH a nivel mundial.</p>
<p>BALANCE BENEFICIO RIESGO</p> <p>¿Cuál es la certidumbre global en la evidencia?</p>	<p>No hay estudios incluidos <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Muy baja <input type="checkbox"/></p> <p>Baja <input type="checkbox"/></p> <p>Moderada <input type="checkbox"/></p> <p>Alta <input type="checkbox"/></p>	<p>No existe evidencia proveniente de la investigación sobre la valoración de los desenlaces principales.</p> <p>Se identificaron una RSL y dos ECAs que evaluaban diferentes momentos de inicio de la terapia retroviral en niños. Sin embargo, ninguno de ellos contestaba exactamente la pregunta de interés para esta recomendación.</p> <p>La RSL evaluó el tratamiento antirretroviral en niños menores de 2 años de edad; un ECA evaluó el inicio temprano versus diferido en niños entre 1 y 12 años pero basado en criterios de LT CD4 incluyendo solamente niños con porcentajes de LT CD4 entre 15 y 24%; el otro ECA evaluó el inicio inmediato de la terapia con Zidovudina sola versus inicio diferido en niños entre 3 meses y 16 años de edad. Adicionalmente se identificó un protocolo Cochrane que busca evaluar el tiempo óptimo para inicio del tratamiento antirretroviral de niños entre 24 y 59 meses de vida infectados con VIH, sin embargo hasta el momento no tiene resultados publicados.</p> <p>La RSL Cochrane (20) tuvo como objetivo primario determinar cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños con VIH menores de 2 años de edad. Incluyó como resultado dos estudios que evaluaban los desenlaces de mortalidad y progresión de la enfermedad, sin embargo, ambos</p>	<p>De acuerdo con las guías consolidadas para el uso de tratamiento antirretroviral para tratar y prevenir infección por VIH publicada por la Organización Mundial de la Salud en Junio de 2013 (10), las recomendaciones de inicio de tratamiento antirretroviral en la población pediátrica son las siguientes:</p> <p>La tratamiento antirretroviral debe iniciarse en todas las niñas y niños infectados con VIH menores de 5 años de edad, independientemente del estadio clínico o recuento de células LT CD4</p> <p>Infantes diagnosticados en el primer año de vida.</p> <p>Niñas y niños infectados con VIH entre 1 y 5 años de edad, recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
		<p>ECAs (realizados en Sur África y publicados en el año 2008) estudiaron lactantes entre 6 y 12 semanas o menores de un año de vida con infección por VIH. Dado que estos estudios incluyen únicamente pacientes menores de un año, se considera que la evidencia proveniente de esta RSL no es aplicable a la población propuesta en la pregunta.</p> <p>El estudio PENTA(21) es un ECA que reportó el efecto del inicio de tratamiento antirretroviral temprano versus tardío sobre desenlaces como mortalidad, morbilidad asociada, crecimiento y desarrollo en la población de interés. Este estudio buscaba incluir 400 niños entre 3 meses y 16 años de edad con infección por VIH, para comparar el inicio de tratamiento antirretroviral con Zidovudina de manera inmediata después del diagnóstico con el inicio de la misma terapia de manera diferida hasta cuándo el niño presentara síntomas predefinidos. Sin embargo, debido a la aparición de nueva evidencia en 1995 del beneficio de la terapia combinada con dos análogos nucleósidos sobre la monoterapia (22,23) y posteriormente de la preferencia del tratamiento antirretroviral (tratamiento antirretroviral) que consiste en el uso de tres medicamentos, que deben pertenecer al menos a dos clases diferentes y que generalmente son dos INTR en combinación con un INNTR o un IP(9,24) se considera que los resultados de este estudio no son evidencia aplicable a la pregunta de interés.</p> <p>El estudio PREDICT(19) es un ECA desarrollado en Tailandia y Cambodia en el año 2012 que incluyó 300 niños entre 1 y 12 años de edad infectados con VIH y con porcentajes de LT CD4 entre 15 y 24%, quienes fueron aleatorizados a inicio temprano del tratamiento antirretroviral (inicio de terapia al ingreso al estudio) o inicio diferido del mismo (inicio cuando el porcentaje de LT CD4 fuera menor de 15%). Debido a que este estudio solamente incluyó niños con infección por VIH y con un porcentaje de LT CD4 entre 15% y 24%, se considera que la evidencia proveniente de este ECA no es aplicable a la pregunta de interés al no suministrar información relacionada con el inicio temprano desde el momento de la confirmación diagnóstica.</p>	<p>el inicio temprano en este grupo de edad, pero se considera que este enfoque puede tener ventajas significativas ya que se simplificaría los criterios de elegibilidad para el inicio, lo que aumentaría la cobertura y mejoraría desenlaces en salud. Prioridad del inicio de tratamiento antirretroviral debe darse a los niños menores de dos años por su alto riesgo de mortalidad y a los niños entre dos y cinco años con enfermedad avanzada (estadios clínicos OMS 3 y 4, o con recuento de LT CD4 de 750 células/mm3 o menor de &lt;25%. independientemente del estadio clínico. Prioridad de inicio del tratamiento antirretroviral debe darse a niños menores de dos años de edad, debido al riesgo de mortalidad más alta, y para los niños de entre dos y cinco años de edad con enfermedad avanzada (estadios clínicos OMS 3 y 4, o con recuento de LT CD4 <math>\leq</math> 750 células/ml o &lt;25%, el que sea menor), independientemente del estadio clínico de la OMS.</p> <p>Los criterios para inicio de tratamiento antirretroviral en niños mayores de 5 años son los mismos que en los adultos. El tratamiento antirretroviral debe iniciarse en todos los niños infectados con VIH de 5 o más años con recuento de LT CD4 <math>\leq</math> 500 células/mm3, independientemente del estadio clínico</p> <p>Recuento LT CD4 <math>\leq</math> 350 células/mm3.</p> <p>Recuento LT CD4 entre 350 y 500 células/mm3. Recomendación condicional por la falta de evidencia que soporte el beneficio individual del inicio temprano en este grupo de edad, pero se considera que este enfoque puede tener ventajas en escenarios de alta cobertura de tratamiento antirretroviral</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
			<p>pediátrica y para alinear con las recomendaciones de adultos. Si esta recomendación no se sigue, el tratamiento antirretroviral debe iniciarse en estadios clínicos 3 y 4 o con recuento de LT CD4 <math>\leq 350</math> células/mm<sup>3</sup> independientemente del estadio clínico.</p> <p>El tratamiento antirretroviral debe iniciarse en todos los niños infectados con VIH con enfermedad severa o avanzada sintomática (estadio clínico 3 o 4) independientemente de la edad o recuento de LT CD4.</p> <p>El tratamiento antirretroviral debe iniciarse en cualquier niño menor de 18 meses de edad con diagnóstico clínico presuntivo de infección por VIH.</p> <p>De acuerdo con las guías para el uso de tratamiento antirretroviral en la infección pediátrica desarrolladas por el Department of Health and Human Services HHS USA (9) y actualizadas en diciembre de 2012, las recomendaciones de inicio de tratamiento antirretroviral en la población pediátrica son las siguientes:</p> <p>El tratamiento antirretroviral debe iniciarse en todas las niñas y niños con Sida o síntomas significativos (Categoría clínica C o la mayoría de condiciones de categoría B)</p> <p>El tratamiento antirretroviral debe iniciarse en todas las niñas y niños infectados con VIH mayor o igual a <math>\geq 1</math> de edad o asintomáticos o con síntomas leves con los siguientes valores de LT CD4:</p> <p>Entre 1 y menores de &lt;3 años de edad: con recuento de LT CD4 menor de &lt;1.000 células/mm<sup>3</sup> o porcentaje de LT CD4 menor de &lt;25%</p> <p>Entre 3 y menores de &lt;5 años de edad: con recuento de LT CD4 menor de &lt;750 células/mm<sup>3</sup> o porcentaje de LT CD4 menor de &lt;25%</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
			<p>Mayor o igual a <math>\geq 5</math> años de edad: con recuento de LT CD4 menor de <math>&lt; 350</math> células/mm<sup>3</sup> o CD4 entre 350-500 células/mm<sup>3</sup></p> <p>La tratamiento antirretroviral debe ser considerada en todos los niños infectados con VIH mayor o igual a <math>\geq 1</math> año de edad, asintomáticos o con síntomas leves con los siguientes valores de LT CD4:</p> <p>Entre 1 y menor de <math>&lt; 3</math> años de edad: con recuento de LT CD4 mayor o igual a <math>\geq 1.000</math> células/mm<sup>3</sup> o porcentaje de LT CD4 mayor o igual a <math>\geq 25\%</math></p> <p>Entre 3 y menor de <math>&lt; 5</math> años de edad: con recuento de LT CD4 mayor o igual a <math>\geq 750</math> células/mm<sup>3</sup> o porcentaje de LT CD4 mayor o igual a <math>\geq 25\%</math></p> <p>Mayor o igual a <math>\geq 5</math> años de edad: con recuento de LT CD4 mayor o igual a <math>\geq 500</math> células/mm<sup>3</sup></p> <p>Sin embargo, para estos casos la evidencia es muy baja y se debería tener en cuenta una carga viral mayor de <math>&gt; 100.000</math> copias/ml para iniciar tratamiento antirretroviral.</p> <p><b>RESPECTO A LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO:</b></p> <p>Se ha estimado que en niñas y niños la adherencia oscila entre el 20 y 90% (25) , y es subóptima (26) (27),</p> <p>La adherencia baja al aumentar la edad, según el estado cognitivo, el conocimiento del diagnóstico, ajuste psicológico, y habilidades de afrontamiento (28,29).</p> <p>En el caso de los adolescentes la adherencia está entre el 29 al 50% (30), lo cual se asocia a que no asumen la responsabilidad de su tratamiento, conflictos familiares y disminución del apoyo social y familiar (31).</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿Existe incertidumbre importante sobre como las personas valoran los desenlaces principales?	Incertidumbre y/o variabilidad importante <input checked="" type="checkbox"/> Posible incertidumbre <input type="checkbox"/> Probablemente no existe incertidumbre <input type="checkbox"/> No existe incertidumbre <input type="checkbox"/> No existen desenlaces indeseables conocidos <input type="checkbox"/>	[Evidencia] No existe evidencia proveniente de la investigación sobre la valoración de los desenlaces principales.	Existe un 10% de aumento de la no adherencia por cada año que aumenta la edad. Incluso en aquellos pacientes que han sido adherentes en la adolescencia tienen cambios significativos (32) (33). Niños que han tomado medicamentos toda su vida pueden presentar fatiga o cansancio frente al tratamiento antirretroviral (33)
Los efectos beneficiosos de iniciar el tratamiento a todos los menores de	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input checked="" type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	Efectos deseables y no deseables: Los beneficios (efectos deseables) del inicio de la terapia tratamiento antirretroviral de forma inmediata después del diagnóstico son los relacionados con la reducción de desenlaces indeseables como: progresión de la enfermedad (eventos categoría B o C), mortalidad, alteraciones en el neurodesarrollo y/o crecimiento y desarrollo. Como efectos indeseables o riesgos de iniciar de forma inmediata la terapia tratamiento antirretroviral después del diagnóstico pueden enumerarse: el desarrollo de resistencia a la misma, mayor tiempo de exposición a los medicamentos que puede relacionarse con efectos adversos a largo plazo y	De acuerdo con la reunión del panel en la cual se definió la importancia (crítico o no crítico) de cada uno de los desenlaces, todos los desenlaces de interés fueron clasificados como críticos. Para los desenlaces de calidad de vida, mortalidad, neurodesarrollo, crecimiento y desarrollo, reducción de morbilidad asociada y adherencia se logró consenso mayor del 70% en la votación. En los desenlaces de resistencia y eventos adversos no se logró consenso, sin embargo, el desenlace de resistencia fue considerado crítico debido a que esta fue la opinión de la madre de un paciente y el desenlace de eventos adversos fue igualmente considerado como crítico debido a que la mayoría de los expertos clínicos lo consideraron así a pesar que la madre de un paciente lo categorizó como no importante. De acuerdo con la guía de la Organización Mundial de la Salud 2013 se considera que a pesar del bajo riesgo de progresión en niños entre 2 y 5 años comparado con niños menores de dos años de edad y la poca evidencia disponible, se considera que existen ventajas de la eliminación de la barrera del conteo de LTCD4 para el tratamiento de niños menores de 5 años. Se considera que tratar todos los niños menores de 5 años puede simplificar el

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	Información adicional
<p>5 años de edad independiente del conteo de LT CD4 o carga viral y dar a las niñas o niños mayores de 5 a 13 años tratamiento guiado por criterios clínicos y de CD 4 vs iniciar tratamiento guiado por criterios clínicos y de LT CD4 a todos los niños de 1 a 13 años</p>		<p>disminución de la adherencia con el tiempo (tiempos mayores de seguimiento a los reportados en los estudios). De acuerdo con los resultados presentados, no se identificó evidencia que soporte que el inicio del tratamiento antirretroviral de manera inmediata después del diagnóstico en las niñas y niños con infección por VIH entre 1 y 13 años de edad se relacione con un beneficio en cuanto a reducción significativa de los desenlaces indeseables (mortalidad, alteración en el neurodesarrollo, en el crecimiento y desarrollo, morbilidad asociada [eventos categoría B y C considerados como infecciones] y presencia de eventos adversos) en comparación con el inicio tardío o diferido de la misma. Es importante resaltar que no se identificó evidencia del impacto del inicio temprano del tratamiento antirretroviral sobre desenlaces como calidad de vida o el impacto que puede tener el inicio de la terapia temprana en relación al cuidado basado en la familia y que puede reflejarse en mejores desenlaces en salud (34,35). Consideraciones sobre los subgrupos: No hay información Valores y preferencias: Se realizó una búsqueda en MEDLINE con los términos MESH “patient preferences” and (AIDS or Anti-HIV agents) que arrojó 23 estudios, se seleccionaron 6 y 7 más por referencias relacionadas. Sólo dos estudios cumplieron con el criterio de ser realizados para identificar las preferencias y valores del paciente, sobre el tipo del tratamiento recibido y sus efectos colaterales o eventos adversos, solo uno de ellos realizado en familiares de niños con VIH/Sida (36) que descartamos por ser relacionado más con adherencia que preferencias. Como evidencia indirecta de este aspecto se tomó un estudio realizado en adultos (37) en el cual se utilizó la metodología de grupos focales en 30 pacientes con infección por VIH y se realizaron encuestas en 31 pacientes adicionales, para conocer sus preferencias en cuanto a tratamientos antirretrovirales. Este estudio mostró que la mayoría de los pacientes prefieren tener que tolerar eventos adversos y otros inconvenientes relacionados con el tratamiento a favor de recibir una terapia potente.</p>	<p>tratamiento pediátrico y ampliar la cobertura y seguimiento de los mismos, lo que podría facilitar incluso el tratamiento de otras causas prevenibles de mortalidad en los menores de 5 años sin incrementar de manera significativa los costos del sistema de salud (10). Adicionalmente la Guía de la OMS 2013, considera que desde el punto de vista de las preferencias y valores de la comunidad, puede ser bien aceptado el expandir el tratamiento antirretroviral a todas las niñas y niños menores de 5 años de edad, dado que el inicio temprano es preferible por que se cree que puede facilitar el cuidado basado en la familia, previene pérdidas al seguimiento y puede mejorar la adherencia. Sin embargo, existe el riesgo de resistencia al tratamiento si se inicia tempranamente y la adherencia es pobre o el suministro no es óptimo, sin embargo, los beneficios son probablemente mayores que los riesgos. La guía recomienda además que los programas nacionales necesitan determinar la mejor forma de implementar las recomendaciones y definir si recomiendan tratamiento universal para todos los niños menores de 5 años o en niños menores de un año de edad y aplicar criterios inmunológicos y clínicos para los niños entre 1 y 5 años de edad (10). Es claro que el potencial beneficio del uso temprano de tratamiento antirretroviral no está soportado por evidencia de alta calidad y por lo tanto las implicaciones de iniciar más tempranamente el tratamiento juegan un papel importante en el momento de realizar el balance riesgo-beneficio de la intervención, necesario para generar la recomendación.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>¿son mayores que los perjudiciales?</p>			<p>Turkova plantea las siguientes ventajas teóricas del tratamiento antirretroviral temprano y diferido (11).</p> <p>Ventajas teóricas del tratamiento antirretroviral temprano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preserva la función inmune.</li> <li>Disminuye la carga viral, disminuye la aparición de mutantes naturales.</li> <li>Minimiza la progresión de la enfermedad</li> <li>Minimiza los efectos del VIH en el desarrollo.</li> <li>Mejora la adherencia.</li> </ul> <p>Reduce la replicación viral, reduce la inflamación y reduce a largo plazo las complicaciones no relacionadas con el Sida.</p> <p>Ventajas teóricas del tratamiento antirretroviral diferido.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduce el desarrollo de resistencia.</li> <li>Reduce la exposición a los antirretrovirales.</li> <li>Mejor adherencia al tratamiento cuando el paciente esté sintomático.</li> <li>Disminuye la toxicidad relacionada con el medicamento.</li> <li>Conserva las opciones terapéuticas.</li> <li>Reduce los costos</li> </ul> <p>Es importante resaltar que antes del inicio del tratamiento antirretroviral se debe considerar aspectos psicosociales, adherencia, red de apoyo, entorno social, así como se debe descartar la presencia infecciones oportunistas previo al inicio del tratamiento.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿Los recursos requeridos para implementar la opción de la OMS son elevados?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input checked="" type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	Se realizó una búsqueda en MEDLINE con los términos MESH "Anti retroviral therapy AND Cost or cost analysis: Se obtuvieron 336 títulos. Tras la lectura de título y resúmenes se identificaron 3 estudios que evaluaron desde el punto de vista de costos y consecuencias el inicio temprano vs tardío del tratamiento antirretroviral (38–40). Dos estudios conducidos en Uganda (38,39) que simularon al parecer sólo población adulta . Evaluaron el costo efectividad de la iniciación del tratamiento con recuentos de LT CD4 entre 250–350 células/mm3 (temprano) versus inicio cuando el conteo de LT CD4 llegaba a menor de <250 células/mm3 (tardío). En un primer estudio reportaron que la iniciación temprana del tratamiento antirretroviral incrementa la expectativa de vida de 1.5-3.5 años y previene 1.33-3.10 DALY's por paciente. El costo de tratamiento a toda la vida fue \$4,300-\$5,248 (dólares americanos-2010) para la iniciación temprana y \$3,940-\$4,435 para la tardía. El costo/DALY evitado con el tratamiento temprano vs el tardío osciló entre \$260-\$270 dólares americanos- 2010. El Segundo de estos estudio simula costos y consecuencias de la cohorte seguida a 10 años bajo los mismos parámetros del estudio anterior. Estos estudios concluyeron que el inicio más temprano de la terapia combinada en Uganda se asocia con mejora en la sobrevivida a largo plazo y es altamente costo-efectivo de acuerdo con el umbral de disposición a pagar sugerido por la OMS. El tercer estudio fue descartado a la lectura de texto completo por no ser un análisis económico completo (15).	"[Consideraciones adicionales]" Es claro que el inicio de tratamiento de manera inmediata (desde la confirmación diagnóstica) a todos los pacientes entre 1 y 13 años de edad con diagnóstico de infección por VIH aumentará los costos de tratamiento. Sin embargo, se podría pensar que la inversión inicial podría resultar en una reducción de costos al impactar la morbilidad y la mortalidad asociada y no asociada a la infección por VIH. Con la evidencia actual presentada no hay certeza de que el inicio temprano modifique estos desenlaces y por tanto el inicio temprano de tratamiento se prevé que solo va a aumentar los costos.
UTILIZACIÓN DE RECURSOS	Las aumenta <input type="checkbox"/> Probablemente las aumenta <input checked="" type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente no las aumenta <input type="checkbox"/> No las aumenta <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	[Evidencia]	"[Consideraciones adicionales]" Se considera importante que de acuerdo con la recomendación final se garantice el acceso a la terapia tratamiento antirretroviral a la población infantil colombiana en todo el territorio nacional de manera oportuna y continua. Además es fundamental que no sólo se garantice el suministro de la terapia tratamiento antirretroviral sino la existencia de mecanismos para el seguimiento de los pacientes y poder evaluar la adherencia y tolerabilidad a los mismos. De acuerdo con la guía de la Organización Mundial de la Salud 2013 se considera que a

EQUIDAD	Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
				<p>pesar del bajo riesgo de progresión en niños entre 2 y 5 años comparado con niños menores de dos años de edad y la poca evidencia disponible, se considera que existen ventajas de la eliminación de la barrera del conteo de LT CD4 para el tratamiento de niños menores de 5 años. Se considera que tratar todos los niños menores de 5 años puede simplificar el tratamiento pediátrico y ampliar la cobertura y seguimiento de los mismos, lo que podría facilitar incluso el tratamiento de otras causas prevenibles de mortalidad en los menores de 5 años sin incrementar de manera significativa los costos del sistema de salud (10). Adicionalmente la Guía de la OMS 2013, considera que desde el punto de vista de las preferencias y valores de la comunidad, puede ser bien aceptado el expandir el tratamiento antirretroviral a todos los niños menores de 5 años, dado que el inicio temprano es preferible por que se cree que puede facilitar el cuidado basado en la familia, previene pérdidas al seguimiento y puede mejorar la adherencia. Sin embargo, existe el riesgo de resistencia al tratamiento si se inicia tempranamente y la adherencia es pobre o el suministro no es óptimo, sin embargo, los beneficios son probablemente mayores que los riesgos. La guía recomienda además que los programas nacionales necesitan determinar la mejor forma de implementar las recomendaciones y definir si recomiendan tratamiento universal para todos los niños menores de 5 años o en niños menores de un año y aplicar criterios inmunológicos y clínicos para los niños entre 1 y 5 años (10).</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
ACEPTABILIDAD ¿La opción de implementar la estrategia de OMS es aceptable para todos los implicados?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	[Evidencia]	"[Consideraciones adicionales]" Es deseable consultar la aceptación de los implicados, incluir los pediatras, las enfermeras, los pacientes y sus familiares o acudientes, etc. para la reunión de definición de ésta recomendación final. Adicionalmente las reacciones de aseguradoras, gobierno y otros implicados se recogerán en las reuniones de socialización de las recomendaciones.
FACTIBILIDAD ¿La opción de implementar la estrategia es factible?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	[Evidencia] No se identificó evidencia proveniente de la investigación sobre efectividad de las estrategias de implementación.	"[Consideraciones adicionales]" Diferentes estudios establecen factores que se debentener en cuenta antes de iniciar un tratamiento antirretroviral: Valoración exhaustiva del sistema familiar profundizando en cada área de funcionamiento (social, económica, redes de apoyo, vinculación afectiva, laboral) y evaluando la salud mental del paciente y del cuidador. Identificar factores de riesgo y de protección. Tener en cuenta el medio por el cual el menor adquirió la infección por VIH: sexual, sanguínea o materno infantil. Historial de la adhesión al tratamiento en el menor y la familia, teniendo en cuenta igualmente otro tipo de tratamientos que el menor haya tenido por sencillos que estos sean. Identificar el cuidador que estará a cargo de la administración del medicamento y realizar el entrenamiento respectivo, enfatizando en educación, y factores asociados a la adherencia.

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
			<p>Evaluar la disposición del menor y motivación para tomar el medicamento y el nivel de conocimiento que tiene frente a su diagnóstico. Con las niñas y niños emplear metodologías didácticas que le permitan comprender más ampliamente el horario, la cantidad y los medicamentos que debe tomar.</p> <p>Evaluar la capacidad del menor para la ingesta y tolerancia de los medicamentos en ambas presentaciones (líquido o pastas). Hacer partícipe al menor de las decisiones frente a su salud.</p> <p>Explicar a la familia las ventajas y desventajas de iniciar tratamiento</p> <p>Contribuir a generar con el paciente un plan de acción frente a la rutina que se llevará a cabo con el tratamiento teniendo en cuenta las actividades de la vida diaria.</p> <p>Promover ayudas de recordación (relojes, alarmas, pastilleros, calendarios).</p> <p>Se recomienda involucrar a la familia en grupos de apoyos que les permitan establecer redes de apoyo y procesos de identificación que contribuyan a la adherencia al tratamiento.</p> <p>Identificar barreras de accesos a los servicios de salud, para ello se puede solicitar el apoyo de trabajo social.</p> <p>Evaluar la disponibilidad de los medicamentos.</p> <p>En pacientes de bajo nivel cultural se recomiendan fases educativas que permitan la comprensión de su diagnóstico por medio de ayudas didácticas o desde su lenguaje par-ticular. En caso de ser necesario se solicitará traductores para lograr una comunicación precisa con el paciente.</p>

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables superan a las consecuencias deseables	Las consecuencias indeseables superan a las consecuencias deseables	Las consecuencias indeseables probablemente superan a las consecuencias deseables	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables	Las consecuencias deseables claramente superan a las consecuencias indeseables
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 13	<input type="checkbox"/>

Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de la opción	Sugerimos no considerar la opción	Sugerimos considerar la opción	Recomendamos a favor de la opción
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 14	<input type="checkbox"/>

El inicio del tratamiento antirretroviral depende de la edad del paciente pediátrico al momento del diagnóstico y de la clasificación del estadio clínico e inmunológico, así:

Menores de 1 año de vida: se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral, inmediatamente después de confirmar el diagnóstico.

Mayores de 1 año y menores de 5 años de edad: se sugiere iniciar tratamiento antirretroviral a las niñas y niños infectados con VIH entre 1 y 5 años de edad independientemente del resultado de LT CD4 o carga viral. Se debe dar prioridad en el inicio de tratamiento antirretroviral a los niños menores de dos años por su alto riesgo de mortalidad y a los niños entre dos y cinco años con enfermedad avanzada (estadios clínicos B o C, o con recuento de LT CD4 menor de < 750 células/mm<sup>3</sup> o menor de <25%),

Mayores de 5 años de edad: se sugiere iniciar tratamiento antirretroviral en los niños infectados con VIH de 5 o más años de edad con recuento de LT CD4 menor o igual de ≤500 células/mm<sup>3</sup>, independientemente del estadio clínico o carga viral. Se debe dar prioridad a los niños mayores de 5 años de edad con recuento LT CD4 menor o igual a ≤350 células/mm<sup>3</sup> y a los niños infectados con VIH con enfermedad severa o avanzada sintomática (estadio clínico B o C) independientemente de la edad o recuento de LT CD4.

El panel considera importante resaltar que es fundamental el seguimiento del paciente con conteo de LT CD4 y carga viral, como se describe en el seguimiento (Ver capítulo XX)

	<p>Se ha demostrado rápida progresión de la enfermedad en los menores de 1 año de vida, por lo que se recomienda fuertemente el inicio del tratamiento antirretroviral en este grupo etáreo tan pronto se confirme el diagnóstico, con ello se disminuye la mortalidad, se preserva el sistema inmune y se mejora el neurodesarrollo (11,17).</p> <p>No se encontraron estudios que comparen los beneficios del inicio de tratamiento antirretroviral en niñas y niños entre 1 y 5 años de edad desde el momento del diagnóstico vs el inicio basado en el conteo de linfocitos o en el estadio clínico, por lo que la sugerencia de iniciar tratamiento antirretroviral a todos los niños menores de 5 años de edad se basa en datos que sugieren que la enfermedad progresa más rápido en este grupo etáreo, especialmente en los menores de 2 años de edad. (14,41–44).</p> <p>El panel considera que este enfoque puede tener ventajas significativas ya que se simplifica los criterios de elegibilidad para el inicio de tratamiento antirretroviral lo que aumentaría la cobertura y mejoraría desenlaces en salud enfoque que coincide con las consideraciones presentadas en la guía de la OMS 2013 (10).</p> <p>La razón de dar prioridad para el inicio de tratamiento antirretroviral a las niñas y niños menores de dos años y a los niños entre dos y cinco años de edad con enfermedad avanzada es el alto riesgo de mortalidad que presentan estos grupos.(41,45)</p> <p>En los mayores de 5 años de edad la recomendación de iniciar el tratamiento antirretroviral a todos los niños que tengan LT CD4 menor de 350/ml o se encuentren en estadio B o C, se basa en el riesgo de mortalidad de estos pacientes. La razón para extender esta recomendación a los niños mayores de 5 años de edad que tengan en conteo de LT CD4 mayor de 350/ml y menor de 500/ml, a pesar de la falta de evidencia, es aumentar la cobertura del tratamiento antirretroviral pediátrica y facilitar la implementación de los programas de control de VIH. Existe evidencia indirecta, proveniente de estudios de adultos, que muestra que esta estrategia tiene beneficio en reducción de mortalidad y morbilidad (progresión a Sida) (46–48), por eso esta recomendación hace también parte de la guía de manejo de pacientes adultos con VIH/Sida.</p>
<p>Consideraciones para la implementación</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [Consideraciones para la implementación]</li> </ul>
<p>Monitorización y evaluación</p>	<p>[ Monitorización y evaluación]</p>
<p>Prioridades para la investigación</p>	<p>[Prioridades para la investigación]</p> <p>Evaluar los beneficios del inicio de tratamiento antirretroviral desde el momento de diagnóstico vs inicio basado en conteo de LT CD4 y estadio clínico, en las niñas y niños de 1 a 5 años de edad.</p> <p>Evaluar los beneficios del inicio de tratamiento antirretroviral en niñas y niños mayores de 5 años de edad con conteo de linfocitos entre 350 ml y 500/ml</p>

## Referencias

1. Lindsey JC, Malee KM, Brouwers P, Hughes MD TP. Neurodevelopmental functioning in HIV infected infants and young children before and after the introduction of protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2007;119(3):e681-693.
2. Nachman SA, Lindsey JC MJ et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr. Infect. Dis. journal*. 2005;24(4):352-7.
3. Storm DS, Boland MG GS et al. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*. 2005;115(2):e173-182.
4. Viani RM, Araneta MR, Deville JG SS. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis*. 2004;39(5):725-31.
5. Guillen S, Garcia San Miguel L, Resino S et al. Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1 infected children: a cohort study (1990-2006). *HIV Med*. 2010;11(4):245-252.
6. Brady MT, Oleske JM, Williams PL et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1 infected children during the HAART era. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2010;53(1):86-94.
7. Judd A, Doerholt K, Tookey PA et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clin. Infect. Dis*. 2007;45(7):918-24.
8. Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR et al. Mortality trends in the U.S. perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004). *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):1024-34.
9. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2012;1-333. Available from: [www.aidsinfo.nih.gov/guidelines](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines).
10. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV Infection. Geneva; 2013.

11. Turkova A, Webb RH, Lyall H. When to start, what to start and other treatment controversies in pediatric HIV infection. *Paediatr. Drugs* [Internet]. 2012 Dec 1;14(6):361–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23013459>
12. Ministerio de Protección Social. Informe mundial de avances en la lucha contra el Sida. Colombia 2012. Informe UNGASS - 2012 Seguimiento de la Declaración de compromiso sobre el VIH/Sida [Internet]. 2012;1–107. Available from: <http://www.unaids.org/en/da>.
13. Ministerio de protección social. Guía para el manejo del VIH/Sida basada en la evidencia Colombia [Internet]. 2005; Available from: <http://www.minsalud.gov.co>.
14. Gray L, Newell ML, Thorne C, Peckham C LJ. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics*. 2001;108(1):116–22.
15. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J. Infect. Dis.* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2013 Jul 21];197(3):398–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248303>
16. Dunn D. Short term risk of disease progression in HIV-1 infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2003 Nov 15;362(9396):1605–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630440>
17. Newell M-L, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* [Internet]. 2004;364(9441):1236–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464184>
18. Continents C, Analysis K. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS* [Internet]. 2008 Jan 2;22(1):97–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090397>
19. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Dec [cited 2013 Jul 11];12(12):933–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059199>

20. Penazzato M, Prendergast A, Tierney J, Cotton M, Gibb D. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 2 years of age. *Cochrane database Syst. Rev.* 2012 Jan;7:CD004772.
21. (PENTA) PEN for T of A. Five year follow up of madre-hijoly HIV infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine: the PENTA 1 trial. *Arch. Dis. Child.* 2001 Mar;84(3):230-6.
22. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet.* 1996 Aug;348(9023):283-91.
23. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N. Engl. J. Med.* 1996 Oct;335(15):1081-90.
24. Handforth J, Sharland M. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatr. Drugs.* 2004 Jan;6(3):147-59.
25. Macdonell KE, Naar-King S, Murphy D a, Parsons JT, Harper GW. Predictors of medication adherence in high risk youth of color living with HIV. *J. Pediatr. Psychol.* 2010 Jul;35(6):593-601.
26. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, New M, Demas P a, Rana S. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics.* 2007 Jun;119(6):e1371-83.
27. CEVHP CE para la infección por el V. Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de inicio de la infección por el VIH en niños . Actualización 2003. 2013;60(3):262-8.
28. Hammami N, Nöstlinger C, Hoérée T, Lefèvre P, Jonckheer T, Kolsteren P. Integrating adherence to highly active antiretroviral therapy into children's daily lives: a qualitative study. *Pediatrics.* 2004 Nov;114(5):e591-7.
29. Arrive E, France AM, Louise WM, Bata D. Assessment of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in a Cohort of African HIV-Infected Children in ^ te d ' Ivoire. 2005;40(4):498-500.

30. Chandwani S, Abramowitz S, Koenig LJ, Barnes W, D'Angelo L. A multimodal behavioral intervention to impact adherence and risk behavior among perinatally and behaviorally HIV-infected youth: description, delivery, and receptivity of adolescent impact. *AIDS Educ. Prev.* 2011 Jun;23(3):222–35.
31. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia a., Mohan K, Stanley K, et al. Reported Adherence as a Determinant of Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Children Who Have Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pediatrics.* 2002 Apr;109(4):e61–e61.
32. Valdivia Vadell C, Soler-Palacín P, Martín-Nalda a, Cabañas Poy MJ, Clemente Bautista S, Espiau Guarner M, et al. [Evaluation of a program for assessing adherence to antiretroviral treatment]. *An. Pediatr. (Barc).* 2011 Dec;75(6):380–95.
33. Haberer J MC. Pediatric Adherence to HIV Antiretroviral Therapy. 2009;6(4):194–200.
34. Puthanakit T, Jourdain G, Hongsiriwon S, Suntarattiwong P, Chokeyhaibulkit K, Srisanthana V, et al. HIV-1 drug resistance mutations in children after failure of first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2010 Oct;11(9):565–72.
35. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2011 Oct;11(10):769–79.
36. Azmeraw D, Wasie B. Factors associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among children in two referral hospitals, northwest Ethiopia. *Ethiop. Med. J.* 2012 Apr;50(2):115–24.
37. Miller LG, Huffman HB, Weidmer BA, Hays RD. Patient preferences regarding antiretroviral therapy. *Int. J. STD AIDS.* 2002 Sep;13(9):593–601.
38. Sempa J, Ssenono M, Kuznik A, Larmorde M, Sowinski S, Semeere A, et al. Cost-effectiveness of early initiation of first-line combination antiretroviral therapy in Uganda. *BMC Public Health.* 2012 Jan;12:736.
39. Mills FP, Ford N, Nachega JB, Bansback N, Nosyk B, Yaya S, et al. Earlier initialization of highly active antiretroviral therapy is associated with long-term survival and is cost-effective: findings from a deterministic model of a 10-year Ugandan cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2012 Nov;61(3):364–9.

40. Cole SR, Hudgens MG, Tien PC, Anastos K, Kingsley L, Chmiel JS, et al. Marginal structural models for case-cohort study designs to estimate the association of antiretroviral therapy initiation with incident AIDS or death. *Am. J. Epidemiol.* 2012 Mar;175(5):381–90.
41. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi S a, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2008 Nov 20;359(21):2233–44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2950021&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Laughton B, Cornell M, Grove D, Kidd M, Springer PE, Dobbels E, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* [Internet]. 2012 Aug 24 [cited 2013 Jun 6];26(13):1685–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614886>
43. Shiao S, Arpadi S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy Before 6 Months of Age is Associated with Faster Growth Recovery in South African Children Perinatally Infected with Human Immunodeficiency Virus. *J. Pediatr.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jun [cited 2013 Jul 4];162(6):1138–1145.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312691>
44. Penazzato M, Prendergast A, Tierney J, Cotton M, Gibb D. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 2 years of age ( Review ). *Cochrane database syst rev.* 2012;Jul 11(7):CD004772.
45. HIV pediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS* [Internet]. 2006 Jun 12;20(9):1289–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816558>
46. Marin B, Thiebaut R BH et al. Non AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009;23(13):1743–53.
47. Kitahata MM, Gange SJ AA et al. Effect of early vs deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1815–26.
48. Sterne JA MM et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS - free HIV 1 infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009;373(9672):1352–63.

## Calificaciones de la certidumbre respecto a la evidencia (GRADE)\*\*

Calificación	Definiciones	Implicaciones
⊕⊕⊕⊕ Alta	La investigación provee un muy buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy baja.	La evidencia es una excelente base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que no se requiera evaluación de impacto ni monitoreo del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕⊕○ Moderada	La investigación provee un buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es moderada.	La evidencia es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se requiera monitoreo del impacto y podría justificarse una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕○○ Baja	La investigación provee alguna indicación del efecto probable; sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es alta.	La evidencia provee alguna base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕○○○ Muy baja	La investigación no provee una indicación confiable sobre el efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy alta.	La evidencia no es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es altamente probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
*Sustancialmente diferente = una diferencia tal que podría tener efectos en la decisión tomada.		
**The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group comenzó en el año 2000 como una colaboración informal de personas con interés en hacer frente a las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en el cuidado de la salud. El grupo de trabajo ha desarrollado un enfoque común, sensible y transparente para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Muchas organizaciones internacionales, han contribuido en el desarrollo del enfoque y han comenzado a utilizarlo.		

Anexo 17. Documentos de soporte recomendación 6. Esquema inicial de la terapia antirretroviral

Anexo 17.1. Tablas de evidencia

Referencia	Babiker A – 2011
Tipo de estudio	ECA
Calidad Metodológica	ACEPTABLE +
Comentarios Método	A pesar que especifican el método de aleatorización, fue un estudio abierto y no especifica si hubo enmascaramiento para los pacientes.
Número de pacientes	266
Características de los pacientes	Niñas y niños con infección por VIH de centros de Europa y Norte y Sur América, sin tratamiento previo o quienes habían recibido menos de 56 días de medicamentos antirretrovirales para disminuir la transmisión materno infantil (excluyendo dosis única de Nevirapina)
Intervención	Esquema antirretroviral basado en 2 INTRS más IP
Comparación	Esquema antirretroviral basado en 2 INTRS más INNTR
Tiempo de seguimiento	4 años para desenlace principal: cambio en la carga viral
Desenlaces	El desenlace primario fue el cambio en la carga viral entre la línea de base (promedio de carga viral en el momento del tamizaje y aleatorización) y 4 años (promedio de carga viral a las semanas 192 y 204). Los desenlaces secundarios fueron cambio en el porcentaje de LT CD4 entre la línea de base y los 4 años, carga viral menor de <400 copias/ml a la semana 24 y a los 4 años, supresión continua de la carga viral (nunca confirmada mayor de >400 copias/ml), eventos adversos grado 3/4 (no relacionados con la infección por VIH, nuevos eventos categoría C del CDC, y resistencia.

Resultados	<p>El cambio promedio en la carga viral entre la línea de base y los 4 años, evaluado en 234 niños, fue de -3.16 vs -3.31 log<sub>10</sub> copias/ml para el esquema basado en IPs vs INNTR (diferencia -0.15 log<sub>10</sub> copias/ml, IC 95% -0.41 - 0.11 p=0.26).</p> <p>Los incrementos promedios en el porcentaje de LT CD4 entre la línea de base y los 4 años fueron 13.7% vs 15.2% para IPs vs INNTR respectivamente (diferencia 1.5%, IC 95% -0.70 - 3.7, p=0.19).</p> <p>Durante el seguimiento no se identificaron diferencias en los grupos en la proporción menor de &lt;400 copias/ml (IP vs INNTR p=0.77) o menor de &lt;50 copias/ml (IP vs INNTR p=0.35). A la semana 24, la proporción de menor de &lt;400 copias/ml en el grupo INNTR fue de 80% en comparación con el grupo IP de 73% (OR 1.49, IC 95% 0.82-2.72, p=0.18) y a los 4 años de seguimiento fueron de 82% en ambos grupos (OR 0.83, IC 95% 0.42-1.63, p=0.42). Al finalizar el estudio, 149 niños (57%) continuaban con supresión de la carga viral en el tratamiento de primera línea, sin presentar diferencias entre los grupos comparados: 74 niños (56%) en IPs vs 75 niños (57%) en INNTR (HR 0.97, IC 95 % 0.67 - 1.40, p=0.84).</p> <p>El incremento promedio en el puntaje Z para el peso para la edad entre la línea de base y los 4 años fue de 0.53 en el grupo IPs vs 0.77 en el grupo INNTR (p=0.05) y para el puntaje Z para la talla para la edad fue de de 0.61 en el grupo IPs vs 0.74 en el grupo INNTR (p=0.27).</p> <p>No se reportaron diferencias entre los grupos en comparación en la presencia de eventos adversos grado 3/4 ( 28 eventos en el grupo IP vs 32 eventos en el grupo INNTR (RR 1.12, IC 95% 0.68 - 1.87, p=0.72) ni en la presencia de eventos adversos serios (23 eventos en el grupo IP vs 25 eventos en el grupo INNTR (p=0.72).</p> <p>Los niños aleatorizados a cambiar de terapia al momento de mayor o igual a <math>\geq 1.000</math> copias/ml en comparación con mayor o igual a <math>\geq 3.000</math> copias/ml desarrollaron un número similar de mutaciones resistentes en IPs (mayor o igual a <math>\geq 1</math> mutación RR 0.62, IC 95% 0.27 - 1.42, p=0.27) y en INNTRIPs (mayor o igual a <math>\geq 1</math> mutación RR 1.15, IC 95% 0.73 - 1.80, p=0.50).</p>
------------	--

Referencia	Palumbo P – 2010
Tipo de estudio	ECA
Calidad Metodológica	ACEPTABLE +

Comentarios Método	No describe método de aleatorización. No describe si hay ocultamiento en la asignación de la terapia. No describe si hay enmascaramiento en la evaluación de los desenlaces. La inclusión de pacientes en esta cohorte fue terminada tempranamente de acuerdo con la recomendación del comité de datos y seguridad.
Número de pacientes	164
Características de los pacientes	Niñas y niños con infección por VIH entre 6 y 36 meses de edad quienes habían estado expuestos a una dosis única de Nevirapina y que de acuerdo a las recomendaciones de la OMS requerían tratamiento
Intervención	Esquema antirretroviral basado en Zidovudina y Lamivudina más Nevirapina
Comparación	Esquema antirretroviral basado en Zidovudina y lamivudina más Lopinavir/Ritonavir
Tiempo de seguimiento	24 semanas para desenlace principal: falla terapéutica
Desenlaces	El desenlace primario fue la falla terapéutica a la semana 24 (definida como la discontinuación permanente del tratamiento por cualquier causa incluyendo muerte, efectos tóxicos y falla virológica: (definida como niveles plasmáticos de menos de 1 log 10 copias por mililitro de VIH-1 ARN por debajo del nivel del ingreso al estudio a las 12 a 24 semanas después de iniciado el tratamiento o un nivel de plasma confirmado de más de 400 copias por mililitro de VIH-1 ARN en la semana 24)). Los desenlaces secundarios fueron la falla virológica o muerte a la semana 24 y en cualquier momento durante el seguimiento, y un desenlace compuesto de falla virológica o discontinuación del tratamiento en cualquier momento durante el seguimiento. Adicionalmente se evaluaron desenlaces como respuesta inmunológica, crecimiento, toxicidad y resistencia.
Resultados	Un total de 12 niños en el grupo de Nevirapina y 4 niños en el grupo de Lopinavir/Ritonavir presentaron falla virológica, 15 niños en el grupo de nevirapina y 12 niños en el grupo de Lopinavir/Ritonavir discontinuaron el tratamiento y 1 niño en el grupo de Nevirapina y ninguno en el grupo de Lopinavir/Ritonavir presentaron los dos eventos de manera simultánea. La proporción de niños que presentaron el desenlace primario (falla virológica o discontinuación del tratamiento) fue de 40.2% en el grupo

de Nevirapina vs 21.9% en el grupo de Lopinavir/Ritonavir (diferencia 18.3, IC 95% 3.2 - 33.4  $p=0.02$ ). Las tasas de falla fueron más altas en los niños de menor edad en comparación con los niños de mayor edad (45.3% y 23.3% en los niños entre 6 y 12 meses de edad en el grupo de Nevirapina y Lopinavir respectivamente vs 28.9% y 17.5% entre los niños de mayor o igual a  $\geq 12$  meses de edad en el grupo de Nevirapina y Lopinavir respectivamente). La diferencia en los grupos de tratamiento fue mayor también en el grupo de menor edad en comparación con el grupo de mayor edad a pesar que no fue estadísticamente significativa (22.0% vs 11.4%  $p=0.52$ )

La proporción de falla virológica o muerte a la semana 24 fue del 27.4% en el grupo de Nevirapina en comparación con 10.4% en el grupo de Lopinavir/Ritonavir (diferencia 17.1, IC 95% 3.9 - 30.3  $p=0.01$ ). Los resultados del análisis de falla virológica o discontinuación del tratamiento durante el tiempo de seguimiento al comparar el grupo de Nevirapina en comparación con Lopinavir/Ritonavir fueron HR 1.77, IC 95% 1.01 - 3.12,  $p=0.05$  y para falla virológica o muerte durante el tiempo de seguimiento fue HR 3.14, IC 95% 1.44 - 6.87,  $p=0.004$ .

El incremento mediano en el porcentaje de LT CD4 fue mayor en el grupo de Nevirapina en comparación con el grupo de Lopinavir/Ritonavir hasta la semana 84, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (incremento mediano de 17.0 puntos porcentuales vs 11.7 puntos porcentuales  $p=0.35$ ).

El incremento mediano en el puntaje Z para la talla y peso fueron también mayores en el grupo de Nevirapina en comparación con el grupo Lopinavir/Ritonavir en todas las visitas hasta la semana 96, estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas (incremento mediano en el puntaje Z para el peso a la semana 48 de 0.78 vs 0.03  $p=0.46$  e incremento mediano en el puntaje Z para la talla a la semana 48 de 0.41 vs 0.07  $p=0.15$ ).

Un total de 17 niños en cada grupo evaluado presentaron al menos un nuevo resultado de laboratorio anormal de grado 3 o mayor y 5 niños en cada grupo presentaron al menos un signo o síntoma grado 3 o mayor ( $p=0.59$ ).

Resistencia de base a la Nevirapina fue detectada en 18 de 148 niños evaluados. Las mutaciones Y181c y K103N fueron las responsables de las resistencias detectadas en 15 niños y en 3 niños respectivamente. En los 18 niños con resistencia, la proporción estimada de niños que presentaron el desenlace primario fue de 83.3% en el grupo de Nevirapina en comparación con el 18.2% en el grupo de Lopinavir/Ritonavir y en los 130 niños sin resistencia fueron de 35.8% y 20.3% respectivamente ( $p=0.02$ ).

Referencia	Violari A – 2012
Tipo de estudio	ECA
Calidad Metodológica	ACEPTABLE +
Comentarios Método	<p>No describe método de aleatorización.</p> <p>No describe si hay ocultamiento en la asignación de la terapia.</p> <p>No describe si hay enmascaramiento en la evaluación de los desenlaces.</p> <p>La inclusión de pacientes en esta cohorte fue terminada tempranamente de acuerdo con la recomendación del comité de datos y seguridad de desenmascarar los resultados cuando los desenlaces a la semana 24 habían sido alcanzados por todos los participantes.</p> <p>Se realizó enmienda al protocolo, debido a cambio en dosis recomendada de Nevirapina</p>
Número de pacientes	288
Características de los pacientes	Niñas y niños con infección por VIH entre 2 y 36 meses de edad quienes no habían sido expuestos a una dosis única de Nevirapina y que de acuerdo a las recomendaciones de la OMS requerían tratamiento
Intervención	Esquema antirretroviral basado en Zidovudina y Lamivudina más Nevirapina
Comparación	Esquema antirretroviral basado en Zidovudina y Lamivudina más Lopinavir/Ritonavir
Tiempo de seguimiento	24 semanas para desenlace principal: falla terapéutica
Desenlaces	<p>El desenlace primario fue la falla terapéutica a la semana 24 (definida como la discontinuación permanente del tratamiento por cualquier causa incluyendo muerte, efectos tóxicos o cualquier razón) o falla virológica: (definida como niveles plasmáticos de menos de 1 log 10 copias por mililitro de VIH-1 ARN por debajo del nivel del ingreso al estudio a las 12 a 24 semanas después de iniciado el tratamiento o un nivel de plasma confirmado de más de 400 copias por mililitro de VIH-1 ARN en la semana 24).</p> <p>Los desenlaces secundarios fueron la falla virológica o muerte a la semana 24 y en cualquier momento durante el seguimiento, y un desenlace compuesto de falla virológica o discontinuación del tratamiento en cualquier momento durante el seguimiento. Adicionalmente se evaluaron desenlaces como respuesta inmunológica, crecimiento, toxicidad y resistencia.</p>

## Resultados

La proporción de niños que presentaron el desenlace primario (falla virológica o discontinuación del tratamiento a la semana 24) fue mayor en el grupo de Nevirapina en comparación con el grupo Lopinavir/Ritonavir (40.8% vs 19.3 % respectivamente  $p < 0.001$ ), con resultados similares al ajustar por edad, sexo, severidad del VIH, dosis de entrada de la Nevirapina, documentación de la dosis previa de Nevirapina y subtipo de VIH.

La proporción de falla virológica o muerte a la semana 24 fue del 15.6% puntos porcentuales por encima en el grupo de Nevirapina en comparación con en el grupo de Lopinavir/Ritonavir (IC 95% 6.3 - 24.8  $p = 0.001$ ). Los resultados del análisis del tiempo hasta falla virológica o muerte a la semana 24 en los niños en el grupo de Nevirapina en comparación con los del grupo de Lopinavir/Ritonavir fueron un HR 2.51, IC 95% 1.41- 4.47,  $p < 0.01$ .

A la semana 48 de seguimiento, 81 niños de 108 (75.0%) del grupo de Nevirapina presentaron cargas virales menores de 400 copias/ml, en comparación con 101 niños de 119 (84.9%) del grupo de Lopinavir/Ritonavir  $p = 0.06$ .

Se observaron incrementos en el conteo y porcentaje de LT CD4, puntajes Z para la talla y el peso, entre la línea de base y las semanas 24 y 48 en ambos grupos de tratamiento, pero la única diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de Nevirapina en comparación con el grupo Lopinavir/Ritonavir fue el puntaje Z para el peso (a la semanas 24 y 48  $p = 0.01$ ) a favor del grupo de Nevirapina.

Se presentaron 13 muertes durante el estudio, 10 en el grupo de Nevirapina y 3 en el grupo de Lopinavir/Ritonavir (HR 3.41, IC 95% 0.94- 12.40,  $p < 0.06$ ).

Toxicidad definida por el protocolo se presentó en 19 niños, 14 en el grupo de Nevirapina y 5 en el grupo de Lopinavir/Ritonavir y el tiempo hasta toxicidad definida por el protocolo fue más corto en el grupo de Nevirapina en comparación con el grupo de Lopinavir/Ritonavir (HR 3.00, IC 95% 1.06- 8.21,  $p < 0.04$ ).

Resistencia de base a la Nevirapina fue detectada en 5 de 257 niños evaluados (2%). Las mutaciones Y181c y K103N fueron las responsables de las resistencias detectadas en 4 niños y en 1 niño respectivamente.

Referencia	Penazzato – 2012
Tipo de estudio	RSL
Calidad Metodológica	ALTA CALIDAD ++
Notas metodológicas	<p>Define claramente la pregunta a responder de manera a priori.</p> <p>Describe claramente las bases de datos consultadas y estrategia de búsqueda utilizada.</p> <p>Se realizó selección y extracción de datos por dos evaluadores independientes.</p> <p>Enumera estudios incluidos y excluidos.</p> <p>Describe las características de los estudios incluidos, así como la calidad de los mismos.</p> <p>Se utilizan métodos adecuados para combinar los hallazgos de los estudios.</p> <p>A pesar que no se evalúa la posibilidad de sesgo de publicación por el pequeño número de estudios, los autores reflexionan sobre el mismo y consideran que es baja la probabilidad que exista.</p> <p>Hay declaración de conflicto de interés</p>
Búsqueda	<p>Se realizó búsqueda utilizando las siguientes bases de datos: <i>the Cochrane HIV/AIDS Review Group Trials Register, The Cochrane Library, PubMed, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</i>, utilizando los términos de búsqueda infant, child, p(a)ediatric, highly active antirretroviral therapy, anti-retroviral agents, early antirretroviral therapy, deferred antirretroviral therapy, HIV infection, human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, INNTR, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, INTR, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, PI, protease inhibitors, randomised controlled trial, and controlled clinical trial.</p> <p>La búsqueda fue realizada tratando de identificar estudios relevantes entre 1997 y el 1 de noviembre de 2010, independiente del lenguaje o estado de publicación.</p> <p>Adicionalmente buscaron resúmenes hasta 2011 de conferencias relevantes como World AIDS Conference; International AIDS Society conference (IAS) and Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) y estudios no publicados o en ejecución en (ClinicalTrials.gov and theWHO International Clinical Trials Registry Platform), y contactando organizaciones de investigación y expertos en el tema.</p>

Criterios de inclusión	<p>Tipo de estudios: ensayos clínicos aleatorizados controlados</p> <p>Tipo de participantes: niños menores de 2 años de edad con infección por VIH perinatal</p> <p>Tipo de intervenciones: tiempo de tratamiento (temprano vs diferido), tipo de tratamiento (esquemas basados en INTR con INNTR vs IP), interrupción o cambio de tratamiento (continuación o cambio de esquema a esquemas basados en INNTR después del inicio de esquemas basados en IP)</p> <p>Desenlaces: primarios: mortalidad, progresión de la enfermedad, eventos adversos serios. Secundarios: incremento en el porcentaje de LT CD4, supresión viral, falla virológica, cambio en crecimiento (peso y talla), neurodesarrollo y eventos adversos serios.</p>
Calidad de estudios incluidos	<p>Los estudios fueron considerados de bajo riesgo de sesgo.</p>
Población estudiada	<p>Niñas y niños menores de 2 años de edad con infección por VIH.</p>
Resultados	<p>Dos estudios evaluaron con cual esquema iniciar. tratamiento antirretroviral en niños menores de dos años, pero ninguno tuvo el poder suficiente para evaluar mortalidad o progresión de la enfermedad como desenlaces independientes.</p> <p>El hazard ratio para falla terapéutica (definida como la discontinuación permanente de la terapia por cualquier razón incluyendo muerte, efectos tóxicos y falla virológica) fue 2.01 (IC 95% 1.47 – 2.77) veces más en los niños que inician terapia con esquemas basados en NVP en comparación con LPV/r (<math>p &lt; 0.0001</math>)</p> <p>El hazard ratio de falla virológica (virológica (definida como la confirmación de niveles plasmáticos de menos de 1 log 10 copias/ml por debajo del nivel de entrada al estudio a las 12 a 24 semanas después del inicio de tratamiento o la confirmación de niveles plasmáticos de ARN VIH de más de 400 copias/ml) fue de 2.28 (IC 95% 1.55-3.34) veces más alto en los niños que iniciaban esquema de tratamiento antirretroviral basado en Nevirapina en comparación con los que iniciaban esquema basado en Lopinavir/Ritonavir (<math>p = 0.005</math>).</p> <p>El HR para falla virológica o muerte en el grupo de esquema de tratamiento basado en Nevirapina comparado con el esquema basado en Lopinavir/Ritonavir fue mayor en los lactantes menores de 12 meses (HR 3.88, 95% CI 2.06-7.30, <math>p &lt; 0.0001</math>) comparado con niños mayores (HR 1.67, 95% CI 1.03-2.70, <math>p = 0.04</math>) sin presentar diferencias entre los estudios entre estos grupos de edad.</p>

## Resultados

Se identificó evidencia débil de una asociación entre el tratamiento y el impacto en el porcentaje de LT CD4 precisión (MD=1.56, 95% CI -0.29-3.41,  $p=0.10$ ), lo cual sugiere un mayor incremento en el esquema basado en NVP en comparación con el esquema basado en Lopinavir/Ritonavir pero esta estimación carece de precisión.

Al comparar los desenlaces relacionados con el crecimiento y desarrollo, los esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en niños con infección con VIH entre 2 y 36 meses, muestran un incremento en el puntaje Z para el peso (MD=0.37, 95% CI 0.08-0.65,  $p=0.01$ ), con hallazgos consistentes entre los estudios independientemente de la exposición previa a INNTR. De forma similar se observa un incremento en el puntaje Z para la talla (MD=0.23, 95% CI 0.04-0.42,  $p=0.02$ ) en la cual se considera que existe heterogeneidad moderada entre los estudios, es decir, la posibilidad de existir diferencias entre los expuestos y no expuestos a INNTR.

Los eventos adversos asociados con el tratamiento no fueron más frecuentes en el grupo de NVP en comparación con los esquemas basados en IP (RR 1.44, 95% CI 0.60-3.46,  $p=0.42$ )

## Anexo 17.2. Marco de “Evidencia a recomendaciones” EtR y tablas GRADE

¿Cuál debe ser el esquema con el que debe iniciarse el tratamiento antirretroviral en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida?	
Problema: primera línea de tratamiento antirretroviral	Antecedentes: de acuerdo al informe de la WHO 2013 respecto a la vigilancia de VIH en niños, se tiene datos escasos y los que existen son generalmente limitados a exposición in-útero, exposición intraparto y a algunos datos de sobrevivencia de niños infectados con VIH por transmisión materno infantil. Para el año 2011, alrededor del mundo, el 54% de los adultos con infección por VIH que necesitaba tratamiento podía acceder a él y solamente el 28% de los niños de 0 – 13 años de edad en países de bajos y moderados ingresos (1). En el informe UNGASS 2012 no hay datos discriminados en relación al tratamiento antirretroviral en menores de 13 años, y en Colombia no hay datos publicados respecto a la cobertura del tratamiento antirretroviral, ni tipos de esquemas de inicio en niñas y niños con infección por VIH (2).
Opción: dos análogos nucleósidos (AZT/ABC, 3TC) más un inhibidor de proteasas (Lopinavir/Ritonavir)	El principal objetivo del tratamiento antirretroviral indicado en los niños con infección por VIH, es suprimir al máximo la replicación viral, restaurar y preservar la función inmune; reducir la morbilidad y mortalidad asociada al VIH con la menor toxicidad relacionada con los medicamentos, mantener un crecimiento y desarrollo neurocognitivo normal y mejorar la calidad de vida (3–6), dado que con los tratamientos actuales se controla la infección por el virus del VIH. El diseño de la pauta de tratamiento tiene que ser individualizado y se deben tener en cuenta múltiples factores como: situación psicosocial, anticipación de la adherencia, morbilidades asociadas y posibles resistencias (5,7). Más de 20 medicamentos antirretrovirales han sido aprobados por la FDA ( <i>Food and Drug Administration</i> ) para el uso en niños, adolescentes y adultos infectados con el virus del VIH y 19 tiene aprobación de uso en pediatría. La mayoría de los agentes aprobados para uso en pediatría están disponibles en fórmulas líquidas, polvo, tabletas masticables, cápsulas o tabletas más pequeñas de las formulaciones de adultos (7), en Colombia no se cuenta con todas las presentaciones para uso en niñas y niños.
Comparación: dos análogos nucleósidos (AZT/ABC, 3TC) más un no nucleósido (Efavirenz, Nevirapina)	Los medicamentos antirretrovirales están agrupados en varias clases como: inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa reversa INTR, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa INNTR, inhibidores de proteasa IP, inhibidores de la entrada (inhibidores de fusión y antagonistas CCR5) e inhibidores de integrasa (7,8). Para el inicio del tratamiento antirretroviral se considera la combinación de por lo menos tres medicamentos de dos clases de familias diferentes, que provee la mejor opción para preservar la función inmune y retardar la progresión de la enfermedad (5,7–9). Desde el año 1996 se utiliza la combinación de varios de estos medicamentos, conocida como tratamiento antirretroviral que consiste en el uso de tres medicamentos, que deben pertenecer al menos a dos clases diferentes y que generalmente son dos INTR en combinación con un INNTR o un IP (7,10).
Escenario: Atención primaria	
Perspectiva: Sistema Sanitario	

Actualmente todos los países de la Región de Latinoamérica y el Caribe, incluyendo Colombia cuentan con políticas que permiten un acceso a este tipo de terapias (11) y en Colombia desde el año 1997 los medicamentos antirretrovirales están siendo incluidos en el Plan Obligatorio de Salud POS (12). Es importante resaltar que en Colombia está disponible la guía para el manejo de VIH/Sida del año 2006, la cual recomienda como tratamiento antirretroviral de primera línea el esquema Zidovudina (AZT) más Lamivudina (3TC) más Efavirenz (EFV) o AZT más 3TC más Nevirapina (NVP) en reemplazo del Efavirenz si el paciente es una mujer en edad reproductiva. Sin embargo, esta guía está dirigida para los jóvenes, adultos y mujeres embarazadas con VIH/Sida y no da recomendaciones específicas para el tratamiento antirretroviral en los niños menores de 13 años de edad (13). Los esquemas de tratamiento antirretroviral en pediatría están basados en dos líneas generales: la primera corresponde a dos INTR en combinación con un INNTR y la segunda dos INTR en combinación con un IP (1–9). Sin embargo, la selección del esquema de tratamiento antirretroviral de primera línea para niños con infección por VIH es a menudo complicada, debido a la exposición previa a INNTR como parte de los esquemas de prevención de transmisión materno infantil, y a la frecuente resistencia descrita para NVP después de la exposición a la misma como parte de la estrategia para disminuir la TMI, tal como lo demostró un meta-análisis que evaluó la prevalencia de resistencia a la Nevirapina en madres y niños después de una sola dosis de la misma para prevenir la transmisión materno infantil del VIH y que fue publicado en el 2007 (14). Debido a esta resistencia a la NVP, después de una exposición previa como estrategia de prevención de TMI, se han considerado otras alternativas de tratamiento, como por ejemplo los esquemas basados en IPs (4,7,15,16). Actualmente se sabe que las terapias que incluyen IPs han mostrado disminuir la mortalidad de una manera importante en los niños con infección por VIH (4,7), pero la efectividad de los esquemas basados en INNTR en comparación con los IPs no ha sido adecuadamente establecida (17). De lo anterior radica la importancia de definir con base en la evidencia científica cuál es el esquema con el que se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en niñas y niños en Colombia menores de 13 años de edad con infección por VIH, y poder dar herramientas a los equipos de salud unificando criterios respecto a esquemas de tratamiento con el fin de disminuir la variabilidad de los mismos, prevenir resistencia y tener información al futuro ante nueva evidencia para generar nuevas recomendaciones.

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿El problema es prioritario? PROBLEMA	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	<p>De acuerdo con el informe UNGASS 2012, el Departamento Nacional de Estadística (DANE) proyectó la población en Colombia para el año 2011 en 46.044.601 personas, de las cuales aproximadamente el 28.1%, es decir 12.963.772, corresponden a niños de 0 a 13 años (2). Para este mismo año, este mismo informe reportó la prevalencia de VIH o Sida en población de 15 a 44 años en 0.53%, con un cálculo estimado de 157.500 personas con VIH o Sida entre adultos y niños, estimándose para el año 2013 10.159 infecciones nuevas en adultos y 356 en niños. Según este informe, un estudio centinela realizado en el 2009 reportó la prevalencia de VIH en gestantes en 0.22% y el porcentaje de transmisión materno infantil de VIH (es decir, el número de niños menores de 2 años infectados con VIH perinatal dividido en el total de niños expuestos – hijos de madres con diagnóstico de VIH durante la gestación - en el periodo a medir) en el año 2008 en 5.8% y para el 2009 en 4.9% (2). Con base en la información suministrada por el Ministerio de Salud y Protección Social, el porcentaje de transmisión materno infantil para el año 2010 fue de 5.3% (18).</p> <p>Con relación al tratamiento antirretroviral, el informe UNGASS 2012 informa que con base en los datos reportados al Observatorio Nacional de la Gestión en VIH a diciembre de 2010, de los 27.460 casos reportados de VIH/Sida que requirieron tratamiento, 21.791 lo recibió, por lo tanto la cobertura de tratamiento antirretroviral en adultos y niños fue del 80%, presentándose algunas diferencias por tipo de afiliación. Este informe no reporta de manera discriminada los datos para la población menor de 13 años.</p>	<p>La combinación de tratamiento antirretroviral con al menos tres medicamentos antirretrovirales de al menos dos clases diferentes es la terapia inicial recomendada para el tratamiento de los lactantes, niños y adolescentes con infección por VIH, debido a que suministra la mejor oportunidad para mantener o preservar la función inmune y retrasar la progresión de la enfermedad (7).</p> <p>Los lactantes y niños con infección por VIH de transmisión materno infantil pueden tener virus resistentes a los medicamentos sea por transmisión materno infantil o durante la lactancia o por que la resistencia se desarrolla mientras reciben la profilaxis antirretroviral, por lo tanto, se recomiendan realizar pruebas de resistencia a los medicamentos antes de iniciar dichos tratamientos (7).</p> <p>Adicionalmente debido a que son medicamentos que se utilizarán por periodos de tiempo muy prolongados o incluso de por vida, se deben tener en cuenta otras consideraciones en el momento de seleccionar las terapias antirretrovirales de primera línea como barreras para la adherencia, como pueden ser esquemas de tratamiento muy complejos, diferentes formulaciones o problemas de sabor de los mismos y los mismos efectos adversos como náuseas y vómito (7). Por lo tanto es fundamental que los cuidadores de estos niños comprendan y entiendan la importancia de la adherencia y deben recibir un asesoramiento previo al inicio del mismo (7,15).</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>¿Cuál es la certidumbre global en la evidencia?</p> <p>BALANCE BENEFICIO RIESGO</p>	<p>No hay estudios incluidos <input type="checkbox"/></p> <p>Muy baja <input type="checkbox"/></p> <p>Baja <input type="checkbox"/></p> <p>Moderada <input type="checkbox"/></p> <p>Alta <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>Se considera que existe evidencia entre MUY BAJA y MODERADA calidad que muestra que iniciar tratamiento antirretroviral de primera línea basados en dos INTRs más un IP no se asocia con un mayor beneficio en los desenlaces críticos como muerte, morbilidad, efectos adversos ni adherencia en comparación con los esquemas basados en dos INTRs más un INNTR. Para los desenlaces críticos como crecimiento y desarrollo e importantes como cambios en el porcentaje de LT CD4, los resultados favorecen el tratamiento basado en INNTR (evidencia MODERADA). En desenlaces como falla virológica los resultados favorecen el tratamiento de primera línea basado en IPs (evidencia de BAJA calidad).</p> <p>A continuación se presentan los resultados en los que se basa esta afirmación:</p> <p>Después de realizar una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la evidencia disponible para dar respuesta a la pregunta de interés, y una vez revisados los títulos, los resúmenes o artículos completos, se identificaron dos RSL (19,20) y 4ECAs (16,17,21,22), dos de los cuales estaban incluidos en una RSL, que evaluaban diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral de primera línea.</p> <p>La primera RSL (19) evaluó la Estavudina D4T en comparación con la Zidovudina ZDV en esquemas de terapia combinada triple y el ECA desarrollado por The Pediatric AIDS Clinical Trials Network (PACTG), PACTG 377 (22) publicado en el 2002, incluyó pacientes con tratamiento previo, razones por las cuales estos estudios fueron excluidos posteriormente. Se consideró que la RSL Cochrane (20) y los tres ECAs (16,17,21), dos de los cuales ya estaban incluidos en la revisión, evaluaban los esquemas propuestos de tratamiento antirretroviral de interés para esta recomendación: esquemas que incluyen dos inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa o inversa (INTR) con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) vs un inhibidor de proteasas (IP).</p> <p>La RSL (20) que evaluó el tratamiento antirretroviral en niños menores de 2 años tuvo como objetivo secundario determinar con cuál tratamiento antirretroviral iniciar tratamiento comparando los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) y los inhibidores de proteasa (IPs) en desenlaces como efectividad y toxicidad. Esta RSL incluyó los resultados del ensayo P1060 implementado por The Pediatric AIDS Clinical Trials Network (PACTG), realizado en seis países de África e India que comprendía dos</p>	<p>De acuerdo con las guías consolidadas para el uso de tratamiento antirretroviral para tratar y prevenir infección por VIH publicada por la Organización Mundial de la Salud en junio de 2013 (4) las recomendaciones de inicio de tratamiento antirretroviral de primera línea en la población pediátrica son las siguientes:</p> <p>Usar esquemas de tratamiento simplificados, menos tóxicos y más convenientes como las combinaciones de dosis únicas es la recomendación para la primera línea de tratamiento antirretroviral.</p> <p>Primera línea de tratamiento antirretroviral para niñas y niños menores de 3 años de edad</p> <p>En todas las niñas y niños con infección por VIH menores de 3 años de edad (36 meses), independiente de la exposición a un INNTR, se debe usar un esquema o régimen basado en Lopinavir/Ritonavir como primera línea de tratamiento antirretroviral. En los casos que la opción de Lopinavir/Ritonavir no está disponible o no sea factible su administración, el tratamiento debe iniciarse con un esquema basado en Nevirapina. En caso que el monitoreo de la carga viral esté disponible, se puede considerar sustituir el Lopinavir/Ritonavir con un INNTR después de que la supresión viral es sostenida. (Recomendación condicional: El ECA que soporta esta recomendación define como supresión virológica como una carga viral menor o igual a <math>\leq 400</math> copias/ml, con el objetivo de identificar a los niños que tienen mayor probabilidad de realizar un cambio seguro de Lopinavir/Ritonavir con Nevirapina).</p> <p>Para los lactantes y niños con infección por VIH menores de tres años, el esquema con</p>

Criterios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
Juicios	<p>ensayos clínicos aleatorizados paralelos: uno que incluía niños con infección por VIH quienes habían estado expuestos a una dosis única de Nevirapina (cohorte 1) y el otro incluía niños que no habían sido expuestos a dosis única de Nevirapina (cohorte 2). En la cohorte 1, que evaluaba la terapia inicial con Zidovudina y lamivudina más Nevirapina o Lopinavir/Ritonavir, se incluyeron 164 niños con infección por VIH entre 6 y 36 meses de edad quienes habían estado expuestos a una dosis única de profilaxis con Nevirapina como parte de las intervenciones para prevenir la transmisión materno infantil y que de acuerdo a las recomendaciones de la OMS requerían tratamiento. En esa cohorte se evaluaron como desenlace primario la falla terapéutica a la semana 24 (definida como la discontinuación permanente del tratamiento por cualquier causa incluyendo muerte, efectos tóxicos o falla virológica) y como desenlaces secundarios la falla virológica (definida como niveles plasmáticos de menos de 1 log<sub>10</sub> copias por mililitro de VIH-1 ARN por debajo del nivel del ingreso al estudio a las 12 a 24 semanas después de iniciado el tratamiento o un nivel de plasma confirmado de más de 400 copias por mililitro de VIH-1 ARN en la semana 24) o muerte a la semana 24, tiempo hasta la falla virológica o discontinuación durante el periodo de seguimiento o tiempo hasta la falla virológica o muerte durante el tiempo de seguimiento y adicionalmente se evaluaron desenlaces como respuesta inmunológica, crecimiento y toxicidad. La inclusión de pacientes en esta cohorte fue terminada tempranamente de acuerdo con la recomendación del comité de datos y seguridad. Los datos de esta cohorte son los que corresponden a uno de los ECA identificados con la estrategia de búsqueda utilizada(21).</p> <p>La cohorte 2 del estudio P1060, un estudio aleatorizado paralelo a la cohorte 1, incluyó 288 niños entre 2 y 36 meses de edad que no habían sido expuestos a dosis única de profilaxis con Nevirapina (o cualquier otro antirretroviral tomado por la madre) y fueron aleatorizados a tratamiento antirretroviral de primera línea basada en Nevirapina o en Lopinavir/Ritonavir. Los niños de este estudio fueron estratificados por edad menor o igual a 12 meses y se excluyeron niños que tuvieran tuberculosis. Este estudio tenía planeado un seguimiento de 48 semanas hasta marzo de 2011 y evaluó los mismos desenlaces y en el mismo tiempo que la cohorte 1. Durante la ejecución de este estudio hubo una enmienda al protocolo, debido a que la dosis recomendada en el 2007 por las guías de la OMS aumento de la dosis</p>	<p>ABC + 3TC + AZT es recomendado como una opción para los niños que desarrollan tuberculosis mientras están en tratamiento con un esquema que contenga Nevirapina o Lopinavir/Ritonavir. Una vez se complete el tratamiento para la tuberculosis, este esquema debe suspenderse y se debe reiniciar el esquema inicial. Para lactantes y niños con infección por VIH menores de tres años, el INTR para un esquema antirretroviral debe ser ABC + 3TC o AZT + 3TC.</p> <p>Primera línea de tratamiento antirretroviral para niños de 3 o más años de edad (incluyendo adolescentes)</p> <p>Para niños de tres o más años (incluyendo adolescentes) con infección por VIH, el Efavirenz EFV es el INTR preferido para la primera línea de tratamiento y NVP es una alternativa. Al determinar la elección del INTR a utilizar, los programas nacionales deben tener en cuenta las características de dosificación del EFV (una vez al día) y NVP (dos veces al día).</p> <p>Para niñas y niños entre 3 años y menores de 10 años de edad con infección por VIH (y adolescentes pesando menos de 35kg), el INTR que debe incluirse en el esquema antirretroviral debe ser uno de los siguientes, descritos en orden preferencial: ABC + 3TC, AZT o tenofovir TDF + 3TC (o FTC Recomendación condicional). Especial consideración se debe tener con los méritos del ABC frente al TDF o AZT. No existe evidencia definitiva para hacer una recomendación preferida y cada opción tiene sus riesgos y beneficios. El ABC se puede usar una vez al día, está disponible para los diferentes grupos de edad como una</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
		<p>recomendada por la FDA de 7mg/kg a 160-200mg/m<sup>2</sup>. Solamente 32 niños fueron ingresados en el estudio con la dosis más baja comparado con 115 en la dosis más alta, pero reportan que los investigadores no identificaron ningún efecto asociado con este cambio. Este estudio también se terminó tempranamente de acuerdo con la recomendación del comité de datos y seguridad de desenmascarar los resultados en octubre de 2010 cuando los desenlaces a la semana 24 habían sido alcanzados por todos los participantes. Los resultados presentados en la RSL sobre este estudio corresponden a datos preliminares que fueron presentados en una conferencia (23). Con la estrategia de búsqueda se identificó la publicación final de este estudio (17) y sus resultados se incluyen en este análisis de evidencia.</p> <p>El último estudio identificado a través de la revisión de referencias adicionales fue el ECA PENPACT-1 desarrollado por la colaboración entre the Paediatric European Network for Treatment of AIDS(PENTA) y the Pediatric AIDS Clinical Trials Group(PACTG/IMPAACT) publicado en el 2012(16) que evaluó la efectividad a largo plazo del tratamiento antirretroviral en niños sin tratamiento o quienes habían recibido menos de 56 días de medicamentos antirretrovirales para disminuir la transmisión materno infantil (excluyendo dosis única de Nevirapina) de Europa/norte y Sur América iniciando tratamiento con 2 INTR más IP en comparación con 2 INTR más INTR y el cambio a segunda línea de tratamiento cuando la carga viral fuera mayor o igual a <math>\geq 1.000</math> copias/ml vs mayor o igual a <math>\geq 30.000</math> copias/ml en un diseño abierto factorial aleatorizado. Este ECA aleatorizó de manera estratificada por edad (menor &lt; o mayor o igual a <math>\geq 3</math> años) 266 niños con mediana de edad de 6.5 (RIC 2.8-12.9) de 68 centros en 13 países (133 en Europa, 77 en Norte América y 56 en Sur América) entre septiembre de 2002 y septiembre de 2005. En el grupo IP, 49% iniciaron manejo con Lopinavir/Ritonavir y el 48% con Nelfinavir y en el grupo de INNTR, el 61% inició manejo con Efavirenz y el 38% con Nevirapina. En el análisis final se incluyeron a 263 niños debido a que dos niños retiraron su consentimiento informado antes de iniciar la terapia tratamiento antirretroviral y un niño tuvo un incumplimiento mayor de los criterios de inclusión. El desenlace primario fue el cambio en la carga viral entre el inicio de la terapia y 4 años o si ocurría un evento categoría C del CDC a las 24 semanas o después del tratamiento antirretroviral. Como desenlaces secundarios evaluaron cambio de esquema, cambio en el porcentaje de LT CD4 de la línea de base a los 4 años, cargas virales &lt;400</p>	<p>combinación de dosis fija con 3TC. La AZT se ha usado ampliamente y está disponible como combinaciones de dosis fijas duales o triples con NVP pero es dosificada dos veces al día y puede causar anemia severa. EL TDF ha sido aprobado para uso en niños y las ventajas son dosificación una vez al día, sin embargo, las formulaciones pediátricas no están ampliamente disponibles y existe preocupación sobre la toxicidad ósea a largo plazo. Para adolescentes con infección por VIH (10 a 19 años de edad) con un peso de 35kg o más, el INTR que debe incluirse para un esquema antirretroviral debe estar alineado con aquellos de los adultos y debe ser uno de los siguientes, en orden preferencial: TDF + 3TC (o FTC), AZT + 3TC, ABC + 3TC. El TDF que contiene combinación de dosis fija sólo se encuentra disponible para adultos. En <math>\geq 35</math>kg, la dosis de TDF en combinaciones dobles o triples de dosis fijas para adultos y la dosis de EFV en combinaciones triple de dosis fija para adultos son aceptables para adolescentes. Resumen de los esquemas de tratamiento antirretroviral de primera línea para niñas, niños y adolescentes</p> <p>En niños menores de 3 años de edad como primera línea se recomienda ABC o AZT + 3TC + LPV/r y como alternativas ABC + 3TC + NVP o AZT + 3TC + NVP y en circunstancias especiales D4T + 3TC + LPV/r o D4T + 3TC + NVP. El D4T sólo debe ser considerado en los casos de toxicidad a la AZT y ABC no puede ser utilizado como alternativa. Basado en el principio general de utilizar análogos no timidínicos en primera línea y análogos timidínicos en</p>

Criterios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
Juicios	<p>copias/ml a la semana 24 del inicio de la terapia de primera línea, cargas virales menor de &lt;400 copias/ml a los 4 años, supresión continua de la carga viral (nunca confirmada mayor de &gt;400 copias/ml), falla a la segunda línea de tratamiento, eventos adversos grado 3 y 4, nuevos eventos grado C del CDC y resistencia.</p> <p>Evidencia sobre desenlaces</p> <p>No se identificaron estudios que evaluarán los desenlaces de calidad de vida, neurodesarrollo o resistencia.</p> <p>Mortalidad:</p> <p>En las niñas y niños entre 2 y 36 meses de edad con infección con VIH, no se pudieron detectar diferencias en la mortalidad al comparar los niños que reciben tratamiento de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los que reciben esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) (RR de 2.27 (IC 95% 0.88-5.81).</p> <p>La calidad de la evidencia para este desenlace es BAJA dado el riesgo de sesgo en la conducción del estudio y la imprecisión en las estimaciones. Esto puede deberse a la falta de poder en el estudio para identificar las diferencias en este desenlace. (Ver tabla 1 de perfil GRADE).</p> <p>Crecimiento y desarrollo: reportada de manera agrupada por la RSL y el estudio PENPACT-1.</p> <p>Al comparar los desenlaces relacionados con el crecimiento y desarrollo, los esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en niños con infección con VIH entre 2 y 36 meses de edad, muestran un incremento en el puntaje Z para el peso (MD=0.37, 95% CI 0.08-0.65, p=0.01), con hallazgos consistentes entre los estudios independientemente de la exposición previa a INNTR. La calidad de la evidencia del efecto sobre crecimiento y desarrollo (puntaje Z) para el peso de estas intervenciones es MODERADA (Ver tabla 1 de perfil GRADE).</p> <p>De forma similar se observa un incremento en el puntaje Z para la talla (MD=0.23, 95% CI 0.04-0.42, p=0.02) en la cual se considera que existe heterogeneidad moderada entre los estudios, es decir, la posibilidad de existir diferencias entre los expuestos y no expuestos a INNTR(20). En general, la calidad de la evidencia del efecto sobre crecimiento y desarrollo (puntaje</p>	<p>segunda línea, el ABC debe ser considerado como la opción preferida de INTR cuando sea posible. Con relación al LPV/r la FDA recomienda que la presentación líquida debe ser evitada en los bebés prematuros (nacidos un mes o más meses previos a la fecha probable de parto) hasta 14 días después del día de nacimiento o en bebés a término menores de 14 días. La dosis para menores de 6 semanas debe ser calculada con base en el área de superficie corporal.</p> <p>Para niños entre 3 y menos de 10 años y adolescentes de menos de 35 kg como primera línea se recomienda ABC + 3TC + EFV y como alternativas ABC + 3TC + NVP, AZT + 3TC + EFV, AZT + 3TC + NVP, TDF + 3TC (o emtricitabina FTC) + EFV o TDF + 3TC (o FTC) + NVP o en circunstancias especiales D4T + 3TC + EFV o D4T + 3TC + NVP.</p> <p>En adolescentes entre 10 y 19 años y con peso <math>\geq</math> a 35 kilos las recomendaciones son las mismas que en adultos. Como primera línea la recomendación es TDF + 3TC (o FTC) + EFV y como alternativas AZT + 3TC + EFV, AZT + 3TC + NVP, TDF + 3TC (o FTC) + NVP o en circunstancias especiales ABC + 3TC + EFV (o NVP) como en las que las primeras líneas de recomendación no están disponibles o representan una toxicidad importante, interacciones medicamentosas, entre otras.</p> <p>Para las alternativas de primera línea, se considera que para los adolescentes, debe suspenderse el uso de D4T como opción de primera línea de tratamiento y restringirse a casos especiales en los cuales no pueda usarse cualquier otro antirretroviral, casos en</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
		<p>Z) para talla de estas intervenciones es BAJA dado el riesgo de sesgo en la conducción del estudio y la presencia de inconsistencia entre los resultados de los estudios (Ver tabla 1 de perfil GRADE).</p> <p>Al comparar los esquemas basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina), en niños con infección por VIH con una mediana de edad de 6.5 años (RIC 2.8- 12.9), se reportan incrementos en las medianas de puntaje Z tanto para el peso como la talla en los grupos de tratamientos basados en INNTR. El aumento promedio en el puntaje Z para el peso para la edad entre la línea de base y los 4 años de seguimiento fue de 0.53 en el grupo de tratamiento con IP vs 0.77 en el grupo de tratamiento con INNTR (p=0.05) y el aumento promedio en el puntaje Z para la talla para la edad fue de 0.61 vs 0.64 para el grupo de tratamiento con IP en comparación con el grupo de tratamiento con INNTR respectivamente (p=0.27), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. La calidad de la evidencia del efecto sobre crecimiento y desarrollo observado con los INNTR es BAJA debido al riesgo de sesgo en la conducción del estudio y la falta de información precisa para definir la precisión (Ver tabla 2 de perfil GRADE).</p> <p>Reducción de morbilidad asociada: En este desenlace se incluyen eventos categoría C de la CDC-Atlanta. El único estudio que reportó alguna información al respecto fue el estudio PENPACT-1(16).</p> <p>Al comparar los esquemas basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina), en niños con infección por VIH con una mediana de edad de 6.5 años, no se reportaron diferencias entre los grupos de tratamiento en la presencia de eventos categoría C del CDC. Se calculó un riesgo relativo de 0.51 (IC 95% 0.13 a 1.99).</p> <p>La calidad de la evidencia para el efecto sobre morbilidad es BAJA debido a riesgo de sesgo en la conducción del estudio y a la presencia de imprecisión, (Ver tabla 2 de perfil GRADE).</p> <p>Adherencia al tratamiento: La cohorte 2 del estudio P1060 (17) fue el único estudio que suministró información relacionada con la adherencia al tratamiento.</p>	<p>los cuales debe usarse por el menor tiempo posible, con un monitoreo muy cercano. Para los niños, el uso de D4T debe restringirse a las situaciones en las cuales se sospeche o se confirme toxicidad a la AZT y la falta de acceso a ABC o TDF. La duración de la terapia con este medicamento debe estar limitada al menor tiempo posible. Adicionalmente ABC o IPs potenciado (boosted) (atazanavir ATV/r, darunavir DRV/r, LPV/r) se pueden usar en circunstancias especiales.</p> <p>De acuerdo con las guías para el uso de tratamiento antirretroviral en la infección pediátrica desarrolladas por el Department of Health and Human Services HHS USA (7) y actualizadas en diciembre de 2012, las recomendaciones para la terapia combinada inicial del tratamiento antirretroviral en los niños que no han recibido tratamiento son las siguientes:</p> <p>Terapia combinada con dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa con un inhibidor no nucleosídico o un inhibidor de proteasa es recomendado para el tratamiento inicial de los niños con infección por VIH.</p> <p>La meta del tratamiento es reducir la carga viral plasmática y preservar o normalizar en estado inmune.</p> <p>Los medicamentos antirretrovirales iniciados para la quimioprofilaxis de la transmisión materno infantil deben ser suspendidos en los niños en los que se confirma la infección por VIH.</p> <p>Las pruebas de resistencia a los medicamentos antirretrovirales son recomendadas antes de iniciar la terapia en todos los lactantes, niños o adolescentes que no han recibido</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
	<p>En los niños con infección por VIH entre 2 y 36 meses de edad que no habían sido expuestos a dosis única de profilaxis con Nevirapina (o cualquier otro antirretroviral tomado por la madre), de acuerdo con el reporte de los cuidadores, la adherencia a la terapia fue del 100% en las primeras 24 semanas de tratamiento, sin encontrarse diferencias significativas entre los esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) (p=0.16). La calidad de la evidencia para este desenlace es MUY BAJA dada la presencia de riesgo de sesgo y la falta de información precisa para definir el tamaño del efecto de estas intervenciones sobre la adherencia (Ver tabla 2 de perfil GRADE).</p> <p>Eventos adversos:</p> <p>Al comparar el tratamiento antirretroviral basado en los esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) con los esquemas basados en esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en niños con infección con VIH entre 2 y 36 meses de edad, no se encuentra una diferencia significativa en el número de niños que presentaron eventos adversos, definidos como anomalías de laboratorio grado 3 o mayor (RR= 1.20 IC 95% 0.93 – 1.56).</p> <p>La calidad de la evidencia para este desenlace es BAJA dado el riesgo de sesgo en la conducción del estudio, la presencia de imprecisión en los resultados de los estudios. (Ver tabla 1 de perfil GRADE).</p> <p>Al comparar los esquemas basados en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina), en niños con infección por VIH con una mediana de edad de 6.5 años, no se presentaron diferencias entre los grupos de tratamiento en el número de niños que presentaron eventos adversos, definidos como eventos adversos grado 3/4 (RR: 1.13 IC 95% 0.73-1.77 p=0.58) ni en el número de niños que presentaron eventos adversos serios (RR de 1.08 IC 95% 0.65 – 1.80 p=0.84) (16). Estos riesgos relativos sugieren que no hay diferencias en la presencia de eventos adversos al comparar los esquemas de tratamiento evaluados. La calidad de esta evidencia es BAJA por el riesgo de sesgo en la conducción del estudio y dada la presencia de imprecisión (Ver tabla 2 de perfil GRADE).</p>	<p>tratamiento previamente.</p> <p>Estas mismas guías recomiendan iniciar el tratamiento antirretroviral combinada usando uno de los siguientes medicamentos junto con dos INTR (en orden alfabético), pero teniendo en cuenta diferentes factores como las características del esquema propuesto, las características del paciente y los resultados de la resistencia viral.</p> <p>Para niños <math>\geq 6</math> años: Atazanavir/Ritonavir</p> <p>Para niños <math>\geq 3</math> años: Efavirenz</p> <p>Para niños <math>\geq 42</math> semanas postmenstrual y <math>\geq 14</math> días postnatal: Lopinavir/Ritonavir</p> <p>El panel recomienda las siguientes combinaciones duales de INTR como las preferidas:</p> <p>Para niños <math>\geq 3</math> meses: Abacavir + (Lamivudina o Emtricitabina); pruebas genéticas HLA-B*5701 debe realizarse antes de iniciar el tratamiento con esquema basado en abacavir y éste no debe darse a los niños que tengan resultados positivos para este mismo test.</p> <p>Para adolescentes (tanner 4 o 5): Tenofovir + (Lamivudina o Emtricitabina)</p> <p>Para niños de cualquier edad: Zidovudina + (lamivudina o emtricitabina)</p> <p>En resumen los esquemas recomendados de tratamiento antirretroviral de primera línea para niños con infección con VIH generalmente consisten en 1 INNTR más 2 INTR o 1 IP más 2 INTR.</p> <p>Esquemas preferidos:</p> <p>Niños <math>\geq 14</math> días hasta <math>&lt; 3</math> años: dos INTR más LPV/r. ELPV/r no debe administrarse a neonatos antes de una edad gestacional de 42 semanas (primer día del último periodo menstrual hasta el nacimiento más el tiempo</p>	

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
		<p>Otros desenlaces reportados no definidos como críticos</p> <p>Falla virológica:</p> <p>LA RSL (20) evaluó falla virológica (definida como la confirmación de niveles plasmáticos de menos de 1 log 10 copias/ml por debajo del nivel de entrada al estudio a las doce a 24 semanas después del inicio de tratamiento o la confirmación de niveles plasmáticos de ARN VIH de más de 400 copias/ml). El hazard ratio de falla virológica fue de 2.28 (IC95 % 1.55-3.34) veces más alto en los niños que iniciaban esquema de tratamiento antirretroviral basado en Nevirapina en comparación con los que iniciaban esquema basado en Lopinavir/Ritonavir (<math>p=0.005</math>).</p> <p>El HR para falla virológica o muerte en el grupo de esquema de tratamiento basado en Nevirapina comparado con el esquema basado en Lopinavir/Ritonavir fue mayor en los lactantes menores de 12 meses (HR 3.88, 95% CI 2.06-7.30, <math>p&lt;0.0001</math>) comparado con niños mayores (HR 1.67, 95% CI 1.03-2.70, <math>p=0.04</math>) sin presentar diferencias entre los estudios entre estos grupos de edad. Lo que sugiere que existe una diferencia importante en el tiempo hasta falla virológica (o muerte) entre los esquemas basados en Nevirapina y los esquemas basados en Lopinavir/Ritonavir cuando la terapia es iniciada en el primer año de vida. La calidad de la evidencia para este desenlace es BAJA dado el riesgo de sesgo en la conducción del estudio y la presencia de inconsistencia entre los resultados de los estudios (Ver tabla 1 de perfil GRADE).</p> <p>Impacto sobre el % de LT CD4</p> <p>LA RSL (20) evaluó el cambio en el porcentaje de LT CD4 con relación a la línea de base.</p> <p>Al comparar el tratamiento antirretroviral con esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) con los esquemas basados en esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en niños con infección con VIH entre 2 y 36 meses de edad, el incremento en el porcentaje de LT CD4 fue mayor en el grupo de Nevirapina con en comparación con el esquema basado en Lopinavir/Ritonavir pero esta estimación carece de precisión (MD=1.56, 95 %CI -0.29-3.41, <math>p=0.10</math>).</p> <p>La calidad de la evidencia para este desenlace es BAJA dado el riesgo de sesgo en la conducción del estudio y la presencia de imprecisión (Ver tabla 1 de perfil GRADE).</p>	<p>después del parto) y edad postnatal de por lo menos 14 días.</p> <p>Niños <math>\geq 3</math> años: dos INTR más EFV o dos INTR más LPV/r. El EFV debe utilizarse solo en niños de <math>\geq 3</math> años con un peso <math>\geq 10</math>kg.</p> <p>A menos que se pueda asegurar un adecuado método de anticoncepción, el EFV no se recomienda en adolescentes que tengan vida sexual activa y puedan quedar embarazadas.</p> <p>Niños mayor o igual a <math>\geq 6</math> años de edad: dos INTR más ATV más bajas dosis de RTV o dos INTR más EFV, o dos INTRs más LPV/r.</p> <p>Esquemas alternativos</p> <p>Niños de cualquier edad: dos INTR más NVP.</p> <p>La NVP no debe utilizarse en niñas post-púberes con conteo de LT CD4 mayor de <math>&gt;250</math> células/mm<sup>3</sup>, a menos que el beneficio claramente supere el riesgo.</p> <p>Niños mayor o igual a <math>\geq 3</math> años de edad: dos INTR más DRV más bajas dosis de RTV.</p> <p>Niños mayor o igual a <math>\geq 6</math> años de edad: dos ITNR más fosamprenavir FPV más bajas dosis de RTV. EL FPV con bajas dosis de Ritonavir solo debe administrarse a lactantes nacidos a mayores o iguales a <math>\geq 38</math> semanas de gestación que han alcanzado una edad postnatal de 28 días y a lactantes nacidos antes de la semana 38 de gestación que han alcanzado una edad gestacional corregida de 42 semanas.</p> <p>Esquemas para uso en circunstancias especiales</p> <p>Dos INTR más ATV no potenciada (para el tratamiento de adolescentes mayores o iguales a <math>\geq 13</math> años de edad y peso mayor a <math>&gt;39</math>kg que no han recibido tratamiento)</p> <p>Dos INTR más FPV no potenciado (niños <math>\geq 2</math></p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿Existe incertidumbre importante sobre como las personas valoran los desenlaces principales?	Incertidumbre y/o variabilidad importante <input type="checkbox"/> Posible incertidumbre <input type="checkbox"/> Probablemente no existe incertidumbre <input type="checkbox"/> No existe incertidumbre <input checked="" type="checkbox"/>	Este desenlace también fue evaluado por el estudio PENPACT-1. Al comparar los esquemas basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina), en niños con infección por VIH con una mediana de edad de 6.5 años, el incremento promedio en el porcentaje de LT CD4 entre la línea de base y los 4 años de seguimiento fue de 13.7% en el grupo de IPs en comparación con 15.2% en el grupo de INNTR (MID 1.5 IC 95% -0.7-3.7 p=0.19). La calidad de esta evidencia es BAJA por el riesgo de sesgo en la conducción del estudio y dada la presencia de imprecisión (Ver tabla 2 de perfil GRADE).	Dos INTR más NFV (niños ≥2 años) Zidovudina más 3TC + ABC Opciones de terapia dual de INTR para usar en combinación con medicamentos adicionales (en orden alfabético) Preferidos: ABC más (3TC o FTC) (niños ≥3 meses), TDF más (3TC o FTC) (adolescentes Tanner 4 o 5) o ZDV más (3TC o FTC) Alternativas: Didanosina ddl más (3TC o FTC), TDF más (3TC o FTC) (adolescentes Tanner 3), ZDV más ABC o ZDV más ddl En circunstancias especiales: D4T más (3TC o FTC) o TDF más (3TC o FTC) (niños pre púberes de ≥ 2 años y adolescentes Tanner 1 o 2)
		[Evidencia] No existe evidencia proveniente de la investigación sobre la valoración de los desenlaces principales.	De acuerdo con la reunión del panel en la cual se definió la importancia (crítico o no crítico) de cada uno de los desenlaces, todos los desenlaces de interés fueron clasificados como críticos. Para todos los desenlaces, excepto neurodesarrollo, se logró consenso mayor del 70% en la votación. El desenlace de neurodesarrollo finalmente también fue considerado crítico debido a que la opinión de la madre de un paciente fue clasificarlo en esta categoría.

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>¿Los efectos beneficiosos de iniciar tratamiento con esquemas basados en IPs son mayores que los perjudiciales en comparación con los esquemas basados en INNTR?</p>	<p>No <input type="checkbox"/>                      Probablemente no <input type="checkbox"/>                      Incierto <input type="checkbox"/>                      Probablemente si <input type="checkbox"/>                      Si <input type="checkbox"/>                      Variable <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>Efectos deseables y no deseables:                      No existe evidencia actual que soporte el potencial beneficio de iniciar tratamiento antirretroviral de primera línea con esquemas basados en IPs como LPV/r, aunque tampoco hay evidencia sobre que alguno de estos esquemas aumente los riesgos de desenlaces adversos. Es importante resaltar que no se tiene evidencia del impacto del inicio del tratamiento antirretroviral de primera línea con esquemas basados INNTR en comparación con los esquemas basados en IPs sobre desenlaces como calidad de vida, neurodesarrollo o resistencia.                      Esta afirmación se basa en los hallazgos que se describen a continuación: Los potenciales beneficios (efectos deseables) del tratamiento antirretroviral de primera línea en esquemas basados en IPs en combinación con los INNTR son los relacionados con una reducción en desenlaces como mortalidad, morbilidad asociada, falla terapéutica, falla virológica así como una mejoría en conteos de LT CD4 y una menor resistencia a la terapia. Sin embargo con base en los resultados presentados, estos no mostraron una diferencia significativa en el efecto sobre estos desenlaces considerados como críticos, en comparación con los esquemas basados en INNTR. Como efectos indeseables se podrían enumerar que con de los esquemas basados en IPs se tiene un mayor costo del tratamiento y una menor adherencia dadas las dificultades de su administración en comparación con los esquemas basados en INNTR.                      En los estudios evaluados no se han identificado riesgos importantes para los niños con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral de primera línea con esquemas basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) ni tampoco al comparar los esquemas basados en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) con esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina).                      De acuerdo con la evidencia presentada anteriormente, el tratamiento antirretroviral de primera línea con esquemas basados IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en comparación con los esquemas basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) o basado en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) en comparación con esquemas basados</p>	<p>El panel considera que es muy importante recibir el tratamiento comparado con no recibirlo.                      Se han descrito eventos adversos relacionados con los medicamentos que se están considerando por grupos: Hepatitis (Nevirapina), Lipodistrofia (Zidovudina), Hipertrigliceridemia (Lopinavir Ritonavir); entre otros.                      El Doctor Pto López cuenta con experiencia en estudios clínicos descriptivos referentes a complicaciones metabólicas de niños con tratamiento antirretroviral. La revisión de este estudio mostro ser un reporte de casos sobre</p>

Criterios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
Juicios	<p>en INNTR (Efavirenz o Nevirapina) no se relaciona con un beneficio en cuanto a reducción significativa de los desenlaces indeseables (mortalidad, morbilidad asociada [eventos categoría C], y presencia de eventos adversos en general) o aumento en los deseables (mayor adherencia). Consideraciones sobre los subgrupos:</p> <p>El tratamiento antirretroviral con esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en niños con infección con VIH entre 6 y 36 meses de edad con exposición previa a INNTR, mostró que la diferencia estimada de falla terapéutica fue mayor entre los niños de 6 a menos de 12 meses que en los niños de mayor o igual a 12 meses de edad (45.3% en el grupo de esquema basado en NVP y de 23.3% en el grupo de esquema basado en LPV/r vs 28.9% y 17.5% respectivamente), pero estas diferencias no fueron significativas y limitadas debido al pequeño tamaño de muestra en el estrato de mayor edad (41 niños 25%) y solamente 12 de esos 41 niños (7% del total de la muestra) tenían entre 24 y 36 meses de edad (21).</p> <p>El tratamiento antirretroviral con los esquemas de primera línea basados en INNTR como la Nevirapina (ZDV más 3TC más NVP) en comparación con los esquemas basados en IPs potenciados como el Lopinavir/Ritonavir (ZDV más 3TC más LPV/r) en niños con infección con VIH entre 2 y 36 meses de edad sin exposición previa a INNTR, mostró que los resultados para el desenlace primario, es decir falla virológica o discontinuación del tratamiento por cualquier razón incluyendo muerte a las 24 semanas fueron similares entre los diferentes estratos de edad (21.5 puntos porcentuales a través de ambos estratos de edad, 22.0 puntos porcentuales para niños menores de 12 meses y 21.3 puntos porcentuales para los niños mayores de 12 meses). Adicionalmente estos resultados ajustando por edad, sexo, severidad de la infección por VIH, la dosis de Nevirapina al ingreso al estudio, la documentación de la exposición a una sola dosis de Nevirapina y subtipo de VIH fueron similares a los resultados del análisis no ajustado. Solamente el nivel de ARN del VIH-1 fue un predictor significativo del desenlace primario después de ajustar por tratamiento (<math>p=0.03</math>). Las pruebas de interacción mostraron que no hay evidencia que las diferencias entre los grupos de tratamiento en este desenlace variaron entre los subgrupos (<math>p=0.31</math> para edad y <math>p=0.18</math> para la dosis de Nevirapina y <math>p \geq 0.10</math> para todos los demás subgrupos (17).</p>	<p>el cual no se puede establecer claramente el aumento de riesgo de eventos adversos asociados a uno y otro medicamento. De la misma forma es claro la necesidad de no incluir esquemas y medicamentos actualmentes ya no recomendados como Nelfinavir, IP no reforzado, DDI y D4T.</p> <p>La aprobación reciente por la FDA de Efavirenz (Tabletas dispersables) en menores de 3 años y mayores de 3 meses, se dejará para evaluación en las recomendaciones de una próxima guía dado que no se encuentra disponible en el mercado y tampoco hay evidencia suficiente sobre su uso en niños para tomar una decisión.</p> <p>Se debe diferenciar por edades los beneficios sobre los riesgos del tratamiento antirretroviral</p> <p>Se propone la siguiente clasificación por edades:</p> <p>GRUPOS DE EDAD</p> <p>Mayores de 14 días a menores de 3 años de edad.</p> <p>Mayores de 3 años y menores de 13 años de edad.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿Los recursos requeridos son pequeños? UTILIZACIÓN DE RECURSOS	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	<p>Valores y preferencias:                      Se realizó una búsqueda en MEDLINE con los términos MESH "patient preferences" and (AIDS or Anti-HIV agents). Que arrojó 23 estudios, se seleccionaron 6 y 7 más por referencias relacionadas. Sólo dos ESTUDIOS cumplieron con el criterio de ser realizados para identificar las preferencias y valores del paciente, sobre el tipo del tratamiento recibido y sus efectos colaterales o eventos adversos, solo uno de ellos realizado en familiares de niños con VIH/Sida (24) que descartamos por ser relacionado más con adherencia que preferencias.                      Como evidencia indirecta de este aspecto se tomó un estudio realizado en adultos (25) en el cual se utilizó la metodología de grupos focales en 30 pacientes con infección por VIH y se realizaron encuestas en 31 pacientes adicionales, para conocer sus preferencias en cuanto a tratamientos antirretrovirales. Este estudio mostró que la mayoría de los pacientes prefieren tener que tolerar eventos adversos y otros inconvenientes relacionados con el tratamiento a favor de recibir una terapia potente.</p>	"[Consideraciones adicionales]" El panel plantea que el valor del inhibidor de proteasa es mayor que la Nevirapina en estudios evaluados en mujeres embarazadas, sin embargo probablemente el costo beneficio sea mayor para los esquemas planteados teniendo en cuenta factores como resistencia, adherencia etc. Esta pregunta y la siguiente hacen parte de la evaluación económica que se está realizando en esta guía para el país.

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿El incremento en el costo es pequeño en relación con los beneficios netos?	Las aumenta <input type="checkbox"/> Probablemente las aumenta <input type="checkbox"/> Incierto <input checked="" type="checkbox"/> Probablemente no las aumenta <input type="checkbox"/> No las aumenta <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	[Evidencia] Se considera que la evidencia en este punto propondrá de la Evaluación económica que se está realizando como parte de esta guía.	"[Consideraciones adicionales]" Es claro que el inicio de tratamientos de primera línea basados en IPs como LPV/r a todos los pacientes menores de 13 años de edad con diagnóstico de infección por VIH aumentará los costos de tratamiento. Sin embargo, se podría pensar que este aumento en los costos podría resultar en un impacto importante en desenlaces críticos como la falla terapéutica y falla virológicas, lo cual podría finalmente verse reflejado en una disminución de costos a largo plazo asociado a mejores desenlaces en salud, debido a que no hay diferencias en los desenlaces de interés. Se prevé que los costes no van a ser mayores respecto a los beneficios del tratamiento antirretroviral. No se encontró evidencia en la literatura respecto a información relacionada con diferencias entre Nevirapina, Efavirenz y Lopinavir/Ritonavir y para el paciente como individuo no le interesan los costos sino mejorar la calidad de vida y disminuir morbilidad y mortalidad

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿Cuál sería el impacto en las inequidades en salud?	Las aumenta <input type="checkbox"/> Probablemente las aumenta <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente no las aumenta <input checked="" type="checkbox"/> No las aumenta <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	[Evidencial]	"[Consideraciones adicionales]" Se considera importante que de acuerdo con la recomendación final se garantice el acceso a la terapia tratamiento antirretroviral seleccionada como primera línea de manejo a toda la población infantil en todo el territorio nacional de manera oportuna y continua. Además es fundamental que no sólo se garantice el suministro de la terapia tratamiento antirretroviral sino la existencia de mecanismos para el seguimiento de los pacientes y poder evaluar los desenlaces en salud, así como la adherencia y tolerabilidad a los mismos. Al analizar el porcentaje de TMI del VIH para el 2011 por entidad territorial, se observan diferencias importantes en este indicador. Las entidades territoriales con mayor proporción de TMI son Casanare con el 20%, Huila 16.7%, Tolima 14.3%, Atlántico 12%, seguidas por Quindío con 10.5%, Bolívar 8.3% y Santa Marta 8%. Las entidades territoriales que se encuentran por debajo del promedio nacional son Meta, Antioquia y Cesar; cabe resaltar que Boyacá y San Andrés no presentaron casos de TMI.(18); sin embargo el porcentaje total de gestantes tamizadas ha aumentado de 31% en 2008 a 69% para 2011. Con estos datos el panel considera que existe evidencia de inequidad al menos en el acceso a la estrategia de prevención de la infección materno infantil. De igual forma el panel plantea que por orientación sexual y por genero también tendríamos inequidad. COMENTARIOS DEL PANEL REUNION DEL 9/10/13 (Experto inequidades en salud) Útil como información adicional tomar los

EQUIDAD

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
<p>¿La opción es aceptable para los agentes implicados?</p> <p>ACEPTABILIDAD</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no <input type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente si <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Si <input type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>[Evidencia]</p>	<p>datos que se tiene por las diferencias que hay por sexo, edad, ingresos económicos y zona geográfica.</p> <p>Impactos en la adherencia según lo anterior más empleo de la madre y red de apoyo.</p> <p>De entrada en el país hay una inequidad en relación con el manejo del VIH</p>
<p>¿La implementación de la opción es factible?</p> <p>FACTIBILIDAD</p>	<p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente no <input type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Probablemente si <input type="checkbox"/></p> <p>Si <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Variable <input type="checkbox"/></p>	<p>[Evidencia]</p> <p>De acuerdo con el informe de la OPS sobre el tratamiento antirretroviral en Latinoamérica y el Caribe (11), Colombia presenta entre un 0% y 5% de dependencia de financiamiento externo para el tratamiento antirretroviral, por lo que se considera que al ser independiente estaría en la capacidad de implementar la opción que se considere mejor con base en la evidencia y sea parte de la recomendación de la guía. De acuerdo con la actualización de medicamentos incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (Resolución 5521 de 2013 del Ministerio de Salud y Protección Social) se encuentran incluidos los medicamentos para cualquiera de las dos estrategias, ya que tanto INNTR como la Nevirapina y Efavirenz o IP como el Lopinavir/Ritonavir son medicamentos POS.</p>	<p>"[Consideraciones adicionales]"</p> <p>Los pacientes que hacen parte del panel refieren que respecto a medicamentos en dosis fijas combinadas o dosis separadas preferiría el menor número de tabletas a tomar y la madre del niño prefiriere el uso de la Lopinavir/Ritonavir. Refiere que su hijo de 6 años de edad la acepta completamente.</p> <p>"[Consideraciones adicionales]"</p> <p>De acuerdo con la guía de la Organización Mundial de la Salud 2013 (4) se considera que suministrar un esquema basado en LPV/r a los lactantes y niños menores de 3 años de edad en escenarios con recursos limitados puede ser difícil y generar un reto. La formulación actual tiene unos requerimientos especiales hasta el momento de la dispensación. Además tiene un sabor desagradable, lo que implicaría un riesgo de menor adherencia. No hay evidencia del riesgo de complicaciones metabólicas con su uso a largo plazo en niños que lo inician a una edad temprana, adicionalmente es un medicamento costoso y su administración con tratamientos para la tuberculosis es compleja. Es por esto que se han propuesto esquemas alternativos como iniciar tratamiento con esquemas basados en LPV/r y luego sustituirlos por un INNTR como NVP o EFV.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
			Esta guía además sugiere que en los escenarios en los cuales ninguno de estos esquemas es factible, un esquema basado en NVP es una alternativa efectiva, especialmente dada su disponibilidad en combinaciones de dosis fijas. A pesar que el EFV no ha sido usado en estos grupos de edad, la FDA aprobó el uso de este medicamento para las niñas y niños de 3 meses a 3 años que pesen más de 3.5kg.
Balance de las consecuencias	<p>Las consecuencias indeseables superan claramente a las consecuencias deseables</p> <input type="checkbox"/>	<p>Las consecuencias indeseables probablemente superan a las consecuencias deseables</p> <input type="checkbox"/>	<p>Las consecuencias deseables probablemente superan a las consecuencias indeseables</p> <input type="checkbox"/>
	<p>Las consecuencias indeseables superan claramente a las consecuencias deseables</p> <input type="checkbox"/>	<p>El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es incierto o están muy equilibrados</p> <input checked="" type="checkbox"/>	<p>Las consecuencias deseables probablemente superan a las consecuencias indeseables</p> <input type="checkbox"/>
Recomendación	<p>Recomendamos en contra de la opción</p> <input type="checkbox"/>	<p>Sugerimos no considerar la opción</p> <input type="checkbox"/>	<p>Recomendamos a favor de la opción</p> <input type="checkbox"/>
	<p>Recomendamos en contra de la opción</p> <input type="checkbox"/>	<p>Sugerimos no considerar la opción</p> <input checked="" type="checkbox"/>	<p>Recomendamos a favor de la opción</p> <input type="checkbox"/>
Recomendación	<p>Se sugiere en las niñas y niños con infección por VIH/Sida menores de 13 años de edad iniciar el tratamiento antirretroviral con los siguientes esquemas de acuerdo a su edad:</p> <p>Niñas y niños mayores de 14 días y menores de 3 años: se sugiere un régimen basado en Lopinavir/Ritonavir en combinación con dos INTR: Lamivudina en combinación con Zidovudina o Abacavir. En relación a la prueba del HLA-B 5701, dada su baja prevalencia en Latinoamérica (menor 4%), debe solicitarse solo en aquellos pacientes que presenten síntomas sugestivos de reacción de hipersensibilidad para confirmar la asociación.</p> <p>Niñas y niños de 3 años y menores de 13 años: se sugiere un régimen basado en un INNTR como Efavirenz y como alternativa Nevirapina en combinación con dos INTRs: Lamivudina en combinación con Zidovudina o Abacavir. En relación a la prueba HLA-B 5701, dada su baja prevalencia en Latinoamérica (menor 4%), debe solicitarse solo en aquellos pacientes que presenten síntomas sugestivos de reacción de hipersensibilidad para confirmar la asociación.</p>		

<p>Consideraciones para la implementación</p>	<p>Se requiere garantizar la disponibilidad del esquema recomendado en todo el territorio nacional para todas las niñas y niños menores de 13 años de edad con VIH/Sida. Los dos esquemas comparados incluyen medicamentos antirretrovirales que se encuentran incluidos en el POS.</p>
<p>Monitorización y evaluación</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [Monitorización y evaluación]</li> <li>• Se requiere sistemas de vigilancia a nivel nacional que permitan evaluar tanto la efectividad de las intervenciones, como sus efectos adversos. Adicionalmente es fundamental contar con sistemas que permitan evaluar el cumplimiento y adherencia de los pacientes a los medicamentos.</li> </ul>
<p>Prioridades para la investigación</p>	<p>[Prioridades para la investigación]</p>
<p>Prioridades para la investigación</p>	<p>[Prioridades para la investigación]                  Evaluar los beneficios del inicio de tratamiento antirretroviral desde el momento de diagnóstico vs inicio basado en conteo de LT CD4 y estadio clínico, en las niñas y niños de 1 a 5 años de edad.                  Evaluar los beneficios del inicio de tratamiento antirretroviral en niñas y niños mayores de 5 años de edad con conteo de linfocitos entre 350 ml y 500/ml</p>

Tabla 1. Esquemas basados en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) comparado con esquemas basados en INNTR (Nevirapina) para tratamiento de primera línea en niñas y niños en Colombia menores de 13 años de edad con VIH/Sida

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Esquemas basados en INNTR (Nevirapina)	Corresponding risk Esquemas basados en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r)				
Mortalidad						
Número de muertes durante el seguimiento	27 per 1000	61 per 1000 (24 to 146)	RR 2.27 (0.88 to 5.41)	451 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ low 2,3,4	
Follow-up: mean 24 weeks <sup>1</sup>						
Crecimiento y desarrollo						
Cambio en Puntaje Z de peso para la edad en el tiempo de seguimiento	Puntaje Z de peso	0.37 higher (0.08 to 0.65 higher)		309 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate 2,3	
Follow-up: mean 48 weeks <sup>1</sup>						

Patient or population: niñas y niños con VIH/Sida entre 2 y 36 meses de edad.

Intervention: esquemas basados en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r)

Comparison: esquemas basados en INNTR (Nevirapina)

<p>Crecimiento y desarrollo Cambio en Puntaje Z de talla para la edad en el tiempo de seguimiento Follow-up: mean 48 weeks<sup>1</sup></p>	<p>Puntaje Z de talla</p>	<p>0.23 higher (0.04 to 0.42 higher)</p>	<p>Not estimable</p>	<p>323 (2 studies)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ low2,3,5</p>
<p>Morbilidad asociada - notmeasured</p>			<p>Not estimable</p>	<p>-</p>	
<p>Adherencia al tratamiento Reporte del cuidador Follow-up: mean 24 weeks</p>			<p>Not estimable</p>	<p>0 (1 study)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ very low2,3,6</p>
<p>Eventos adversos un nuevo resultado anormal en pruebas de laboratorio grado 3 o mayor o toxicidad grado 3 o 4 definida por protocolo Follow-up: mean 48 weeks</p>	<p>302 per 1000</p>	<p>362 per 1000 (281 to 471)</p>	<p>RR 1.20 (0.93 to 1.56)</p>	<p>451 (2 studies)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ low2,3,4</p>
<p>Falla virológica definida como la confirmación de niveles plasmáticos de menos de 1 log 10 copias/ml por debajo del nivel de entrada al estudio a las doce a 24 semanas después del inicio de tratamiento o la confirmación de niveles plasmáticos de ARN VIH de más de 400 copias/ml Follow-up: mean 24 weeks</p>			<p>Not estimable</p>	<p>0 (2 studies)</p>	

<p>Impacto sobre el % de LT CD4 Cambio en el porcentaje de LT CD4 con relación a la línea de base Follow-up: mean 24 weeks</p>		<p>1.56 higher (0.29 lower to 3.41 higher)</p>	<p>Not estimable</p>	<p>308 (2 studies)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ low2,4</p>
<p>Eventos adversos - notmeasured</p> <p>*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95 % confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95 % CI). CI:Confidenceinterval; RR:Risk ratio; HR:Hazard ratio;</p>					
<p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p>High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <p>Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</p> <p>Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.</p> <p>Very low quality: We are very uncertain about the estimate.</p>					
<p>1 Uno de los estudio tenía planeado un seguimiento de 48 semanas, sin embargo, debido a recomendación del comité de datos y seguridad se terminó tempranamente cuando los desenlaces habían sido alcanzados por todos los participantes a la semana 24.</p> <p>2 No específica método de aleatorización, ni tipo de asignación de terapias, no describe enmascaramiento (a pesar de desenlaces poco afectados por enmascaramiento) Los estudios fueron terminados tempranamente de acuerdo a recomendaciones del comité de seguridad y datos por beneficio en uno de los brazos de estudio.</p> <p>3 Se considera evidencia parcialmente indirecta por no incluir niños mayores a 3 años</p> <p>4 La estimación del efecto carece de precisión. IC 95% amplio e impreciso</p> <p>5 Se observa algo de heterogeneidad entre los resultados de estudios.</p> <p>6 No evaluable, no información para cálculos pertinentes</p>					

Tabla 2. Esquemas basados en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir) comparado con esquemas basados en INNTR(Efavirenz o Nevirapina) para tratamiento de primera línea en niñas y niños en Colombia menores de 13 años de edad con VIH/Sida

Patientorpopulation: todos los niños en Colombia menores de 13 años de edad con VIH/Sida

Intervencion: esquemas basados en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir)

Comparacion: esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina)

Outcomes	Illustrativecomparativerisks* (95 % CI)		Relative effect (95 % CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumedrisk Esquemas basados en INNTR(Efavirenz o Nevirapina)	Correspondingrisk Esquemas basados en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir)				
Mortalidad - notmeasured	Seecomment		Not estimable			
Crecimiento y desarrollo Cambio en Puntaje Z de peso para la edad en el tiempo de seguimiento Follow-up: median 4 years	Puntaje Z de peso	0.24 higher (0 to 0 higher)		263 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low1,2	
Crecimiento y desarrollo Cambio en Puntaje Z de talla para la edad en el tiempo de seguimiento Follow-up: median 4 years	Puntaje Z de talla	0.03 higher (0 to 0 higher)		263 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate1	

Morbilidad asociada							
Número de niños que experimentan un nuevo evento categoría C del CDC Follow-up: median 4 years	51 per 1000	26 per 1000 (7 to 101)	RR 0.51 (0.13 to 1.99)	234 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low1,2		
Adherencia al tratamiento - notmeasured	Seecomment		Not estimable	-			
Eventos adversos							
Número de niños con eventos adversos grado 3 o 4 Follow-up: median 4 years	214 per 1000	242 per 1000 (156 to 378)	RR 1.13 (0.73 to 1.77)	263 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low1,2		
Eventos adversos							
Número de niños con eventos adversos serios Follow-up: median 4 years	176 per 1000	190 per 1000 (114 to 316)	RR 1.08 (0.65 to 1.8)	263 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low1,2		
Falla virológica - notmeasured	Seecomment		Not estimable	-			
Impacto sobre el % de LT CD4							
Cambio en el porcentaje de LT CD4 con relación a la línea de base Follow-up: median 4 years		1.5 higher (0.7 lower to 3.7 higher)		234 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ low1,2		
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95 % confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95 % CI).							
CI:Confidenceinterval; RR:Risk ratio;							

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1 No describe método de aleatorización, ni define tipo de asignación de terapias, y fue un estudio abierto

2 La estimación del efecto carece de precisión. IC 95% amplio e impreciso

## Referencias

1. World Health Organization. Paediatric HIV Surveillance Among Infants and Children Less Than 18 Years of Age. [2013] - PubMed - NCBI [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1. Paediatric+HIV+surveillance+among+infants+and+children+less+than+18+years+of+age+WHO+2013+UNAIDS>
2. Ministerio de Protección Social. Informe mundial de avances en la lucha contra el Sida. Colombia 2012. Informe UNGASS - 2012 Seguimiento de la Declaración de compromiso sobre el VIH/Sida [Internet]. 2012. Available from: [http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries/ce\\_CO\\_Narrative\\_Report\[1\].pdf](http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report[1].pdf)
3. Welch S, Sharland M, Lyall EGH, Tudor-Williams G, Niehues T, Wintergerst U, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med.* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Oct 27];10(10):591-613. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878352>
4. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV Infection. [Internet]. Geneva; 2013. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
5. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la Infección por VIH/Sida y sus comorbilidades asociadas [Internet]. 2012. Available from: [http://aidstar-one.com/sites/default/files/Argentina\\_2012\\_tagged.pdf](http://aidstar-one.com/sites/default/files/Argentina_2012_tagged.pdf)
6. Organización Mundial de la Salud. Directrices unificadas sobre el uso de medicamentos antirretrovíricos para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH [Internet]. World Health Organization; 2013. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/short\\_summary/es/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/short_summary/es/index.html)
7. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. [Internet]. 2012. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
8. Panel de expertos del Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica (CEVIHP) Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y Secretaria del Plan nacional del Sida. Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por VIH [Internet]. 2012. Available from: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_0.pdf)

9. Ministerio de Salud (Santiago de Chile). GUÍA CLÍNICA SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA VIH/Sida. [Internet]. 2010. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/chile\\_art.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/chile_art.pdf)
10. Handforth J, Sharland M. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatr. Drugs* [Internet]. 2004 Jan [cited 2013 Aug 23];6(3):147–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170362>
11. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe [Internet]. Washington. D.C.; 2012. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=docview&gid=17504&Itemid=&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=docview&gid=17504&Itemid=&lang=es)
12. Cordova G. ATENCION DE LA INFECCION POR VIH / SIDA EN EL SISTEMA GENERAL DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD EN COLOMBIA [Internet]. Available from: [http://especiales.universia.net.co/dmdocuments/atencion\\_Sida.pdf](http://especiales.universia.net.co/dmdocuments/atencion_Sida.pdf)
13. Ministerio de Protección Social. GUÍA PARA EL MANEJO DE VIH/Sida BASADA EN LA EVIDENCIA COLOMBIA [Internet]. 2005. Available from: [http://www.minsalud.gov.co/Documentos\\_y\\_Publicaciones/GUIA\\_PARA\\_EL\\_MANEJO\\_DE\\_VIH\\_SIDA.pdf](http://www.minsalud.gov.co/Documentos_y_Publicaciones/GUIA_PARA_EL_MANEJO_DE_VIH_SIDA.pdf)
14. Arrivé E, Newell M-L, Ekouevi DK, Chaix M-L, Thiebaut R, Masquelier B, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent madre-hijo transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* [Internet]. 2007 Oct [cited 2013 Sep 11];36(5):1009–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533166>
15. Camacho-Gonzalez AF, Ross AC, Chakraborty R. The clinical care of the HIV-1-infected infant. *Clin. Perinatol.* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Sep 3];37(4):873–85, xi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078456>
16. Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, et al. First-line antirretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect. Dis.* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Aug 12];11(4):273–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3111069&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus Ritonavir-boosted Lopinavir for HIV-infected children. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2012 Jun 21 [cited 2013 Sep 3];366(25):2380–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3443859&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

18. Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección de Promoción y Prevención, Estrategia para la Eliminación de la Transmisión Materno Infantil (TMI) del VIH y de la Sífilis Congénita, Caicedo S. Medición del porcentaje de TMI del VIH. Colombia 2011. 2014.
19. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane database Syst. Rev.* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Aug 12];(8):CD008651. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687097>
20. Penazzato M, Prendergast A, Tierney J, Cotton M, Gibb D. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 2 years of age. *Cochrane database Syst. Rev.* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Aug 9];7:CD004772. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786492>
21. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2010 Oct 14 [cited 2013 Sep 4];363(16):1510–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3021781&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
22. Krogstad P, Lee S, Johnson G, Stanley K, McNamara J, Moye J, et al. Nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, Nelfinavir, or Ritonavir for pretreated children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin. Infect. Dis.* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2013 Sep 4];34(7):991–1001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880966>
23. Palumbo P, Violari A, Lindsey J, Hughes M, Jean-Philippe P, Mofenson L, et al. NVPvs LPV/r-based ART among HIV+ Infants in Resource-limited Settings: The IMPAACT P1060 Trial. 18th Conf. Retroviruses Opportunistic Infect. 2011;Paper 129L.
24. Azmeraw D, Wasie B. Factors associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among children in two referral hospitals, northwest Ethiopia. *Ethiop. Med. J.* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Aug 26];50(2):115–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22924280>
25. Miller LG, Huffman HB, Weidmer BA, Hays RD. Patient preferences regarding antiretroviral therapy. *Int. J. STD AIDS* [Internet]. 2002 Sep [cited 2013 Aug 26];13(9):593–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230922>

## Calificaciones de la certidumbre respecto a la evidencia (GRADE)\*\*

Calificación	Definiciones	Implicaciones
⊕⊕⊕⊕ Alta	La investigación provee un muy buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy baja.	La evidencia es una excelente base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que no se requiera evaluación de impacto ni monitoreo del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕⊕○ Moderada	La investigación provee un buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es moderada.	La evidencia es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se requiera monitoreo del impacto y podría justificarse una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕○○ Baja	La investigación provee alguna indicación del efecto probable; sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es alta.	La evidencia provee alguna base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕○○○ Muy baja	La investigación no provee una indicación confiable sobre el efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy alta.	La evidencia no es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es altamente probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
*Sustancialmente diferente = una diferencia tal que podría tener efectos en la decisión tomada.		
**The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group comenzó en el año 2000 como una colaboración informal de personas con interés en hacer frente a las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en el cuidado de la salud. El grupo de trabajo ha desarrollado un enfoque común, sensible y transparente para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Muchas organizaciones internacionales, han contribuido en el desarrollo del enfoque y han comenzado a utilizarlo.		

Anexo 18. Documentos de soporte recomendación 7. Esquema de terapia antirretroviral de segunda línea en casos de falla terapéutica

Anexo 18.1. Tablas de evidencia

#	Referencia	Tipo de estudio	Calidad Metodológica	Comentarios Método	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención	Comparación	Tiempo de seguimiento	Resultados	Tamaño del efecto (Desenlaces)
1	Zaconi 2012	Cohortes	ACEPTABLE +	Retrospectivo, pocos pacientes expuestos a PI, solo 2 opciones de intervención	80	Pacientes menores de 18 años de edad centro único de Sur África, que reciben esquemas antirretrovirales de 1a línea y son cambiados por falla virológica.	Cambio de régimen basado en terapia previa (n39)	Cambio de régimen basado en estudio de resistencia (n41)	6 meses	Supresión viral en estudiados para resistencia 61 %, sin estudios de resistencia 79 % p=0.11	Ajuste multivariado OR para Estudio de resistencias 2.17 IC95 % [0.63–7.62]

## Anexo 18.2. Marco de “Evidencia a recomendaciones” EtR y tablas GRADE

<p>PREGUNTA: ¿Cuál debe ser el esquema de tratamiento antirretroviral de segunda línea en niñas y niños menores de 13 años de edad con diagnóstico de VIH/Sida que presentan una falla virológica?</p>	
<p>Problema: tratamiento antirretroviral de segunda línea en pacientes con falla virológica</p>	<p>Antecedentes: El fracaso en el control de la infección por VIH comprende una alteración importante en la regulación de la replicación viral, el sostenimiento inmunológico y el compromiso en la calidad de vida con el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad del paciente. Las definiciones y conceptos asociados a los tipos de fallas son tomados de las Guía Española y de DHHS de EEUU (11,12). La falla terapéutica representa así, una respuesta inadecuada al tratamiento antirretroviral bajo criterios virológicos, inmunológicos y clínicos(11). Es necesario definir cuáles son los criterios necesarios para definir los tipos de falla y así determinar las acciones a tomar. Si los parámetros de laboratorio hacen sospechar una falta de respuesta al tratamiento, estos deben ser confirmados antes de considerar una pérdida de la eficacia del tratamiento antirretroviral. La falla virológica se define como una respuesta inicial incompleta al tratamiento antirretroviral o la reaparición de la carga viral después de estar bajo supresión (12). La supresión virológica es el reflejo del éxito del tratamiento antirretroviral, caracterizándose por la medición de ARN viral por debajo de los límites de detección utilizados. Siendo este último concepto importante para definir la respuesta inicial incompleta y el rebote viral. La respuesta inicial incompleta está descrita en niños según la detección del virus cuantitativamente en función del tiempo de exposición a el tratamiento antirretroviral, iniciando con la disminución de menos de 1 logaritmo 10 de ARN del VIH en plasma después de 8 a 12 semanas de inicio de un esquema terapéutico o más de 200 copias/ml después de 6 meses de tratamiento antirretroviral o una carga viral detectable superior a los límites ultrasensibles después de 12 meses en tratamiento (12). El rebote viral se define como la detección repetida de ARN de VIH después de encontrarse en estado de supresión virológica. Estas situaciones son distintas a los denominados blips que son elevaciones transitorias de la carga viral por lo general menores de 1.000 copias/ml con un posterior descenso y continuidad en la supresión virológica. Esta es una situación frecuente y normal y se considera que no representa una falla virológica (12). La falla inmunológica se define bajo dos situaciones como la respuesta inmunológica incompleta al tratamiento antirretroviral o una disminución en la cantidad de LT CD4 durante el mismo. Es de tener en cuenta que estos parámetros de comparación deben ser</p>
<p>Opción: esquemas antirretrovirales guiados por genotipificación</p>	
<p>Comparación: esquemas de tratamiento estándar de segunda línea según tratamiento antirretroviral previo u otros esquemas.</p>	
<p>Escenario: Atención primaria</p>	
<p>Perspectiva: Sistema de salud</p>	

realizados con las muestras tomadas entre el inicio del esquema en evaluación y el seguimiento a los 6 meses de la terapia e igualmente las variaciones en los valores normales según la edad y el parámetro porcentual para los menores de 5 años de edad (11). La respuesta inmunológica incompleta se define como un aumento menor o igual al 5% de los LT CD4 basales en niños menores de 5 años de edad o un incremento no mayor o igual a 50 linfocitos T CD4 células/mm<sup>3</sup> en mayores de 5 años de edad, ambos grupos de edad partiendo de inmunosupresión severa. El deterioro inmunológico es la segunda opción de falla inmunológica en la cual ocurre una caída de 5 puntos porcentuales de los linfocitos T CD4 con respecto a su valor inicial en niños de cualquier edad o la caída del valor absoluto de estas células por debajo del valor inicial en niños mayores de 5 años de edad. La falla clínica se define como la aparición de una nueva infección oportunista y/o la evidencia clínica de progresión de la enfermedad durante el tratamiento antirretroviral. Esta situación representa una situación de evaluación urgente y debe ser interpretada en el contexto inmunoviológico del paciente. Son sugestivas de falla clínica las siguientes condiciones: 1) Deterioro progresivo del neurodesarrollo, demostrado en mediciones sucesivas de alteración en el crecimiento cerebral, deterioro cognitivo y la presencia de signos de alteración motora. 2) Alteración en el crecimiento, descrita como la reducción sostenida de la velocidad de crecimiento en paciente con adecuado soporte nutricional y otros factores descartados. 3) Infecciones graves o recurrentes como recurrencia o persistencia de condiciones definitivas de Sida u otras infecciones serias. Se comprende así que las resistencias al tratamiento antirretroviral se desarrollan en el niño que toma tratamiento antirretroviral en el escenario de una inadecuada supresión viral. Otra opción son las resistencias transmitidas, ya que algunos niños con infección materno infantil han sido expuestos a antirretrovirales durante su parto y esto afectaría la eficacia de regímenes compuestos por inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa especialmente. En el abordaje del paciente pediátrico en falla terapéutica es necesario descartar los problemas de adherencia a el tratamiento antirretroviral como primera causa debido a que la adherencia en la niñez no es constante, cambia según la edad y con los eventos propios de sus vidas como la pubertad o la revelación del diagnóstico (13) Ver Anexo de Psicología. Otras condiciones a evaluar son la intolerancia a los medicamentos, los aspectos farmacocinéticos y la identificación de resistencias al tratamiento antirretroviral cuando se sospecha (12). Una vez abordadas la(s) causa(s) de la falla terapéutica, se deben alcanzar nuevamente los objetivos del tratamiento

antirretroviral, entendiéndose la supresión virológica sostenida, recuperación inmunológica, mejoramiento de su condición clínica y desarrollo integral con calidad de vida. Se realiza entonces la búsqueda de evidencia a favor de inicio de terapia empírica de segunda línea o en hacer uso de genotipificación en la primera falla para construir un esquema de segunda línea. Se debe de tener en cuenta que las acciones a tomar estarán a favor del beneficio del paciente y en el uso racional del tratamiento antirretroviral desde la infancia para un futuro paciente adulto. Los costos actuales de las pruebas podrían por su oferta masiva representar a futuro un menor gasto derivado en parte al menor número de complicaciones asociadas a la progresión de la enfermedad y al ahorro de esquemas más complejos de rescate terapéutico.

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
PROBLEMA ¿El problema es prioritario?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	<p>Los esquemas combinados de antirretrovirales son capaces de inhibir de forma significativa la replicación viral, sin embargo se sabe que a nivel mundial en promedio un 26% de los niños en tratamiento de primera línea antirretroviral harán una falla virológica y de ellos el 90% tendrán una mutación de resistencia (1). También se sabe que la clase de mutación del virus depende de forma directa de la terapia previa a la que fue expuesto el niño antes de la falla. Además los diferentes grupos de antirretrovirales producen diferentes porcentajes y tipos de mutaciones(1).</p> <p>Un estudio realizado en Colombia sobre 650 muestras provenientes de 14 ciudades del país entre el año 2000 y 2007, sin determinación de sexo o edad, encontró que el 82,1% fue resistente al menos a uno de los antirretrovirales evaluados, 75,7% a 2 o más medicamentos, 52,1%, a 5 o más, y 1,8% resistente a todos los 15 fármacos evaluados (2).</p> <p>El estudio más recientemente publicado sobre resistencia a tratamiento antirretroviral en Colombia, estudió 170 pacientes adultos con VIH, mayores de 18 años de edad, de ambos sexos de la ciudad de Cali en régimen combinado de inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa (INNT) con inhibidores nucleosídicos de transcriptasa reversa INTR. Este estudio encontró una resistencia temprana (ante el primer fracaso virológico documentado) de 78 % para el régimen basado en INNT (3).</p> <p>Aunque no hay esta información para las tratamientos antirretroviral en niños colombianos directamente, dada la prevalencia de resistencia en los casos de falla terapéutica, se considera prioritario establecer cuál es el esquema ideal de segunda línea de tratamiento antirretroviral en casos de falla virológica con el objetivo de reducir el riesgo de resistencia y fallas subsecuentes.</p>	
BALANCE BENEFICIO RIESGO ¿Cuál es la certidumbre global en la evidencia?	No hay estudios <input type="checkbox"/> Muy baja <input checked="" type="checkbox"/> Baja <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/>	<p>Luego de completar la búsqueda sistemática de literatura, y de forma exhaustiva refinar los criterios de búsqueda y revisar las referencias relacionadas, se identificaron únicamente dos estudios sobre el tema de esta pregunta, una RSL(4) y un estudio de cohortes (5). No se encontraron reportes de estudios que comparen esquemas antirretrovirales en pacientes menores de 13 años de edad en tratamiento por infección por VIH/Sida con falla virológica luego de primer esquema terapéutico para los desenlaces de interés.</p> <p>Después de la lectura en texto completo, la RSL (4) fue excluida como evidencia para esta pregunta ya que tuvo como objetivo evaluar el impacto de</p>	<p>La guía OMS 2013(6), aborda la pregunta sobre esquemas de tratamiento de segunda línea en caso de falla virológica, pero no incluye la genotipificación como determinante del esquema, en sus recomendaciones. Esta guía recomienda los cambios basados en el régimen inicial: si el tratamiento antirretroviral inicial incluye un inhibidor de proteasa, recomiendan, para menores de 3 años de edad, no hacer ningún cambio y para niños de 3</p>

Criterios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
Juicios	<p>las más recientes recomendaciones de tratamiento de primera y segunda línea dadas por la OMS en 2010 y no cumplió con los criterios metodológicos requeridos (calificada de baja calidad por SING-AMSTAR).</p> <p>El estudio de cohortes (5), tuvo como objetivo evaluar la respuesta a el tratamiento antirretroviral de segunda línea comparando tratamiento antirretroviral basado en INNTR con el tratamiento antirretroviral de segunda línea basado en IP. El estudio fue realizado en pacientes menores de 18 años de edad en una clínica de KwaZulu-Natal en Sur África, calificado como de calidad metodológica ACCEPTABLE (Chequeo SIGN). Se trata de una Cohorte retrospectiva de 880 niños (menor de &lt;18 años de edad) a quienes se les había realizado un cambio de esquema terapéutico a 2a línea por falla virológica. La falla terapéutica fue definida como: mayor de &gt;1.000 copias/ml en 2 muestras consecutivas separadas 3 meses, al menos 6 meses luego de inicio de tratamiento de primera línea. De acuerdo con los esquemas de tratamiento locales, los niños &lt;3 años de edad recibieron como tto. de primera línea el basado en Pi: Lopinavir/Ritonavir, Estavudina, y Lamivudina y los mayores de 3 años recibieron tto basado en INNTR: Efavirenz, Estavudina, y Lamivudina. Los niños que cumplieron criterios de falla, recibieron segunda línea estándar así: los que recibían esquema basado en PI pasaron a Zidovudina, Didanosina y Efavirenz y los que recibían esquema basado en INNTR pasaron a Zidovudina, Didanosina y Lopinavir/Ritonavir. El desenlace medido fue supresión virológica a 6 meses de tratamiento después de cambio a segunda línea.</p> <p>A una submuestra de esta cohorte, (41 niños que fallaron a primera línea entre 2005 y 2006) le realizaron pruebas de genotipificación para guiar la segunda línea de tratamiento (no estándar). La tasa de supresión virológica a los 6 meses fue similar en los grupos que tuvieron prueba de genotipificación y los que no (supresión viral en el grupo estudiado con genotipificación 61%, y del 79% para el grupo sin estudios de resistencia (p=0.11). En los análisis multivariados realizados para evaluar la edad, el sexo, pruebas de resistencia (genotipo) y régimen de primera línea recibido como predictores de supresión viral, se encontró que la genotipificación no se asoció en forma significativa a la supresión viral a los 6 meses (OR ajustado= 2.17 IC 95% [0.63–7.62]) (5).</p> <p>De acuerdo el perfil GRADE, la calidad de esta evidencia es MUY BAJA para los desenlaces definidos como críticos por el grupo desarrollador de la guía</p>	<p>hasta 10 años de edad cambiar a un régimen con Efavirenz. Si el tratamiento antirretroviral de primera línea es basado en INNTR, recomiendan el uso de Lopinavir/ritonavir en todos los menores de 10 años de edad. Para mayores de 10 años de edad la guía de la OMS recomienda las recomendaciones de adultos.</p> <p>Es importante destacar que los desarrolladores de la guía describen que la evidencia para esta pregunta tanto en adultos como en niños es de muy baja calidad.</p> <p>La guía de USA 2012 (7) recomienda hacer pruebas de genotipificación para evaluar resistencia y con base en estos resultados escoger la terapia apropiada, pero no asocian evidencia que sustente esta recomendación, la cual puede ser basada en el consenso de expertos y en la proyección del supuesto de reducción de resistencia a los AR.</p> <p>Es de resaltar en este punto que no hay consenso a través de las diferentes recomendaciones acerca de los puntos de corte de conteos de LT CD4 para la definición de falla virológica. La RSL de Sigaloff 2013 sobre resistencia a el tratamiento antirretroviral, muestra gran variabilidad a través de los estudios en el número de copias virales en los recuentos de ARN viral (1).</p> <p>Para el año 2010, Colombia notificó 23.445 pacientes en tratamiento antirretroviral. No se dispone de información sobre el número de niños entre esos pacientes. Se desconoce el número de pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral en el 2010. El incremento neto de pacientes del 2009 al 2010 fue de 7.143. Aún no se dispone de información</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿Los recursos requeridos son pequeños?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	<p>de esta pregunta, principalmente porque los resultados del único estudio encontrado se basan en un desenlace que se considera subrogado (supresión virológica), por el riesgo de sesgo (estudio no experimental ni aleatorio para evaluar intervenciones), y por la imprecisión en los estimativos.</p> <p>Con lo anterior se puede concluir que No hay evidencia proveniente de la investigación que sustente la adopción de los esquemas guiados/basados en la genotipificación para reducir la resistencia en VIH/Sida. (Ver tabla perfil GRADE)</p>	<p>sobre el número de pacientes por línea de tratamiento ni de la tasa de cambio de línea.</p>
		<p>Para identificar la evidencia específica sobre impacto económico de las intervenciones comparadas en esta pregunta, se realizó una búsqueda en MEDLINE, NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2013, DARE, NHS_EED, y HTA, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH (anteriormente EX-CCOHTA); y CEA de la Universidad de Tufts, con los términos MESH ("Genotype [Mesh]) AND ("Anti-Retroviral Agents"[Mesh] OR "Anti-Retroviral Agents" [Pharmacological Action])) AND ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]).</p> <p>Se identificaron 36 referencias, sólo 6 estudios que evaluaban la costo-efectividad de realizar genotipificación para definir el esquema de tratamiento en comparación con no realizarla. De estos se descartaron los estudios realizados antes de 2007 por lo que se consideró que los costos de la genotipificación han cambiado sustancialmente en los últimos años y sus resultados podrían no reflejar la realidad del impacto actual de este tipo de intervención. Se evaluaron como evidencia en este aspecto tres estudios de análisis económicos realizados del 2007 en adelante, sin embargo, ninguno de ellos evaluó niños en la población de estudio, por lo que se considera evidencia indirecta. Tras la lectura en texto completo se determinó que sólo uno respondía a la pregunta de interés, el estudio realizado por Levison 2013 (9). Este estudio utilizó el modelo de costo-efectividad de la prevención de complicaciones de Sida internacional del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) para simular una cohorte sudafricana de los adultos infectados por el VIH en la falla antirretroviral de primera línea. Se examinaron dos estrategias: tratamiento sin ningún genotipo vs con genotipo, asumiendo la disponibilidad de inhibidores de la proteasa tratamiento antirretroviral de segunda línea. Las entradas del modelo de fracasos del TARV de primera línea fueron una edad media de 38 años, con una media de L<sub>T</sub> CD4173/<math>\mu</math>L, y la prevalencia del virus de WT 20%. El horizonte de tiempo fue hasta la</p>	<p>Se sabe que los costos asociados a los esquemas de tratamiento antirretroviral basados en genotipificación son altos en comparación con los costos de otros esquemas, dado particularmente por el alto costo de las pruebas de resistencia, y su efectividad no ha sido demostrada en cuanto a reducción de la mortalidad, morbilidad y resistencia.</p> <p>De acuerdo con el informe de la OPS "Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: Un análisis de salud pública en Latinoamérica y del Caribe 2012" (10), para Colombia el gasto en ARV por paciente es superior a la media regional aunque podría ser menor por el subregistro de pacientes en tratamiento antirretroviral. Según este informe los gastos para Colombia en 2012 se estiman así:                      Gasto VIH Total: \$ 105.410.238                      Gasto atención y tratamiento: Total \$ 83.035.987                      Gasto en tratamiento antirretroviral: Total \$ 37.316.157</p> <p>Estas cifras no incluyen la genotipificación como rutina para casos de falla virológica. No se considera que se necesiten recursos logísticos o administrativos adicionales a los que se usan por el momento. La masificación de las pruebas de resistencia finalmente</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
		<p>evidencia procedente de la investigación</p> <p>esperanza de vida, los costos por persona (2.010 dólares), el costo para la prueba fue estimado en 300 dólares americanos (año 2010). Los resultados del análisis mostraron que la opción de no genotipificar tenía una esperanza de vida proyectada de 106,1 meses, que con el genotipo aumentó a 108,3 meses (diferencia de 2 meses). En comparación con el tratamiento estándar no guiado por genotipo, el tratamiento guiado por genotipo fue más rentable, a dólares americanos \$ 900/YLS. Sin embargo esta rentabilidad del tto con genotipo fue sensible a la prevalencia del virus de WT (muy rentable cuando la prevalencia mayor o igual a <math>\geq 12\%</math>), al LT CD4 en fracasos del tratamiento antirretroviral de primera línea, y la eficacia del tratamiento antirretroviral, por lo que cambios en estas variables pueden llevar a variación de dicha rentabilidad. Adicionalmente los retrasos asociados a la genotipificación por 5 meses o más mostraron disminuir la sobrevida por lo que en estos casos la adopción de tratamiento de segunda línea sin genotipificación mostró ser más costo efectiva, y sólo cuando el costo de la prueba de genotipo fue de <math>&lt; \\$100^{\circ}</math>, la estrategia basada en genotipificación nuevo volvió a ahorrar costos.</p> <p>Como conclusión, desde el punto de vista de costo-efectividad la estrategia basada en genotipificación solo es más rentable que la opción de otros esquemas estandarizados (según el tratamiento previo), cuando la prevalencia de resistencia es alta (mayor del <math>&gt; 12\%</math>) y se puede garantizar una genotipificación rápida (menor de 3 meses) a un costo de la prueba que no supere los 300 dólares americanos de 2010. La extrapolabilidad de esta evidencia para Colombia depende del costo de la prueba en el país y de si los costos de tratamiento por persona son comparables con los estimados para Suráfrica (2.010 dólares americanos al año).</p>	<p>representarían un valor bajo por su amplia oferta.</p>

Criterios	Juicios	evidencia procedente de la investigación	información adicional
¿El incremento en el costo es pequeño en relación con los beneficios netos?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable <input checked="" type="checkbox"/>	No se encontró evidencia proveniente de la investigación sobre relaciones costo beneficio de las alternativas de esquemas de tratamiento ante la falla virológica en menores de 13 años de edad.	
EQUIDAD ¿Cuál sería el impacto en las inequidades en salud?	Las aumenta <input type="checkbox"/> Probablemente las aumenta <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> 7 Probablemente no las aumenta <input type="checkbox"/> 7 No las aumenta <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	No se encontró evidencia proveniente de la investigación que sustente que los esquemas basados en genotipificación aumenten o disminuyan la brecha de inequidad en casos de falla virológica.	De acuerdo con el informe de la OPS para Latinoamérica y el Caribe 2012, para el año 2010, Colombia notificó 23.445 pacientes en tratamiento antirretroviral. No se dispone de información sobre el número de niños entre esos pacientes y no se dispone de información sobre el número de pacientes por línea de tratamiento ni de la tasa de cambio de línea. Es de anotar que para que la adopción de esquemas de tratamiento basados en genotipificación el sistema de salud debe garantizar que este recurso esté al alcance de todas las poblaciones del país de tal manera que su uso no fomente la inequidad.
ACEPTABILIDAD ¿La opción es aceptable para los agentes implicados?	No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input checked="" type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	No se encontró evidencia proveniente de la investigación sobre intereses de los agentes implicados.	

Criterios		evidencia procedente de la investigación			información adicional		
FACTIBILIDAD	¿La implementación de la opción es factible?	Juicios No <input type="checkbox"/> Probablemente no <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Probablemente si <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> Variable <input type="checkbox"/>	No se encontró evidencia proveniente de la investigación sobre factibilidad de implementación de estos esquemas.				
	Balace de las consecuencias	Las consecuencias indeseables superan claramente a las consecuencias deseables <input type="checkbox"/>	Las consecuencias indeseables probablemente superan a las consecuencias deseables <input type="checkbox"/>	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es incierto o están muy equilibrados <input type="checkbox"/>	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables <input checked="" type="checkbox"/>	Las consecuencias deseables claramente superan a las consecuencias indeseables <input type="checkbox"/>	
	Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de la opción <input type="checkbox"/>	Sugerimos no considerar la opción <input type="checkbox"/> 2	Sugerimos considerar la opción <input checked="" type="checkbox"/> 1 2	Recomendamos a favor de la opción <input type="checkbox"/>		
	Recomendación	Se sugiere hacer el cambio del tratamiento antirretroviral basados en resultados de genotipificación. Se sugiere hacer el cambio del tratamiento antirretroviral con el apoyo de un médico experto en VIH.					
	Justificación	[Justificación]					
	Monitorización y evaluación	• [ Monitorización y evaluación]					
	Consideraciones para la implementación	[Consideraciones para la implementación]					
	Prioridades para la investigación	[Prioridades para la investigación]					

## Referencias

1. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Oct [cited 2013 Aug 22];11(10):769–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872531>
2. Gómez S, Olaya P, Díaz F. Resistencia a los medicamentos antirretrovirales en pacientes que reciben tratamiento para VIH-Sida en Colombia. *Infectio* [Internet]. 2011 [cited 2013 Aug 29];14(4):248–56. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v14n4/v14n4a03.pdf>
3. Martínez-Cajas JL, Mueses-Marín HF, Galindo-Orrego P, Agudelo JF, Galindo-Quintero J. Resistencia a drogas antirretrovirales en pacientes expuestos a tratamiento antirretroviral en Cali, Colombia, 2008-2010. *Biomédica* [Internet]. 2013;33(4):2013. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1462>
4. Eley BS, Meyers T. Antiretroviral therapy for children in resource-limited settings: current regimens and the role of newer agents. *Paediatric drugs* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2013 Aug 22];13(5):303–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21888444>
5. Zandoni BC, Sunpath H, Feeney ME. Pediatric response to second-line antiretroviral therapy in South Africa. *PloS one* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Aug 7];7(11):e49591. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3502491&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. WHO, editor. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. *Journal of the International AIDS Society*. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2013 Aug 22]. p. 269. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>
7. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Internet]. 2012 [cited 2013 Jun 11]. p. 333. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
8. Miller LG, Huffman HB, Weidmer B a, Hays RD. Patient preferences regarding antiretroviral therapy. *International journal of STD & AIDS* [Internet]. 2002 Sep;13(9):593–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375611>

9. Levison JH, Wood R, Scott C a, Ciaranello AL, Martinson N a, Rusu C, et al. The clinical and economic impact of genotype testing at first-line antiretroviral therapy failure for HIV-infected patients in South Africa. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Aug 29];56(4):587-97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087386>
10. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. COLOMBIA. Washington. D.C. : OPS, © 2012.2012. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=21388&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=21388&Itemid=) Acceso: Agosto 30 de 2013.
11. Fortuny C, Ramos JT PR. Documento de consenso del CEVIHP / SEIP / AEP / SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. 2012;
12. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management in Pediatric HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, November 1, 2012. *HIV clinical trials* [Internet]. 1(3):58-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590506>
13. Welch S, Sharland M, Lyall EGH, Tudor-Williams G, Niehues T, Wintergerst U, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV medicine* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Jun 2];10(10):591-613. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878352>

**PERFIL GRADE**

Esquemas antirretrovirales guiados por genotipificación comparada con alternativas de esquemas antirretrovirales para pacientes menores de 13 años de edad con falla virológica luego del primer esquema antirretroviral						
Población: niñas y niños menores de 13 años de edad con infección VIH/Sida quienes luego de un primer esquema antirretroviral tienen falla virológica.						
Intervención: esquema de segunda línea antirretroviral basada en genotipificación						
Comparación: esquema de segunda línea antirretroviral basado en otras propuestas.						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Esquemas basados en INNTR (Efavirenz o Nevirapina)	Corresponding risk Esquemas basados en IPs potenciados (Lopinavir potenciado con Ritonavir LPV/r) y no potenciados (Nelfinavir o Ritonavir)				
Supresión virológica	795 per 1000	894 per 1000 (709 to 967)	OR 2.17 (0.63 to 7.62) 1	80 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low 2,3,4	
Supresión virológica	No reportado	No reportado	No reportado 5	-	No reportado	
Follow-up: mean 6 months	No reportado	No reportado	No reportado	-	No reportado	
Mortalidad 5	No reportado	No reportado	No reportado 5	-	No reportado	
Morbilidad asociada 5	No reportado	No reportado	No reportado	-	No reportado	
Eventos adversos 5	No reportado	No reportado	No reportado 5	-	No reportado	

Adherencia 5	No reportado	No reportado	No reportado5	-	No reportado
Resistencia posterior 5	No reportado	No reportado	No reportado5	-	No reportado
Calidad de vida 5	No reportado	No reportado	No reportado5	-	No reportado
Interacciones medicamentosas 5	No reportado	No reportado	No reportado5	-	No reportado

\*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95 % confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95 % CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

- 1 Ajustado por edad, sexo y régimen de primera línea recibido.
- 2 Cohorte retrospectiva
- 3 Desenlace subrogado
- 4 Intervalo amplio del efecto. Bajo poder
- 5 No se encontró evidencia para este desenlace

Calificaciones de la certidumbre respecto a la evidencia (GRADE)\*\*

Calificación	Definiciones	Implicaciones
⊕⊕⊕⊕ Alta	La investigación provee un muy buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy baja.	La evidencia es una excelente base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que no se requiera evaluación de impacto ni monitoreo del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕⊕○ Moderada	La investigación provee un buen indicador del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es moderada.	La evidencia es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se requiera monitoreo del impacto y podría justificarse una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕⊕○○ Baja	La investigación provee alguna indicación del efecto probable; sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es alta.	La evidencia provee alguna base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.
⊕○○○ Muy baja	La investigación no provee una indicación confiable sobre el efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente* es muy alta.	La evidencia no es una buena base para la toma de decisiones sobre la implementación o no de una intervención. Es altamente probable que se justifique una evaluación del impacto si la intervención es implementada.

\*Sustancialmente diferente = una diferencia tal que podría tener efectos en la decisión tomada.

\*\*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group comenzó en el año 2000 como una colaboración informal de personas con interés en hacer frente a las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en el cuidado de la salud. El grupo de trabajo ha desarrollado un enfoque común, sensible y transparente para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Muchas organizaciones internacionales, han contribuido en el desarrollo del enfoque y han comenzado a utilizarlo.





