



La salud  
es de todos

Minsalud

# Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes

Guía Completa 2021



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

® Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes

Guía No

ISBN:  
Bogotá Colombia  
Primera edición

NOTA LEGAL: Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de la cláusula décima segunda– PROPIEDAD INTELECTUAL, dispuesta en el contrato No. “Los derechos patrimoniales que surjan de la propiedad intelectual de las creaciones resultantes de la ejecución del contrato o con ocasión de este, les pertenecerán a

Este documento debe citarse:  
Ministerio de Salud y Protección Social. basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes. Versión completa. Bogotá D.C. Colombia; 2021

**Fernando Ruiz Gómez.**  
Ministro de Salud y Protección Social

**Luis Alexander Moscoso Osorio**  
Viceministro de salud pública y prestación de servicios

**María Andrea Godoy Casadiego**  
Viceministra de Protección Social.

**Gerardo Lubín Burgos Bernal**  
Secretario General

**Gerson Orlando Bermont Galavis.**  
Director de Promoción y Prevención.

**Julián Alfredo Fernández Niño.**  
Director de Epidemiología y Demografía.

**Alejandro Cepeda Pérez.**  
Director Oficina de Promoción Social.

**Marcela Brun Vergara.**  
Directora Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

**Leonardo Arregocés Castillo.**  
Director de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

**Karen Lorena Rincón Ramírez.**  
Directora de Prestación de servicios y Atención Primaria.

**Katty Margarita Baquero Baquero.**  
Directora de Desarrollo del Talento Humano en Salud.

**Germán Escobar Morales**  
Director Oficina de Calidad

## GRUPO DESARROLLADOR

### CORE METODOLÓGICO

#### **Kelly Estrada-Orozco**

Médica, Magíster en Epidemiología Clínica, Magíster en Neurociencia y biología del comportamiento, Experta en mejoramiento continuo de la Calidad. Doctorado en Salud Pública (actual). Doctorado en Epidemiología Clínica (actual). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

#### **Javier H. Eslava-Schmalbach**

Médico Anestesiólogo, con Maestría en Dirección Universitaria y en Epidemiología Clínica. Doctor en Salud Pública. Líder del Grupo de Equidad en Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia  
Universidad Nacional de Colombia

#### **Hernando Guillermo Gaitán Duarte**

Médico Cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Magister en Epidemiología  
Universidad Nacional de Colombia

#### **Ivan D. Florez**

Médico Pediatra, Magister en Epidemiología Clínica, PhD en Métodos de Investigación en Salud  
Profesor Asociado, Universidad de Antioquia; Profesor Asistente (*part-time*) McMaster University, Canadá

#### **Guillermo Sánchez Vanegas**

Médico. Especialista en Epidemiología General, Magister en epidemiología clínica y Doctor en Salud pública. Coordinador de los posgrados de epidemiología

clínica de la FUCS y Director del Centro Asociado Cochrane FUCS. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

#### **Juan José Yepes-Nuñez**

Médico, especialista en Alergología clínica. Magister en Ciencias Clínicas. Doctor en Métodos de Investigación en Salud.  
Universidad de los Andes

#### **Carlos Gómez-Restrepo**

Médico psiquiatra, magíster en Epidemiología Clínica. Director, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia, Universidad Javeriana.  
Experto en Guías de Práctica Clínica

#### **Carlos Álvarez-Moreno**

Médico y cirujano, especialista en Infectología, magíster en Epidemiología Clínica. Doctor en Ciencias Biológicas. Vice presidente Científico, Clínica Colsanitas.  
Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

#### **Rodrigo Pardo Turriago**

Médico. Especialista en Neurología. Magister en Epidemiología Clínica.  
Universidad Nacional de Colombia

### EXPERTOS CLÍNICOS

#### **Ernesto Martínez Buitrago**

Médico Internista Infectólogo, Hospital Universitario del Valle Evaristo García ESE, Profesor

Universidad del Valle, Presidente  
Comité de VIH de la ACIN,  
Presidente de REVIVA, Red de  
VIH del Valle del Cauca, Director  
del Grupo VIHCOL.  
Asociación Colombiana de  
Infectología ACIN

**Otto Alberto Sussmann Peña**

Médico Microbiólogo Especialista  
en Enfermedades Infecciosas.  
Asociación Colombiana de  
Infectología ACIN

**Sandra Liliana Valderrama Beltrán**

Especialista en Infectología.  
Master en VIH. Jefe Unidad  
Infectología. Pontificia Universidad  
Javeriana. Hospital Universitario  
San Ignacio  
Asociación Colombiana de  
Infectología ACIN

**William Lenis Quintero**

Especialista en VIH acreditado por  
la American Academy of HIV  
Medicine  
Asociación Colombiana de  
Infectología ACIN

**Leonardo Arévalo Mora**

Médico epidemiólogo, Magister en  
Salud sexual y Reproductiva,  
Master VIH, Médico experto VIH  
Asociación Colombiana de  
Infectología ACIN

**María Paulina Posada**

Médica cirujana. Especialista en  
Infectología. Máster en Ciencias.  
Asociación Colombiana de  
Infectología ACIN

**Juan Carlos Cataño Correa**

Médico Internista. Infectólogo  
Universidad de Antioquia.  
Asociación Colombiana de  
Infectología ACIN

**Karen Melissa Ordoñez Díaz**

Médica especialista en medicina  
interna e Infectología, Docente  
especialización Medicina Crítica y  
Cuidado Intensivo  
ESE Hospital Universitario San  
Jorge de Pereira y Clínica San  
Rafael  
Universidad Tecnológica de  
Pereira

**Carlos Humberto Saavedra**

Médico Cirujano. Especialista en  
Medicina Interna y Patología  
Infecciosa, Magíster en  
Epidemiología Clínica. Profesor  
asociado, Departamento de  
Medicina Interna, Universidad  
Nacional de Colombia. Asociación  
Colombiana de Infectología ACIN.

**Edith Angel-Müller**

Médica cirujana, especialista en  
Obstetricia y Ginecología. Fellow  
en infectología ginecoobstetrica.  
Federación Colombiana de  
Obstetricia y Ginecología.  
FECOLSOG

**Jesús Tapia García**

Médico. Infectólogo Magister en  
VIH.  
Asociación Colombiana de  
Infectología ACIN

**José Fernando García-Goez**

Médico internista Infectólogo  
Hospital Universitario Fundación  
Calle del Lili. Especialista en  
VIH/SIDA.  
Asociación Colombiana de  
Infectología ACIN

**EXPERTOS METODÓLOGOS**

**Juan Carlos Alzate-Ángel**

Médico experto en VIH. Magíster en Ciencias Clínicas. Doctorando en Epidemiología  
Asociación Colombiana de Infectología ACIN  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Carol Páez Canro**

Médica y cirujana general. MSc. Epidemiología clínica. MSc. Salud Pública - investigación en efectividad comparada. Máster en VIH. Especialista en gobierno, gerencia y asuntos públicos.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Magda Cepeda**

Médica. Magister en Salud Pública. PhD en Epidemiología.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

**Juan Guillermo Pérez**

Médico Cirujano. Especialista y Magister en Bioética. Magíster en Epidemiología.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Ani Julieth Cortes Muñoz**

Bacterióloga y laboratorista clínico. MSc. Epidemiología  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Angelica Ordonez Aristizabal**

Economista. Msc en Economía.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**César Huérfano Herrera**

Químico Farmacéutico, MSc en Farmacología, Magíster en Epidemiología Clínica  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Daniel Mateo Cossio Sepulveda**

Economista. Msc en Economía

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Diana Marcela Segura Sandino**

Química Farmacéutica, Especialista en economía de la salud  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Érika León Guzmán**

Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Fabio Alexander Sierra Matamoros**

Psicólogo, Magister en Epidemiología Clínica  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Gilberto Andrés Morales Zamora**

Modelador Matemático de la Unidad de Analítica, BSc en Ingeniería Industrial, MSc en Ingeniería Industrial  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Lorena Mesa-Melgarejo**

Enfermera. Magister en Salud Pública. Master en Economía de la Salud. Doctora en Salud Pública.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Luis Esteban Orozco Ramírez**

Economista de la Salud Senior  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Luz Angela Chocontá Piraquive**

Médica. Especialista en Epidemiología, MSc. Economía de la Salud  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

**Margoth Cristina Pinilla Forero**

Ingeniera Biomédica, MSc. en  
Gestión de Tecnologías en Salud,  
Esp. en Gerencia de la Calidad y  
Auditoría en Salud.

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud IETS

***Nathalie Ospina Lizarazo***

Nutricionista Dietista. MSc  
Epidemiología Clínica.

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud IETS

***Laura Alejandra Mora Moreno***

MD, MsC. Epidemiología Clínica.  
Instituto de Evaluaciones  
Tecnológicas en Salud - IETS

**REPRESENTANTES DE PACIENTES,  
ORGANIZACIONES DE BASE  
COMUNITARIA (OBC) Y SOCIEDAD  
CIVIL**

***Cristihan Ebratt***

Líder Comunitario  
Fundación Ancla

***Francisco Augusto G. Rossi  
Buenaventura***

Médico. Epidemiólogo. Asesor  
Senior.  
Fundación IFARMA

***Jhon Fredy Ramírez correa***

Enfermero. Especialista en  
Calidad. Director Unidad médica  
Comunitaria  
Corporación Red Somos

***Jorge Pacheco Cabrales***

Director General  
Liga Colombiana de Lucha Contra  
el Sida

**EXPERTOS INVITADOS  
PARTICIPANTES EN LOS PANELES**

***Alba Roció González Álvarez***

Pediatra - Medicina de  
Adolescentes

***Ángela María Arévalo Baquero***

Nutricionista Dietista - Esp. Mgs.  
PhD(c) en Salud Pública

***Bertha Patricia Calderón O.***

Médico Pediatra Medicina  
Adolescentes. Docente Pre y Post  
Grado  
Universidad El Bosque

***Ferney Alonso Baquero Quevedo***

Pediatra especialista en  
adolescentes

**FUERZA AMPLIADA**

***Andrea Lara***

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud IETS

***Sandra Bernal***

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud IETS

***Luciano May Segovia***

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud IETS

***Carlos Andrés Roncancio***

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud IETS

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

### ***Ricardo Luque Núñez***

Médico Magister en Bioeticista. Asesor Dirección de Promoción y Prevención  
Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención.

### ***Diego Quiroga Díaz***

Médico Cirujano. Magister en Economía de la salud. Experto en VIH.  
Especialista en Evaluación social de proyectos y políticas  
Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención.

### ***Cielo Ríos Hincapié***

Médica Magister en Salud Pública. Infección por VIH. Salubrista  
Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención.

### ***Sidia Caicedo Traslaviña***

Enfermera. Especialista en Administración en Salud.  
Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención.

## **GRUPO TÉCNICO DE APOYO MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

### ***Gloria Edith Villota Enriquez.***

Asesor oficina de Calidad

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

### ***María Isabel Schotborgh.***

Dirección de Epidemiología y Demografía

### ***Carlos Julián Peña.***

Dirección de Epidemiología y Demografía

### ***Erika Alejandra Ramírez Gordillo.***

Oficina de Promoción Social.

### ***Daniela Roldán.***

Oficina de Promoción Social.

### ***Adriana Marcela Caballero Otálora.***

Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en  
Salud

### ***William Ferney Montaña Chaparro.***

Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en  
Salud

### ***Sahir Camilo Basto Fajardo.***

Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en  
Salud.



**Liliana Isabel Boude Figueredo.**

Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

**Sandra Eugenia Gallegos Mejía.**

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

**María Teresa Domínguez Torres.**

Dirección de Prestación de servicios y Atención Primaria.

**Carolina Sarmiento Méndez.**

Dirección de Prestación de servicios y Atención Primaria.

**Oswaldo Barrera Guauque.**

Dirección de Desarrollo del Talento Humano en Salud.

## **ENTE GESTOR**

**Andrés Mauricio Oyola Sastoque.** Gerente de proyectos de Cooperación Internacional

**Carlos Alberto González Promicieros.** Coordinador Técnico - Proyecto VIH

**Maribel Ramírez Rincón.** Coordinadora de monitoreo y evaluación Proyecto VIH

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Expertos Clínicos**

**Mortimer Arreaza**

Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología  
FECOLSOG

**Jorge Cortés**

Asociación Colombiana de Infectología  
ACIN

**Diana María Castro Arroyave**

*Docente Facultad Nacional de Salud Pública.  
Universidad de Antioquia.*

**Carlos Alberto Rojas Arbeláez.**

*Docente Facultad Nacional de Salud Pública.  
Universidad de Antioquia.*

**Bertha Gómez**

Organización Panamericana de la Salud  
OPS

## **Participantes en las mesas de trabajo. Capítulo implementación**

**Amanda Patricia Molina** - Gestora ENTerritorial de Bucaramanga

**Francisco Edna** - Ginecobstetra

**Giovani Guerrero** - Profamilia

**Gustavo Campillo** - Presidente Fundación RASA

**Luis Alberto Soler** - Coordinador Gestión del Riesgo Cuenta de Alto Costo

**María Isabel Vargas** - Medico Epidemiólogo INVIMA

**Rodrigo Restrepo** - Líder Gestión en salud Gestarsalud

**Luis Mayorga** - Referente de Vigilancia Instituto Nacional de Salud

**Cesar Augusto Castiblanco** - Coordinador de salud Pública -ACEMI

**José Luís Wilches** - Asesor Salud de UNFPA

**Liceth Rodriguez** - EPS ANAS WAYUU

**Martha Valdivieso** – Organización de Pacientes de Alto Costo

**Julio Rangel** - Asociación de usuarios de alto costo

**Ana María Valbuena** - Cuenta de alto costo

## **Metodólogos**

**Ana Milena Herrera Torres**

**Carlos Andrés Pinto Díaz**

**Luz Karime Osorio Arango**

**Freddy Andrés Barrios Arroyave**

**Aura Victoria Gutiérrez**

**Diana García**

**David Díaz**

**Laura Jaramillo**

**Camila Rodríguez**

**Katherine Cortés**

## Organizaciones participantes



## **TABLA DE CONTENIDO**

**Lista de abreviatura**

**Glosario de términos**

**1. INTRODUCCIÓN**

**2. METODOLOGÍA DE LA ACTUALIZACIÓN**

**3. METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN**

**4. ACTUALIZACIÓN FUTURA**

**5. DIMENSIÓN PREVENCIÓN**

**6. DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO**

**7. DIMENSIÓN TRATAMIENTO**

**8. DIMENSIÓN SEGUIMIENTO Y RETENCIÓN**

**9. RECOMENDACIONES DIRIGIDAS A POBLACIÓN ADOLESCENTE**

**10. EVALUACIÓN ECONOMICA 2021**

**11. EVALUACIÓN ECONOMICA PREVIA (2014)**

**12. PLAN DE IMPLEMENTACIÓN**

**13. ANEXOS VERSIÓN 2021**

**14. ANEXOS VERSIÓN 2014**

## Listado de abreviaturas

ABC	Abacavir
AIP	Análisis de impacto presupuestal
ATV	Atazanavir
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AZT	Zidovudina
BIC	Bictegravir
c	Cobicistat
DRV	Darunavir
DOR	Doravirina
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EtD	Evidencia de la decisión (Evidence to Decision)
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
GDG	Grupo desarrollador de la Guía
GM	Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HSH	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IP	Inhibidor de proteasas
LPV	Lopinavir
MAC	Complejo mycobacterium avium
MVC	Maraviroc
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NVP	Nevirapina
OBC	Organización de Base Comunitaria
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
PCV13	Vacuna antineumocócica conjugada 13 valentes
PEP	Profilaxis post-exposición
pg	Picogramo
PPSV23	Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valentes
PrEP	Profilaxis pre-exposición
PSA	Sustancias Psicoactivas
r	Rintonavir
RAL	Raltegravir

RNV	Recién nacidos vivos
RPV	Rilpivirina
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TAF	Tenofovir alafenamida
TAR	Terapia antirretroviral
TBC	Tuberculosis
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TMI	Transmisión maternoinfantil
UPC	Unidad de Pago por Capitación
VHA	Virus de la Hepatitis A
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
3TC	Lamivudina

## Glosario de términos

<b>Análisis basado en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)</b>	clase de prueba de la carga viral, que se utilizan para diagnosticar la infección aguda por el VIH, orientar las posibilidades de selección del tratamiento y monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral (TAR) (1).
<b>Autotest o pruebas autoadministradas del VIH:</b>	constituyen un proceso en el cual una persona obtiene su propia muestra (secreciones bucales o sangre) utilizando una prueba de detección del VIH sencilla y rápida; a continuación realiza la prueba e interpreta el resultado, a menudo en un entorno privado, estando sola o con alguien en quien confíe (2).
<b>Calidad de la evidencia</b>	El grado en el que el diseño y el desarrollo de un estudio han evitado los errores sistemáticos (sesgos).
<b>Calidad metodológica</b>	Grado en que el diseño y la realización de un estudio probablemente hayan prevenido errores sistemáticos (sesgo). La variación de calidad puede explicar la variación en los resultados de estudios incluidos en una revisión sistemática. Los ensayos (de mejor 'calidad') diseñados con rigor presentan una mayor probabilidad de obtener resultados más próximos a la 'verdad'. (Véase también validez externa y validez).
<b>CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)</b>	Base de datos electrónica que contiene bibliografía sobre enfermería y ciencias afines. Años de cobertura: 1981 hasta la actualidad.
<b>Carga viral</b>	Es la cantidad de VIH en muestras de sangre; se reporta como el número de copias de ARN del VIH por mililitro. La meta de la TAR es suprimir la carga a un nivel indetectable, es decir, tan bajo para que el virus pueda ser detectado por un test. Ejemplos de pruebas de carga viral son la reacción en cadena la transcriptasa polimerasa reversa en tiempo real (RT-PCR), hibridación con ADN ramificado, amplificación mediada por transcripción (3).
<b>Carga viral indetectable</b>	Cuando la concentración del VIH en la sangre es demasiado baja para detectarla con una prueba de la carga viral (ARN del VIH). La carga viral de una persona se considera "indetectable de forma prolongada" cuando se mantiene así por un mínimo de seis meses después de haber obtenido ese resultado en la prueba correspondiente por primera vez. En los algoritmos diagnósticos se considerará positiva (o detectable) cualquier prueba cuyo resultado esté por encima del límite de detectabilidad de la prueba utilizada o negativa (o indetectable) en caso contrario.
<b>Declaración de conflicto de intereses</b>	Manifestación explícita realizada por las personas que participan en un informe o una revisión de la evidencia, sobre los intereses personales, económicos o de otra índole que podrían haber influido en los resultados del informe o en su interpretación.
<b>Efectividad clínica</b>	Grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio tiene el efecto previsto en circunstancias normales en comparación

con condiciones controladas. Específicamente, es una evaluación de la razón riesgo/beneficio de una intervención en un entorno clínico estándar, utilizando resultados que midan cuestiones importantes para los pacientes (p. ej. capacidad para realizar las actividades diarias, prolongación de la vida, etc.)

<b>Efecto adverso</b>		Efecto no deseado o no intencionado de una intervención. (Véase también evento adverso y efecto secundario)
<b>EMBASE</b>		Base de datos biomédica y farmacológica (Excerpta Medical). Contiene un gran número de publicaciones europeas. Años de cobertura: 1947 hasta la actualidad.
<b>Estrategia búsqueda</b>	<b>de</b>	Combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria.
<b>Evaluación calidad</b>	<b>de</b>	Función de medición y observación del aseguramiento de la calidad que sirve para determinar en qué medida se ofrece una atención sanitaria adecuada, según los estándares aplicables o las directrices de cuidado aceptables. (Véase también garantía de la calidad y calidad de la atención).
<b>Evento adverso</b>		Cualquier cambio nocivo, patológico o no intencionado en las funciones anatómicas, físicas o metabólicas evidente por signos físicos, síntomas y/o cambios microbiológicos producidos durante cualquier fase de un estudio clínico, estén o no relacionados con el tratamiento. Incluye la exacerbación de dolencias o eventos preexistentes, enfermedades intercurrentes, accidentes, la interacción con otros fármacos o el empeoramiento significativo de la enfermedad.
<b>Inmunodeficiencia avanzada</b>		Persona que vive con VIH, con recuento de células CD4 menor de 200 células/ mm <sup>3</sup> o menos de 14% o presencia de cualquier enfermedad indicadora SIDA independientemente del conteo de células CD4.
<b>Intervalo confianza</b>	<b>de</b>	Representa el rango de incertidumbre sobre una estimación del efecto de un tratamiento. Se calcula a partir de las diferencias observadas en los resultados de los grupos de tratamiento y control, y del tamaño de la muestra de un estudio. El intervalo de confianza (IC) es el rango de valores por encima y por debajo de la estimación puntual que, con determinada probabilidad, incluye el verdadero valor del efecto del tratamiento. El uso de los IC presupone que un estudio proporciona una entre las numerosas muestras posibles que se podrían extraer si el estudio se repitiera muchas veces. Los investigadores normalmente utilizan IC del 90%, 95% o 99%. Por ejemplo, un IC del 95% indica que existe una probabilidad del 95% de que el IC calculado a partir de un estudio dado incluya el verdadero valor del efecto de un tratamiento. Si el intervalo incluye un efecto de tratamiento nulo (por lo general es 0,0, pero es 1,0 si el efecto del tratamiento se calcula como <i>Odds ratio</i> o riesgo relativo, no se puede rechazar la hipótesis nula de que el tratamiento no tiene efecto.
<b>Magnitud efecto tratamiento</b>	<b>del del</b>	Se refiere al tamaño (o a la distancia desde el valor nulo que indica que el tratamiento no tiene efecto) de la medida resumen (o estimación puntual) del efecto del tratamiento y los valores incluidos en el intervalo de confianza del 95% correspondiente.



<b>Medico experto en VIH</b>	Se considera medico experto en VIH a un médico general, internista, pediatra o familiar con certificación de por lo menos 1000 horas/año o 2000 horas acumuladas de atención en los últimos 5 años en el manejo de personas viviendo con VIH y al menos 40 horas de educación médica continúa relacionada con el VIH en el último año.
<b>Medico experto en VIH en entrenamiento</b>	Se considera medico experto en VIH en entrenamiento a un médico general o especialista (internista, pediatra o familiar) quién está bajo la tutoría directa de un médico experto o de un infectólogo infectólogo
<b>MEDLINE</b>	Base de datos electrónica generada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos ( <i>United States National Library of Medicine</i> ). Años de cobertura: 1948 hasta la actualidad.
<b>MeSH</b>	El Medical Subject Headings (Descriptores de Ciencias de la Salud) es un vocabulario controlado de términos biomédicos que identifican el contenido de cada artículo en la base de datos MEDLINE.
<b>Niveles de calidad de la evidencia</b>	Los estudios frecuentemente se agrupan en niveles según su validez o el grado en que están libres de sesgos. La jerarquía indica cuáles de los estudios deberían considerarse como los más importantes en una evaluación. En ETS se utilizan diversas jerarquías.
<b>Paciente controlado</b>	Persona que vive con VIH, con una carga viral indetectable (de acuerdo a los umbrales establecidos de acuerdo al tipo de prueba), CD4 mayor de 300 células /mm <sup>3</sup> estable en dos mediciones en los últimos 6 meses y adherente a la terapia antirretroviral.
<b>Prueba rápida</b>	Clase de prueba de anticuerpos contra el VIH utilizada para detectar la infección causada por el virus. Este tipo de pruebas permite detectar anticuerpos contra el VIH en la sangre o las secreciones bucales en menos de 30 minutos (2).
<b>Prueba molecular rápida</b>	Es aquella prueba de detección de ARN o ADN que se realiza en el punto de cuidado y cuyos resultados están disponibles en el mismo día de la consulta y generalmente sus resultados son cualitativos. La ventaja respecto a las pruebas cuantitativas, está relacionada con la factibilidad en su implementación por no necesitar de una infraestructura o personal especializados y por lo tanto la disminución en el uso de recursos.” Definición elaborada por el Grupo desarrollador de la Guía.
<b>Pubmed</b>	Sistema de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos que contiene de citas de artículos biomédicos que datan desde 1947. Estas citas son de MEDLINE y otras publicaciones de ciencias de la vida. Pubmed contiene enlaces a muchos sitios web que ofrecen artículos en texto completo y otros recursos relacionados. Además de MEDLINE, Pubmed incluye otras bases de datos, como por ejemplo OLDMEDLINE, registros facilitados por la editorial y registros en curso, y se puede acceder a ella de forma gratuita en Internet.
<b>Revisión de la literatura</b>	Resumen e interpretación de los hallazgos de investigación publicados en la literatura. Puede incluir revisiones cualitativas no estructuradas por autores individuales, así como diversos procedimientos sistemáticos y cuantitativos como el metanálisis. Sinónimo: descripción general.
<b>Revisión por pares</b>	Proceso por el cual los manuscritos enviados a revistas de salud, biomédicas y otras publicaciones de tipo científico se someten a una

revisión por otros expertos con experiencia en el área (normalmente anónimos para el autor) a fin de determinar si ofrecen la calidad necesaria para ser publicados.

**Revisión sistemática**

Forma de revisión estructurada de la literatura que aborda una cuestión formulada para ser respondida mediante un análisis de la evidencia, y que requiere medios objetivos de búsqueda en la literatura, la aplicación de criterios de inclusión y exclusión predeterminados a esta literatura, la evaluación crítica de la literatura pertinente, y la extracción y síntesis de los datos extraídos basados en la evidencia para formular hallazgos. Para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos, pueden utilizarse opativamente métodos estadísticos (metanálisis).

**Revisor**

Persona responsable de preparar y, en el caso de las revisiones Cochrane, de mantener actualizada una revisión sistemática. El término “revisor” también se utiliza para referirse a la persona que participa en la revisión por pares o a la que dirime las discrepancias entre evaluadores.

**Riesgo relativo**

Razón de riesgo (estadístico) en el grupo de intervención con respecto al riesgo en el grupo de control. Un riesgo relativo de 1 indica que no hay diferencia entre los grupos comparados. Para efectos no deseados, un RR inferior a 1 (uno) indica que la intervención resultó eficaz para reducir el riesgo de ese resultado.

**Riesgo substancial**

Haber presentado en los 6 meses anteriores alguno de los siguientes criterios: antecedentes de una infección de transmisión sexual aguda, historial de sexo transaccional, tener relaciones sexuales sin condón con alguien cuyo estado de infección por el VIH sea desconocido o positivo, haber recibido PEP no ocupacional. Definición acordada por el GDG, con base en los criterios de reclutamiento para los estudios fuente de la evidencia.

**Seguridad**

Juicio sobre la aceptabilidad del riesgo (medida de la probabilidad de un resultado adverso y su gravedad) asociado al uso de una tecnología en una situación concreta, p.ej. en el caso de un paciente con un problema de salud determinado, atendido por un clínico con una determinada experiencia, o en un lugar de tratamiento específico.

**Sesgo**

En general, cualquier factor que distorsione la verdadera naturaleza de un evento u observación. En las investigaciones clínicas, un sesgo es cualquier factor sistemático que no sea la intervención de interés que afecta la magnitud (es decir, tiende a aumentar o disminuir) de una diferencia observada en los resultados de un grupo de tratamiento y un grupo de control. El sesgo disminuye la exactitud (aunque no necesariamente la precisión) de una observación. La aleatorización es una técnica utilizada para disminuir esta forma de sesgo. El sesgo también se refiere a un prejuicio o punto de vista parcial que podría afectar la interpretación de un problema. Para disminuir este tipo de sesgo se utiliza una técnica denominada doble ciego.

**Significación estadística**

A partir de los resultados de un test estadístico se valora que una intervención tiene un efecto estadísticamente significativo cuando las diferencias observadas entre el grupo de tratamiento y el grupo control son lo suficientemente grandes como para que no sea probable que esas diferencias se hayan debido al azar. En ese caso se rechaza la hipótesis nula. El valor de significación estadística indica la probabilidad de que las

diferencias observadas se hayan producido por azar, no aportando información sobre la magnitud del efecto. Por ejemplo, un valor p de 0,05 para una diferencia de riesgo del 10% indicaría que la probabilidad de que esa diferencia de riesgo se haya producido por azar es menos que una entre veinte, resultando estadísticamente significativa. Aunque los valores de corte son siempre arbitrarios, es habitual establecer un nivel p de 0,05; 0,01 en metanálisis, ó 0,10 para la evaluación de interacciones.

**Supresión viral** Es el objetivo que se busca con la TAR, para lograr que la carga viral (VIH ARN) esté por debajo de los límites de detección de los métodos actuales (2)(4).

**Técnicas de amplificación de nucleicos (NAT por sus siglas en inglés)** son cualquiera de las diferentes pruebas de laboratorio que son empleadas para detectar el material genético de un microorganismo (entre ellos VIH), bien sea ARN (ácido ribonucleico) o ADN (ácido desoxirribonucleico) (1)(4).

**Validez del estudio** Grado en que se garantizan las inferencias extraídas del estudio cuando se tienen en cuenta los métodos del estudio, la representatividad de la muestra del mismo y la naturaleza de la población de la cual se extrae validez interna, validez externa, aplicabilidad y generalizabilidad.

## 1. INTRODUCCIÓN

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y la Empresa Nacional Promotora del Desarrollo Territorial (ENTERRITORIO), en el marco del acuerdo de subvención N°. COL-H- Enterritorio 1840 (convenio N°. 219139) suscrito con el Fondo Mundial y bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) iniciaron el proceso de actualización de la *“Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos, incluyendo gestantes (2014)”*.

Los pasos que se siguieron para su desarrollo se basaron en los lineamientos de la *“Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano”* (GM) (1) y la *“Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano”* (2). La forma en que se presentan las preguntas, se hizo con base en las siguientes dimensiones: prevención, tratamiento, diagnóstico, seguimiento y retención.

Cabe aclarar que, debido a que esta actualización incorporó nuevos aspectos no desarrollados en la versión original, se realizaron modificaciones en el alcance, en términos de la población objetivo y usuaria de la misma, objetivos y preguntas. Para este proceso específicamente se incorporaron nuevos elementos como son profilaxis pre-exposición (PrEP), profilaxis post-exposición (PEP), profilaxis de comorbilidades, un capítulo exclusivo para población adolescente y la inclusión de nuevas intervenciones en las diferentes dimensiones, todo esto con el fin de que la guía vaya en acuerdo con las políticas de atención integral de salud en Colombia, favoreciendo la atención primaria

### 1.1. Antecedentes

La infección por el VIH es considerada una problemática en salud pública debido a la magnitud de la infección como pandemia y por sus repercusiones en la salud, ya que afecta negativamente aspectos biológicos (presencia de enfermedades oportunistas), sociales (estigmatización, discriminación, abandono por parte de seres queridos, exclusión y censura como miembros de la sociedad), psicológicos (depresión, temor y culpa) y económicos por altos costos de los servicios de salud y para la familia, pérdida laboral, abandono de la actividad económica y disminución de la población en edad productiva. Lo anterior está directamente relacionado con la calidad de vida y el bienestar del paciente con VIH(3–5).

En Colombia, según datos de ONUSIDA, durante 2019 vivieron 190000 personas mayores de 15 años con VIH (160000; 240000) y la prevalencia nacional de personas viviendo con VIH fue de 0.5% (0.4%; 0.6%) (6). De acuerdo con el informe de evento del INS para VIH/SIDA, período epidemiológico XIII, con fecha 2020<sup>1</sup> (7), la tasa de incidencia fue de 27

---

<sup>1</sup> Datos preliminares para el 2020, consultado el 25 de marzo de 2021.

casos por 100000 habitantes; 13606 casos nuevos fueron reportados ese mismo año con diagnóstico de VIH. La distribución porcentual por sexo entre hombres es de 80.6% y en mujeres del 19.4%, el mecanismo de transmisión en el 98% fue por transmisión sexual; la edad de los afectados estuvo dado en un 25.3% entre los 15 y 24 años y 37.1% entre los 25 y 34 años. De la totalidad de personas que viven con VIH solo 119.472 (69%) tienen conocimiento de su enfermedad, 89.022 (57%) se encuentran en tratamiento con antirretrovirales y 74.630 (53%) están en supresión viral (8).

Entre las poblaciones más afectadas por el VIH, están las poblaciones clave que, según datos no publicados suministrados por el Ministerio de salud y protección Social 2019<sup>2</sup> la prevalencia fue: en mujeres transgénero (23.4%), hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) (20.4%) y personas que se inyectan drogas (5.4%). En cuanto a la incidencia, en el 2019 se reportaron a la CAC 10 930 casos nuevos, donde la frecuencia según el grupo poblacional fue: no pertenecientes a ninguna población clave (53,50%), HSH (43.15%), consumidores de sustancias psicoactivas (4.45%), personas privadas de la libertad (0,48%), hombre transgénero (0,40%), habitantes de calle (0.33%), trabajadoras sexuales<sup>3</sup> (0.23%), mujeres transgénero (0.11%) y usuarios de drogas intravenosas (0.04%) (8).

En términos de mortalidad, con corte al 31 de enero de 2019 se presentaron 1.802 muertes en las personas con diagnóstico de VIH, de las cuales el 34,07% correspondieron a muerte por SIDA, el 14,59% se consideró muerte por otra enfermedad no definitiva de SIDA y el 29,74% fue por muerte por causa externa. Se desconoce la causa de la muerte en el 21,59% de los casos (8).

## 1.2. Alcance y objetivos de la guía de práctica clínica

### 1.2.1. Alcance

**Población:** adultos, gestantes y adolescentes.

---

<sup>2</sup> Ministerio de Salud y protección social. Gestión del riesgo para cerrar las brechas de las metas 90-90- 90 (presentación power point) mayo 20 de 2020.

<sup>3</sup> Sin desconocer que hay una discusión en la que existen varias posturas sobre el fenómeno de la prostitución (prohibicionismo, regulacionismo, abolicionismo), es de anotar que la presente Guía no tiene el alcance para aportar a tal discusión. Para facilitar la lectura y no entrar en contradicción de términos, a lo largo de las referencias de la literatura y revisión de la evidencia esta Guía se empleará el término "trabajo sexual" teniendo en cuenta que: 1) la mayoría de los documentos de ONUSIDA utilizan este término en sus análisis sobre el VIH en la población en contextos de prostitución o que ejerce el trabajo sexual; 2) en las revisiones sistemáticas de literatura empleadas para la elaboración de esta guía, se identificó que el término trabajo sexual es también el más empleado especializada sobre el tema.

Por otra parte, en la redacción de las recomendaciones y consideraciones adicionales que sean del caso se empleará el término ampliado de "trabajadoras sexuales o personas en contextos de prostitución". Esto atendiendo a que en Colombia existen diferentes normas del orden de orden constitucional y de derecho penal, así como normas de carácter policivo y administrativo que han generado una serie de antinomias frente al abordaje de la prostitución, sea que se adopten medidas dentro del modelo abolicionista o del modelo reglamentarista.

Para el Ministerio de Salud y Protección Social como parte del Gobierno Nacional es claro que existen aspectos relacionados con los Derechos Humanos que deben ser abordados y resueltos desde del Estado colombiano, atendiendo lo dispuesto en la Sentencia C-636 de 2009, bajo la cual el Estado debe dirigir sus esfuerzos a desestimular, reducir los efectos e incluso erradicar la prostitución, cabe aclarar, sin perseguir a las personas y específicamente a las mujeres que se encuentran en estos contextos, pero sí a quienes se lucran de esta actividad explotando la sexualidad de las personas.

Las siguientes definiciones para adultos y adolescentes, se utilizaron esta guía con el fin de implementar recomendaciones para grupos de edad:

- Un adulto es una persona de 18 años o más.
- Un adolescente es una persona de entre 13 y 18 años.

Dadas las inquietudes expresadas por expertos temáticos del grupo desarrollador de la guía (GDG) y por las sociedades científicas, mediante un proceso de deliberación formal, se replanteo que el manejo de adolescentes sea dado por pediatría, pensando en disminuir las barreras de acceso, y con el fin de mejorar su adherencia. Por lo que, se decidió de manera unánime que el enfoque de adolescentes sea trabajado de manera exclusiva por un grupo de expertos en el manejo de población adolescente, que estará conformado por infectólogos de adultos, infectólogos pediatras, pediatras con experiencia en manejo de adolescentes, metodólogos y pacientes. Además, dado que hay elementos del componente de adultos como del componente de pediatría en donde es importante reconocer el subgrupo de adolescentes, este grupo será presentado en las 2 guías como un capítulo independiente, ya que se generarán recomendaciones específicas para este subgrupo.

**Perspectiva:** La Guía de práctica clínica a desarrollar contó con el enfoque de Salud Pública y Equidad, priorizando subgrupos de población afectadas por inequidades respecto a la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento y retención. Los subgrupos priorizados son: población clave y otros subgrupos vulnerables, para este fin, se utiliza la definición de población de clave y poblaciones vulnerables consideradas por la Organización Panamericana de la Salud y ONUSIDA que definen estas poblaciones así (9–11):

- **Población clave:** Conjunto de personas que, debido a una serie de prácticas específicas y condicionantes estructurales, presentan mayor riesgo de infección por el VIH (personas en situación de prostitución, HSH, personas que consumen Sustancias Psicoactivas (PSA) (especialmente, las personas que se inyectan drogas), personas transgénero y personas privadas de libertad) (9–11)
- **Subgrupos vulnerables:** Los grupos en situación de vulnerabilidad son grupos de personas que, en algunas situaciones o contextos, presentan una vulnerabilidad especial a la infección por el VIH, como madres con VIH que no tienen acceso a servicios de salud sexual reproductiva; bajo nivel socioeconómico; bajo nivel de educación; población indígena; lugar de residencia (urbano/rural y población con pobre acceso a servicios de salud); población sin régimen de afiliación o pobre afiliación (no trabajadores; migrantes; habitantes de calle). Estos grupos no se ven afectados por el VIH de forma uniforme en todos los países ni en los distintos tipos de epidemias (9,11).

**Contexto:** Las recomendaciones derivadas de esta GPC orientarán la atención primaria de adultos, gestantes, expuestos o que viven con VIH en Colombia.

### 1.2.2. Objetivo general

Actualizar, por medio de un proceso participativo y con enfoque de equidad, las recomendaciones clínicas informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento, y seguimiento de adultos, gestantes y adolescentes expuestos o que viven con VIH.

### 1.2.3. Objetivos específicos

- Establecer cuáles deben ser los esquemas de tratamiento para profilaxis pre-exposición y profilaxis post-exposición en personas expuestas a riesgo de infección por VIH.
- Determinar cuál es el mejor algoritmo de diagnóstico en adultos, con infección por VIH/SIDA.
- Establecer qué valoraciones clínicas y de laboratorio debe incluir la valoración inicial del paciente con diagnóstico de VIH/SIDA
- Determinar cuál debe ser el tiempo oportuno para el inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes que viven con VIH/SIDA.
- Determinar cuáles deben ser los esquemas de tratamiento antirretroviral de elección para iniciar en el manejo de pacientes que viven con VIH/SIDA.
- Determinar cuáles deben ser las alternativas terapéuticas de tratamiento antirretroviral en caso de presentarse intolerancia o toxicidad al primer tratamiento en pacientes que viven con VIH/SIDA.
- Determinar cuáles deben ser las alternativas terapéuticas de tratamiento antirretroviral, en caso de fracaso terapéutico de primera vez en pacientes que viven con VIH/SIDA.
- Establecer qué incluye y con qué frecuencia debe hacerse el seguimiento, en pacientes que viven con VIH/SIDA, en quienes ya se haya iniciado la atención integral, incluyendo el manejo de profilaxis para comorbilidades por VIH.

### 1.2.4. Justificación

Esta actualización surgió debido a que han pasado 5 años desde la elaboración de esta guía, y el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), a partir de consultas y recomendaciones recibidas, ha considerado necesario la actualización de la mencionada GPC basado en los siguiente:

- Se presentan cambios en la evidencia sobre los beneficios de algunas intervenciones no contempladas en la guía vigente, tales como la consideración de tratar a todos los pacientes independientemente de su recuento de CD4, o la intervención dirigida a la prevención descrita como profilaxis pre-exposición al VIH, especialmente en población de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y mujeres en situación de prostitución entre otras.
- Han aparecido nuevas intervenciones y esquemas de tratamiento tanto de primera como de segunda línea, recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que no están incluidas actualmente en la GPC ni en la lista de tecnologías financiadas con cargo a la UPC.

### 1.2.5. Grupo de pacientes considerados

Las recomendaciones que se generen irán dirigidas a la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento en adultos, gestantes y adolescentes expuestos o que viven con VIH.

### 1.2.6. Grupo de pacientes no considerados

Las recomendaciones que se generen no irán dirigidas a la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento en niñas y niños expuestos o que viven con VIH.

### 1.2.7. Ámbito de aplicación de la guía

**Ámbito asistencial:** Las recomendaciones que se generarán en la presente actualización de la guía van dirigidas a las instituciones prestadoras de servicios en salud que conforman el Sistema General de Salud y Seguridad Social de Colombia (SGSSS) En los entornos: hospitalario, domiciliario, urgencias y ambulatorio.

**Ámbito de base comunitaria:** Este escenario también será contemplado para el uso aplicación de las recomendaciones generadas en la GPC, especialmente para los aspectos como prevención, captación y diagnóstico.

### 1.2.8. Aspectos clínicos centrales

#### 1.2.8.1. Aspectos clínicos abordados en la actualización de la guía

La actualización se referirá a la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de adultos, gestantes y adolescentes expuestos o que viven con VIH. Aborda los siguientes aspectos del manejo clínico:

1. Prevención de infecciones, uso de la Profilaxis pre-exposición (PrEP) y manejo de prevención ante la exposición ocupacional y no ocupacional por medio de la profilaxis post-exposición (PEP)
2. Diagnóstico de la infección por VIH.
3. Tratamiento antirretroviral (inicio del tratamiento, mantenimiento y manejo en casos de fracaso terapéutico o terapias de recambio)
4. Seguimiento de los pacientes que reciben atención integral, con diagnóstico de infección por el VIH/SIDA. En este aspecto de abordaje clínico, será incluida la profilaxis de comorbilidades VIH.

#### 1.2.8.2. Aspectos clínicos NO cubiertos en la actualización de la guía

1. Factores de riesgo para la infección por VIH/SIDA



2. Manejo de enfermedades concomitantes, infecciosas y no infecciosas, relacionadas con la infección por VIH/ SIDA.
3. Manejo de infecciones oportunistas relacionadas con VIH/ SIDA
4. Manejo de efectos secundarios derivados del manejo de VIH/ SIDA

### 1.2.9. Usuarios

La presente guía dará recomendaciones para la prevención y el manejo de la infección por VIH: mujeres y hombres adultos, gestantes y adolescentes con exposición o que viven con VIH, por parte de médicos generales, médicos expertos en VIH, médicos especialistas (medicina interna, medicina familiar, patología clínica, infectología), profesionales de laboratorio clínico, enfermería, psicología, trabajo social y demás integrantes de grupos interdisciplinarios implicados en la atención de esta entidad, en el tratamiento ambulatorio y hospitalario en todos los servicios. También se consideraron como usuarios de esta guía los tomadores de decisiones y la academia.

### 1.2.10. Población objetivo

Adultos, gestantes y adolescentes, población clave y otros grupos vulnerables priorizados en el enfoque de equidad de esta guía de práctica clínica.

## 1.3. Preguntas clínicas abordadas por la guía

### 1.3.1. Dimensión prevención

#### 1.3.1.1. Pregunta Clínica 1

En personas sexualmente activas con riesgo substancial de infección por VIH con indicación de profilaxis pre-exposición con medicamentos, ¿cuál esquema de antirretrovirales y estrategia de entrega debe usarse para prevenir que adquieran la infección por VIH?

#### Sub Pregunta 1.1:

En personas sexualmente activas con riesgo substancial de infección por VIH con indicación de profilaxis pre-exposición con medicamentos, ¿debe usarse TDF o TDF/FTC o TAF/FTC o TDF/3TC o MVC o dapivirina o cabotegravir o rilpivirine comparadas entre ellas en sus diferentes formas farmacéuticas y posologías para prevenir que adquieran la infección por VIH?

<b>Población</b>	Personas sexualmente activas en situaciones de alto riesgo de infección por VIH.
<b>Intervenciones</b>	Profilaxis pre-exposición con: - TDF.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TDF/FTC.</li> <li>- TAF/FTC.</li> <li>- TDF/3TC.</li> <li>- MVC.</li> <li>- RPV.</li> <li>- Dapivirina.</li> <li>- Cabotegravir.</li> </ul>
<b>Comparadores</b>	<p>Entre ellas.</p> <p>Considerando cualquier forma farmacéutica y posología, a partir de la evidencia disponible en los estudios identificados.</p>
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidencia de infección por VIH (crítico).</li> <li>- Tolerancia a antirretrovirales (crítico).</li> <li>- Adherencia al seguimiento (crítico).</li> <li>- Eventos adversos (crítico).</li> </ul>
<b>Subgrupos de interés</b>	<p>Adicional a las poblaciones priorizadas en la guía, se valorará en parejas serodiscordantes.</p>

TDF: tenofovir disoproxilo fumarato; FTC: emtricitabina; TAF: tenofovir alafenamida; 3TC: lamivudina; MVC: Maraviroc; RPV: Rilpivirina

### Sub Pregunta 1.2:

En personas sexualmente activas con indicación de Profilaxis pre-exposición con medicamentos antirretrovirales, ¿debe ofrecerse una estrategia de entrega diaria vs de entrega a demanda para prevenir la infección por VIH?

<b>Población</b>	<p>Personas sexualmente activas con indicación de Profilaxis pre-exposición.</p>
<b>Intervenciones</b>	<p>Profilaxis pre-exposición oral Profilaxis pre-exposición diaria.</p>
<b>Comparadores</b>	<p>Estrategias de Profilaxis pre-exposición a demanda.</p>
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidencia de infección por VIH (crítico).</li> <li>- Adherencia a antirretrovirales (crítico).</li> <li>- Eventos adversos (crítico).</li> <li>- Comportamiento de riesgo para la infección por VIH posterior a la intervención (crítico).</li> <li>- Incidencia de otras infecciones de transmisión sexual (crítico).</li> </ul>

**Subgrupos de interés**

Se valorarán las indicaciones en las poblaciones priorizadas en la guía.

**1.3.1.2. Pregunta Clínica 2**

En personas con exposición ocupacional y no ocupacional al VIH, ¿se debe usar TDF/FTC DTG o TAF/FTC DTG o TDF/FTC RAL o TAF/FTC RAL o TDF/FTC DRV/r o TAF/FTC DRV/r o TDF/FTC ATV/r o TAF/FTC ATV/r o un esquema individualizado de antirretrovirales de acuerdo a las características de la fuente de la exposición versus otros esquemas de antirretrovirales basados en dos o tres fármacos para la prevención de la infección por VIH?

<b>Población</b>	Personas con exposición ocupacional o no ocupacional al VIH.
<b>Intervenciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- TDF/FTC+ DTG.</li><li>- TAF/FTC+ DTG.</li><li>- TDF/FTC+ RAL.</li><li>- TAF/FTC+ RAL.</li><li>- TDF/FTC+ DRV/r.</li><li>- TAF/FTC+ DRV/r.</li><li>- TDF/FTC+ ATV/r.</li><li>- TAF/FTC+ ATV/r.</li><li>- Otros esquemas basados en dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótido sin otros medicamentos o basado en 3 medicamentos, dos de los cuales deben ser inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótido donde el tercer medicamento puede ser otro inhibidor de integrasa, inhibidor de proteasa o ITRNN u otras opciones de acuerdo con la individualización del esquema en casos con fuente conocida que no sean cubiertos con las intervenciones anteriores.</li></ul>
<b>Comparadores</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Entre ellos.</li></ul>
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Incidencia de infección por VIH (crítico).</li><li>- Adherencia al tratamiento (crítico).</li><li>- Eventos adversos (crítico).</li><li>- Tolerancia al tratamiento (crítico).</li><li>- Comportamiento de riesgo para la infección por VIH posterior a la intervención (crítico).</li></ul>
<b>Subgrupos de interés</b>	Adicional a los subgrupos priorizados para esta guía se valorarán:

- Exposición ocupacional de fuente conocida con terapia antirretroviral o sin terapia antirretroviral y fuente no conocida.
- Exposición no ocupacional de fuente conocida con terapia antirretroviral o sin terapia antirretroviral y fuente no conocida.

### 1.3.2. Dimensión diagnóstico

#### 1.3.2.1. Pregunta Clínica 3

¿Cuál es la mejor estrategia (acceso y algoritmo) para el diagnóstico oportuno de infección por VIH en adultos, gestantes y adolescentes?

##### Sub Pregunta 3.1:

¿Es el autotest una estrategia complementaria que fortalece el acceso a un diagnóstico oportuno versus la realización de pruebas convencionales para el diagnóstico de VIH en adultos, gestantes y adolescentes en entornos clínicos y no clínicos?

<b>Población</b>	Adultos, gestantes y adolescentes.
<b>Intervenciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autotest.</li> <li>- Opt in</li> <li>- Opt out.</li> <li>- Prueba sin asesoría previa.</li> </ul>
<b>Comparadores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pruebas realizadas en una institución de salud.</li> <li>- Pruebas realizadas en organizaciones de base comunitaria.</li> <li>- Consentimiento informado.</li> <li>- Pruebas realizadas en los entornos de salud.</li> <li>- Pruebas realizadas en contextos extramurales.</li> <li>- Enfoque de acción acelerada</li> </ul>
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calidad de vida (crítico).</li> <li>- Inicio temprano de tratamiento (crítico).</li> <li>- Morbilidad (crítico).</li> <li>- Mortalidad (crítico).</li> <li>- Transmisión (crítico).</li> <li>- Diagnóstico temprano* (crítico).</li> </ul>
<b>Subgrupos de interés</b>	Se valorarán las indicaciones en las poblaciones priorizadas en la guía.

##### Sub Pregunta 3.2:

¿Se deben usar las pruebas de inmunoensayo o la carga viral versus el western blot o la carga viral para el diagnóstico oportuno de la infección por VIH en adultos, gestantes y adolescentes?

<b>Población</b>	Adultos, gestantes y adolescentes.
<b>Intervenciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pruebas de inmunoensayo.</li> <li>- Carga viral.</li> </ul>
<b>Comparadores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Western Blot.</li> <li>- Carga viral.</li> </ul>
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calidad de vida (crítico).</li> <li>- Inicio temprano de tratamiento (crítico).</li> <li>- Morbilidad (crítico).</li> <li>- Mortalidad (crítico).</li> <li>- Transmisión (crítico).</li> <li>- Diagnóstico temprano (acceso) (crítico).</li> <li>- Retención (crítico).</li> <li>- Rendimiento operativo para confirmación (crítico).</li> <li>- Rendimiento operativo para diagnóstico (crítico).</li> </ul>
<b>Subgrupos de interés</b>	Se valorarán las indicaciones en las poblaciones priorizadas en la guía.

### 1.3.3. Dimensión tratamiento

#### 1.3.3.1. Pregunta Clínica 4

En adultos, gestantes y adolescentes con diagnóstico reciente de infección por VIH ¿se debe iniciar terapia antirretroviral de forma inmediata al diagnóstico versus iniciarla de forma diferida?

<b>Población</b>	Adultos, gestantes y adolescentes con diagnóstico reciente de infección por VIH.
<b>Intervención</b>	Inicio inmediato de terapia antirretroviral.
<b>Comparador</b>	Inicio diferido de terapia antirretroviral.
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calidad de vida (crítico).</li> <li>- Supresión viral (crítico).</li> </ul>

<b>Subgrupos de interés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adherencia al tratamiento (crítico).</li> <li>- Progresión de la enfermedad (crítico).</li> <li>- Mortalidad (crítico).</li> <li>- Discapacidad (crítico).</li> <li>- Eventos adversos (crítico).</li> <li>- Resistencia a terapia antirretroviral (crítico).</li> <li>- Transmisión de la infección (crítico).</li> <li>- Falla virológica (crítico).</li> </ul> <p><b><u>DESENLACES RELACIONADOS CON MUJERES GESTANTES:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transmisión materno-fetal (crítico).</li> <li>- Mortalidad fetal o del recién nacido (crítico).</li> <li>- Morbilidad materno-obstétrica (crítico).</li> <li>- Morbilidad fetal o del recién nacido (crítico).</li> </ul>
	<p>Adicional a las poblaciones priorizadas en la guía, se valorará en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres gestantes.</li> <li>- Personas con comorbilidades en quienes se considere terapia antirretroviral altamente efectiva.</li> <li>- Personas que inician en el contexto de infecciones oportunistas.</li> </ul>

### 1.3.3.2. *Pregunta Clínica 5*

¿Cuál es el mejor esquema de terapia antirretroviral inicial en adultos, gestantes y adolescentes con diagnóstico reciente de infección por VIH, sin experiencia previa con antirretrovirales?

<b>Población</b>	Adultos, gestantes y adolescentes con diagnóstico reciente de infección por VIH, incluidas gestantes, sin experiencia previa con antirretrovirales.
<b>Intervenciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ABC/3TC + RAL.</li> <li>- TDF/ FTC + RAL.</li> <li>- TAF/ FTC + RAL.</li>   <li>- ABC/3TC + DTG.</li> <li>- TAF/FTC + DTG.</li> <li>- 3TC + DTG.</li> <li>- TAF/3TC + DTG.</li> <li>- TDF/FTC + DTG.</li>   <li>- TDF/FTC + EVG/c.</li> </ul>

- TAF/FTC + EVG/c.
- ABC/3TC + TDF.
- TAF/FTC + BIC.
- TDF/FTC + DRV/r.
- TAF/FTC + DRV/r.
- TDF/FTC + DRV/c.
- TAF/FTC + DRV/c.
- 3TC + DRV/r.
- TAF + DRV/c.
- 3TC/ABC + DRV/r.
- 3TC/ABC + DRV/c.
- 3TC + DRV/c.
- RAL + DRV/r.
- RAL + DRV/c.
- DTG + DRV/r.
- DTG + DRV/c.
- TDF/FTC + RPV.
- TAF/FTC + RPV.
- RPV + DTG.
- 3TC/FTC + DRV.
- TDF/FTC + EFV (400 mg).

## Comparadores<sup>5</sup>

- ABC/3TC + EFV<sup>1</sup>.
- ABC/3TC + ATV/r<sup>1</sup>
- ABC/3TC + DRV/r<sup>1</sup>
- ABC/3TC + RAL<sup>1</sup>
- TDF/FTC + EFV<sup>1</sup>
- TDF/FTC + ATV/r<sup>1</sup>
- TDF/FTC + DRV/r<sup>1</sup>
- TDF/FTC + RAL<sup>1</sup>
- AZT/3TC + NVP<sup>2</sup>
- AZT/3TC + LPV/r<sup>2,3</sup>
- AZT/3TC + FPV/r<sup>2</sup>
- AZT/3TC + ATV/r<sup>3</sup>
- ABC/3TC + NVP<sup>4</sup>
- TDF/FTC + NVP<sup>4</sup>

## Desenlaces

- ABC/3TC + LPV/r.
- TDF/FTC + LPV/r.
- TAF/FTC + DOR.
- TDF/FTC + DOR.

- Adherencia relacionada con falla virológica (crítico).
- Falla virológica (crítico).
- Resistencia a terapia antirretroviral (crítico).
- Adherencia relacionada con eventos adversos (crítico).
- Calidad de vida (crítico).
- Eventos adversos (crítico).
- Progresión de la enfermedad (crítico).
- Mortalidad (crítico).
- Transmisión de la infección (crítico).

### DESENLACES RELACIONADOS CON MUJERES GESTANTES:

- Transmisión materno-fetal (crítico).
- Morbilidad materno-obstétrica (crítico).
- Mortalidad fetal o del recién nacido (crítico).
- Morbilidad fetal o del recién nacido (crítico).

## Subgrupos de interés

Adicional a las poblaciones priorizadas en la guía, se valorará en:

- Mujeres gestantes: según trimestre de embarazo.
- Habitantes de la calle.
- Mujeres en todo el espectro del ciclo de vida: Adulta joven, Adulta mayor.
- Hombres en todo el espectro del ciclo de vida: Adulto joven, Adulto mayor.
- Personas a quienes se les realiza genotipificación desde el inicio del esquema antirretroviral.

TDF: tenofovir disoproxilo fumarato; FTC: emtricitabina; TAF: tenofovir alafenamida; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; EFV: Efavirenz; NVP: Nevirapina; LPV: Lopinavir; r: Ritonavir; 3TC: lamivudina; DRV: darunavir; DTG: Dolutegravir; RAL: Raltegravir; EVG: Elvitegravir; c: Cobicistat; AZT: Zidovudina; RPV: Rilpivirine; ATV: Atazanavir; BIC: Bictegravir; DOR: Doravirina.

### 1.3.3.3. *Pregunta Clínica 6*

En adultos, gestantes y adolescentes que viven con VIH y están recibiendo tratamiento antirretroviral, ¿se debe hacer cambio preventivo versus reactivo del tratamiento para manejar la intolerancia o toxicidad?



<b>Población</b>	Adultos, gestantes y adolescentes, recibiendo tratamiento antirretroviral.
<b>Intervención</b>	Cambio del esquema antirretroviral de forma preventiva.
<b>Comparador</b>	Cambio del esquema antirretroviral de forma reactiva.
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adherencia relacionada con eventos adversos (crítico).</li> <li>- Adherencia relacionada con falla virológica (crítico).</li> <li>- Eventos adversos (crítico).</li> <li>- Calidad de vida (crítico).</li> <li>- Falla virológica (crítico).</li> </ul> <p><b><u>DESENLACES RELACIONADOS CON MUJERES GESTANTES:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transmisión materno-fetal (crítico).</li> <li>- Morbilidad materno-obstétrica (crítico).</li> <li>- Mortalidad fetal o del recién nacido (crítico).</li> <li>- Morbilidad fetal o del recién nacido (crítico).</li> </ul>
<b>Subgrupos de interés</b>	<p>Adicional a las poblaciones priorizadas en la guía, se valorará en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres gestantes: según trimestre de embarazo y postparto.</li> <li>- Habitantes de la calle.</li> <li>- Mujeres en todo el espectro del ciclo de vida: Adulta joven, Adulta mayor.</li> <li>- Hombres en todo el espectro del ciclo de vida: Adulto joven, Adulto mayor.</li> </ul>

#### 1.3.3.4. *Pregunta Clínica 7*

En adultos, gestantes y adolescentes que viven con VIH, incluidas gestantes, que presentan fracaso terapéutico, ¿se debe realizar cambio secuencial de la terapia con los esquemas antirretrovirales vigentes o se debe hacer cambio con base en genotipificación?

<b>Población</b>	Adultos, gestantes y adolescentes que viven con VIH, incluidas gestantes que presentan fracaso terapéutico.
<b>Intervenciones</b>	<p>Esquemas empleados en práctica clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TDF/FTC + EFV.</li> <li>- ABC/3TC + EFV.</li> <li>- TDF/FTC + ATV/r.</li> <li>- ABC/3TC + ATV/r.</li> <li>- TDF/FTC + DRV/r.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ABC/3TC + DRV/r.</li> <li>- TDF/FTC + RAL.</li> <li>- ABC/3TC + RAL.</li>   <li>- ABC/3TC + DTG.</li> <li>- TDF/FTC+ DTG.</li> <li>- DTG/3TC.</li>   <li>- TDF/FTC + EVG/c.</li> <li>- TAF/FTC + EVG/c.</li>   <li>- TAF/FTC + BIC.</li>   <li>- TAF/FTC + DRV/r.</li> <li>- TDF/FTC + DRV/r.</li>   <li>- TDF/FTC + RPV.</li> <li>- TAF/FTC + RPV.</li>   <li>- 3TC/FTC + DOR.</li> </ul>
<b>Comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Genotipificación.</li> </ul>
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adherencia relacionada con efectos secundarios (crítico).</li> <li>- Adherencia relacionada con falla virológica (crítico).</li> <li>- Resistencia (crítico).</li> <li>- Falla virológica (crítico).</li> <li>- Mortalidad (crítico).</li> <li>- Progresión de la enfermedad (crítico).</li> <li>- Calidad de vida (crítico).</li> <li>- Eventos adversos (crítico).</li> </ul> <p><b><u>DESENLACES RELACIONADOS CON MUJERES GESTANTES:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transmisión materno-fetal (crítico).</li> <li>- Morbilidad materno-obstétrica (crítico).</li> <li>- Mortalidad fetal o del recién nacido (crítico).</li> <li>- Morbilidad fetal o del recién nacido (crítico).</li> </ul>
<b>Subgrupos de interés</b>	<p>Adicional a las poblaciones priorizadas en la guía, se valorará en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres gestantes: según trimestre de embarazo y postparto.</li> </ul>

TDF: tenofovir disoproxil fumarato; FTC: emtricitabina; TAF: tenofovir alafenamida; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; EFV: Efavirenz; NVP: Nevirapina; LPV: Lopinavir; r: ritonavir; RPV: Rilpivirina; DTG: dolutegravir; EVG: Elvitegravir; c: Cobicistat; RAL: raltegravir; BIC: Bictegravir; DOR: Doravirina

### 1.3.4. Dimensión seguimiento y retención

#### 1.3.4.1. Pregunta Clínica 8

¿Qué debería incluir, con qué frecuencia y cómo debe hacerse la valoración inicial y el seguimiento (clínico, paraclínico, retención y adherencia) en, adultos, gestantes y adolescentes que viven con VIH/SIDA?

<b>Población</b>	Adultos, gestantes y adolescentes, que viven con infección por VIH/SIDA.
<b>Intervenciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carga viral para VIH.</li><li>• Conteo de células CD4, CD8, CD4/CD8, porcentaje CD4.</li><li>• Hemograma tipo IV.</li><li>• Pruebas imagenológicas (Radiografía de tórax).</li><li>• Pruebas de función hepática (alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubinas y fosfatasa alcalina).</li><li>• Pruebas de función renal (tasa de filtración glomerular estimada, creatinina sérica, nitrógeno ureico, uroanálisis).</li><li>• Programas de evaluación y seguimiento de riesgo cardiovascular (presión arterial, electrocardiograma, escala de riesgo cardiovascular).</li><li>• Evaluación de resistencia a los ART (prueba de resistencia genotípica proteasa o integrasa/mutaciones).</li><li>• Prueba de tropismo viral</li><li>• Evaluación de coinfecciones (Pruebas para hepatitis A, B y C; infecciones de transmisión sexual: [Clamidia, gonococo, herpes II, virus del papiloma humano (VPH) citología vaginal o anal, sífilis- prueba serológica: venereal disease research laboratory /reagina plasmática rápida(VDRL/RPR)]; prueba para tuberculosis y tamizaje para tuberculosis latente; pruebas para otras infecciosas como toxoplasma, histoplasma, criptococo, y micobacterias; pruebas parasitológicas en presencia de eosinofilia persistente).</li><li>• Evaluación de hipersensibilidad de HLA*B 57:01.</li><li>• Valoración neurocognitiva (escala).</li><li>• Valoración de salud mental (escala).</li><li>• Evaluación metabólica (perfil lipídico, glicemia, hemoglobina glicosilada, pruebas tiroideas).</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil óseo (vitamina D, herramienta FRAX, densitometría ósea).</li> <li>• Valoración por oftalmología.</li> <li>• Valoración por nutricionista.</li> <li>• Pruebas de embarazo.</li> <li>• Valoración por obstetricia de alto riesgo.</li> <li>• Valoración perinatal.</li> <li>• Valoración por médico experto.</li> <li>• Valoración por infectología.</li> <li>• Valoración por químico farmacéutico.</li> <li>• Valoración por enfermería.</li> <li>• Valoración por psicología (evaluación psicosocial y grupo familiar).</li> <li>• Valoración por trabajo social.</li> <li>• Valoración por odontología.</li> <li>• Profilácticos para infecciones oportunistas.</li> <li>• Tamizaje neoplasias</li> <li>• Vacunación.</li> <li>• Adherencia.</li> <li>• Retención.</li> <li>• Herramientas y estrategias de telesalud.</li> </ul>
<b>Comparadores</b>	No realizar o no iniciar.
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad (carga viral indetectable y falla virológica) (crítico).</li> <li>• Mortalidad (crítico).</li> <li>• Eventos asociados con SIDA (crítico).</li> <li>• Eventos NO asociados con SIDA (crítico) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neoplasias.</li> <li>○ Infarto Agudo de Miocardio.</li> <li>○ Evento cerebrovascular.</li> <li>○ Insuficiencia renal crónica.</li> <li>○ Osteoporosis.</li> <li>○ Enfermedad inflamatoria intestinal.</li> <li>○ Síndrome metabólico.</li> <li>○ Trastorno neurocognitivo.</li> <li>○ Trastorno nutricional</li> </ul> </li> <li>• Adherencia al tratamiento antirretroviral (crítico).</li> <li>• Adherencia al programa de seguimiento (crítico).</li> <li>• Tolerancia (crítico).</li> <li>• Toxicidad relacionada con antirretrovirales (crítico).</li> <li>• Resistencia a los antirretrovirales (crítico).</li> <li>• Salud mental (crítico).</li> </ul>

## Subgrupos de interés

- Calidad de vida (crítico).
- Resultados adversos perinatales (crítico).
- Eventos adversos relacionados con profilácticos para infecciones oportunistas (importante).
- Eventos adversos relacionados con vacunas (importante).
- Embarazo

### ***Subpoblaciones:***

Adicional a las poblaciones priorizadas en la guía, se valorará en:

#### De acuerdo con el estado de la enfermedad:

- Pacientes recién diagnosticados con infección por VIH:
  - Menos de 200 CD4.
  - Más de 200 CD4.
  - Infección aguda.
- Paciente en seguimiento:
  - Paciente élite (persona con VIH que sin tratamiento antirretroviral mantiene la carga viral indetectable).
  - Paciente con carga viral indetectable por más de 1 año.
  - Paciente con carga viral detectable o indetectable menos de 1 año.

#### De acuerdo con el tratamiento con antirretrovirales (ART):

- Pacientes que no desean iniciar tratamiento con ART.

#### Enfoque por equidad de acuerdo con grupo etario:

- Pacientes adultos  $\geq 50$  años.

#### De acuerdo con coinfecciones:

- Pacientes con tuberculosis- VIH.

#### Enfoque por equidad de acuerdo con el género/mujeres:


- Edad reproductiva.
- Gestantes, postparto y lactancia.
- Peri y post menopausia.

## 1.4. Resumen de recomendaciones

### 1.4.1. Dimensión prevención

#### 1.4.1.1. Pregunta clínica 1.

En personas sexualmente activas con riesgo substancial de infección por VIH con indicación de profilaxis pre-exposición con medicamentos, ¿cuál esquema de antirretrovirales y estrategia de entrega debe usarse para prevenir que adquieran la infección por VIH?

Fuerte a favor (2021)	<b>Recomendación 1</b> Se recomienda el uso de tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) diario o tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) diario como medicamento para profilaxis preexposición de la infección por VIH en personas mayores de 12 años que se evalúen como de riesgo substancial de adquirir la infección por VIH Certeza en la evidencia: moderada.
Fuerte a favor (2021) 	<b>Recomendación 2</b> Se recomienda el uso de anillos de dapivirina para mujeres mayores de 18 años que se evalúen como de riesgo substancial de adquirir la infección por VIH de acuerdo a disponibilidad en el país. Observación: el panel decidió recomendar su uso una vez se encuentre disponible en el país y esté autorizado por la autoridad competente. Certeza en la evidencia: moderada.
Condicional a favor (2021)	<b>Recomendación 3</b> Se sugiere el uso de maraviroc como medicamento para profilaxis preexposición de la infección por VIH en personas mayores de 18 años que se evalúen en riesgo substancial de adquirir la infección por VIH cuando exista contraindicación de uso de las opciones recomendadas. Certeza en la evidencia: muy baja.
Fuerte a favor (2021)	<b>Recomendación 4</b> Se recomienda el uso diario o a demanda de los medicamentos recomendados para profilaxis preexposición en personas que se evalúen como de riesgo substancial de infección por VIH de acuerdo a las preferencias del usuario. Certeza en la evidencia: muy baja.

### 1.4.1.2. Pregunta clínica 2.

En personas con exposición ocupacional y no ocupacional al VIH, ¿se debe usar TDF/FTC DTG o TAF/FTC DTG o TDF/FTC RAL o TAF/FTC RAL o TDF/FTC DRV/r o TAF/FTC DRV/r o TDF/FTC ATV/r o TAF/FTC ATV/r o un esquema individualizado de antirretrovirales de acuerdo a las características de la fuente de la exposición versus otros esquemas de antirretrovirales basados en dos o tres fármacos para la prevención de la infección por VIH?


Fuerte a favor (2021)	<b>Recomendación 5</b> Se recomienda el uso de esquemas basados en 3 medicamentos como: tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/dolutegravir (TDF/FTC/DTG), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir (TDF/FTC/RAL), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir-cobicistat (TDF/FTC/EVG/c), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir-ritonavir (TDF/FTC/DRV/r) o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/maraviroc (TDF/FTC/MVC) como regímenes de profilaxis post-exposición en adultos con exposición no ocupacional y ocupacional. Certeza en la evidencia: muy baja.
--------------------------	---

Fuerte en contra (2021)	<b>Recomendación 6</b> No se recomienda usar esquemas basados en zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) como columna vertebral o con lopinavir /ritonavir (LPV/r) o atazanavir (ATV) con o sin ritonavir como tercer medicamento para profilaxis postexposición del VIH en adultos con exposición no ocupacional y ocupacional. Certeza en la evidencia: muy baja.
----------------------------	---


## 1.4.2. Dimensión diagnóstico

### 1.4.2.1. Pregunta clínica 3.

¿Cuál es la mejor estrategia (acceso y algoritmo) para el diagnóstico oportuno de infección por VIH en adultos, gestantes y adolescentes?

Fuerte a favor (2021) 	<b>Recomendación 7</b> Se recomienda el autotest como una opción diagnóstica para la tamización de VIH en adultos, adolescentes y gestantes. La confirmación del diagnóstico será realizada de acuerdo al algoritmo vigente (ver "Algoritmo diagnóstico mayores de 18 meses y Algoritmo diagnóstico mujeres gestantes"). Certeza en la evidencia: baja.
---	---

<p>Condicional a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 8</b></p> <p>Recomendación 8: Se sugiere que se dé una información básica* previa a la prueba de VIH, que sea ajustada según la población y lugar donde se realice.</p> <p>Observaciones:</p> <p>* Información básica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Conceptos generales sobre VIH/SIDA (definición, mecanismos de transmisión, pronóstico).</li> <li>Explicación del tipo de prueba que se va a realizar.</li> <li>Rutas de atención.</li> <li>Información sobre la importancia de la adherencia.</li> <li>Indagar sobre los contextos de vulnerabilidad a diferente nivel (individual, social, programático) que puedan afectar la respuesta de cada persona ante el resultado, y a partir de esto, desarrollar estrategias que puedan transformarlos.</li> <li>Preguntar por dudas adicionales y si se comprendió la información suministrada.</li> </ol> <p>En caso de realización de pruebas para VIH en el contexto de exposición al VIH (ocupacional y no ocupacional), se debe adaptar la información previa a la prueba con elementos diferenciales y remitir a grupos de apoyo para manejo según las condiciones particulares de cada persona.</p> <p>Certeza en la evidencia: moderada</p>
---------------------------------------	--

<p>Fuerte a favor (2021)</p> 	<p><b>Recomendación 9</b></p> <p>Se recomienda el uso de las pruebas rápidas (prueba rápida de tercera o cuarta generación o inmunoensayo (ELISA o quimioluminiscencia) o prueba molecular rápida para la tamización de la población como parte del algoritmo diagnóstico (Ver Figura 1. Algoritmo diagnóstico en mayores de 18 meses y Figura 2. Algoritmo diagnóstico en mujeres gestantes).</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
--	--

### 1.4.3. Dimensión tratamiento


#### 1.4.3.1. Pregunta clínica 4.

En adultos, gestantes y adolescentes con diagnóstico reciente de infección por VIH ¿se debe iniciar terapia antirretroviral de forma inmediata al diagnóstico versus iniciarla de forma diferida?

<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 10</b></p> <p>Se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes adolescentes y adultos (mayores de 18 años) que reciben diagnóstico</p>
----------------------------------	---





	de infección por VIH lo más pronto posible, dentro de las siguientes 4 semanas al diagnóstico. Certeza en la evidencia: moderada.
--	--


Fuerte a favor (2021) 	<p><b>Recomendación 11</b></p> <p>Se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes gestantes que reciben diagnóstico de infección por VIH inmediatamente posterior a dos pruebas reactivas, independientemente del momento del embarazo.</p> <p>Observaciones: Obtención de muestra previo al inicio de TAR, para estimación de carga viral – (Ver capítulo de diagnóstico)</p> <p>Certeza de la evidencia: moderada</p>
---	---

#### 1.4.3.2. Pregunta clínica 5.

¿Cuál es el mejor esquema de terapia antirretroviral inicial en adultos, gestantes y adolescentes con diagnóstico reciente de infección por VIH, sin experiencia previa con antirretrovirales?

Fuerte a favor (2021) 	<p><b>Recomendación 12</b></p> <p>Se recomienda, en personas con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de infección por VIH sin experiencia previa con antirretrovirales, iniciar tratamiento con antirretroviral según los siguientes esquemas:</p> <table border="1" data-bbox="467 1136 1382 1755"> <thead> <tr> <th>Regímenes</th> <th>Esquemas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Regímenes preferidos</td> <td>Dolutegravir (DTG) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC) Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Dolutegravir (DTG) / abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) Dolutegravir (DTG) / lamivudina (3TC)</td> </tr> <tr> <td>Regímenes alternativos</td> <td>Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Raltegravir (RAL) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC) Elvitegravir / cobicistat (EVG/c) / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Certeza en la evidencia: moderada a baja.</p>	Regímenes	Esquemas	Regímenes preferidos	Dolutegravir (DTG) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC) Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Dolutegravir (DTG) / abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) Dolutegravir (DTG) / lamivudina (3TC)	Regímenes alternativos	Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Raltegravir (RAL) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC) Elvitegravir / cobicistat (EVG/c) / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC)
Regímenes	Esquemas						
Regímenes preferidos	Dolutegravir (DTG) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC) Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Dolutegravir (DTG) / abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) Dolutegravir (DTG) / lamivudina (3TC)						
Regímenes alternativos	Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Raltegravir (RAL) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC) Elvitegravir / cobicistat (EVG/c) / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC)						

Condicional a favor (2021) 	<p><b>Recomendación 13</b></p> <p>Se sugiere, en personas con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de infección por VIH sin experiencia previa con antirretrovirales, considerar el régimen bictegravir (BIC) / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC) dentro de los esquemas de regímenes preferidos y doravirina (DOR) / lamivudina (3TC) / tenofovir disoproxil fumarato (TDF) dentro de los esquemas de regímenes alternativos para el tratamiento de inicio, una vez estén autorizados por la autoridad competente.</p> <p>Certeza en la evidencia: moderada a alta.</p>
--	--

Fuerte a favor (2021) 	<p><b>Recomendación 14</b></p> <p>Se recomienda, en gestantes mayores a 18 años viviendo con VIH sin experiencia previa con antirretrovirales e independientemente de la edad gestacional, iniciar tratamiento con antirretroviral según los siguientes esquemas:</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="text-align: center;">Esquemas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">Regímenes preferidos</td> <td>           Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)            Dolutegravir (DTG) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)            Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)            Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)         </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Regímenes alternativos</td> <td>           Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / Emtricitabina (FTC)            Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) **            Darunavir/ritonavir (DRV/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) *            Darunavir/ritonavir (DRV/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) *         </td> </tr> </tbody> </table> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>		Esquemas	Regímenes preferidos	Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Dolutegravir (DTG) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)	Regímenes alternativos	Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / Emtricitabina (FTC) Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) ** Darunavir/ritonavir (DRV/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) * Darunavir/ritonavir (DRV/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) *
	Esquemas						
Regímenes preferidos	Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Dolutegravir (DTG) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)						
Regímenes alternativos	Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / Emtricitabina (FTC) Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) ** Darunavir/ritonavir (DRV/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) * Darunavir/ritonavir (DRV/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) *						

**1.4.3.3. Pregunta clínica 6.**

En adultos, gestantes y adolescentes que viven con VIH y están recibiendo tratamiento antirretroviral, ¿se debe hacer cambio preventivo versus reactivo del tratamiento para manejar la intolerancia o toxicidad?

Fuerte a favor	<b>Recomendación 15</b>
----------------	-------------------------

(2021)	<p>Se recomienda, en personas con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de infección por VIH que se encuentren con carga viral indetectable* durante más de 6 meses con su esquema de tratamiento actual, en quienes se detectan eventos adversos o riesgo de los mismos basado en sus comorbilidades, interacciones o posibles pérdidas de adherencia, que se modifique el esquema actual a un régimen que tenga un mejor perfil de seguridad y adherencia. Ver tabla 1: Regímenes de preferencia para inicio de terapia antirretroviral según escenarios clínicos específicos o comorbilidades y Tabla 2 Regímenes de preferencia para cambio de terapia antirretroviral por presencia de efectos adversos o toxicidad.</p> <p>Certeza en la evidencia: moderada a baja.</p> <p><i>*Carga viral indetectable: valores de ARN VIH-1 inferior al límite de detección de la prueba de carga viral.</i></p>
--------	--

#### 1.4.3.4. *Pregunta clínica 7.*

En adultos, gestantes y adolescentes que viven con VIH, incluidas gestantes, que presentan fracaso terapéutico, ¿se debe realizar cambio secuencial de la terapia con los esquemas antirretrovirales vigentes o se debe hacer cambio con base en genotipificación?


Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 16</b></p> <p><b>16a:</b> Se recomienda realizar pruebas de genotipo para evaluar la resistencia a antirretrovirales en personas que viven con VIH a partir de la primera falla virológica.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p> <p><b>16b:</b> Se recomienda la realización de genotipo de integrasa, cuando la falla sea a esquemas que incluya inhibidores de integrasa.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja</p> <p><b>16c:</b> Se recomienda que el régimen de cambio de antirretroviral, frente a la primera falla virológica, debe contener al menos dos y preferiblemente tres medicamentos activos contra VIH.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja</p>
--------------------------	---


#### 1.4.4. **Dimensión seguimiento y retención**


##### 1.4.4.1. *Pregunta clínica 8.*

¿Qué debería incluir, con qué frecuencia y cómo debe hacerse la valoración inicial y el seguimiento (clínico, paraclínico, retención y adherencia) en, adultos, gestantes y adolescentes que viven con VIH/SIDA?

#### 1.4.4.1.1. Equipos de atención y estrategias de seguimiento y retención

Fuerte a favor (2021) 	<b>Recomendación 17</b> <p>Se recomienda que la atención a las personas que viven con VIH se realice por parte de un equipo interdisciplinario integrado en un programa de seguimiento, que incorpore diversas estrategias para asegurar el resultado. El equipo interdisciplinario debe estar conformado por: médico experto, psicólogo, psiquiatra, nutricionista, enfermero, trabajador social, químico farmacéutico, odontólogo y personal encargado del cumplimiento bajo el liderazgo clínico de un infectólogo.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja.</p>
Condicional a favor (2021)	<b>Recomendación 18</b> <p>Se sugiere que las personas que viven con VIH sean valoradas por un médico infectólogo dentro de los 3 primeros meses de ingreso al programa de atención, después de haber sido valorado por el médico experto, de tal forma que se tenga la información necesaria para evaluar el paciente y realizar el seguimiento del tratamiento antirretroviral. En caso de no cumplir con criterios para priorizar la evaluación por infectología este plazo para la primera evaluación por infectología no debe exceder los 6 meses.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basado en consenso).</p>
Condicional a favor (2021)	<b>Recomendación 19</b> <p>Se sugiere que la valoración por infectología se realice como mínimo 1 vez al año, o según criterio del médico experto o del infectólogo.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
Fuerte a favor (2021)	<b>Recomendación 20</b> <p>Se recomienda que la valoración por nutrición se realice al ingreso al programa de atención y durante el seguimiento por lo menos 1 vez al año, o bajo consideración de los profesionales del equipo interdisciplinario. El uso de complementos nutricionales debe ser indicado y dirigido por nutrición y debe contar con un seguimiento mínimo cada tres meses.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
Fuerte a favor (2021)	<b>Recomendación 21</b> <p>Se recomienda que la valoración por parte de los siguientes profesionales de la salud: trabajo social, psicología y enfermería, se realice al inicio y se oferte al menos una vez al año o de acuerdo con</p>


	<p>los requerimientos de las personas que viven con VIH e indicación de los profesionales del equipo interdisciplinario.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 22</b></p> <p>Se recomienda que la valoración por parte de los siguientes profesionales de la salud: química farmacéutica y odontología, se realice dos veces al año y se individualice de acuerdo a las necesidades del paciente. La atención por químico farmacéutico además se debe realizar cada vez que ocurra un cambio de TAR u ocurra un evento adverso.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 23</b></p> <p>Se recomienda que dentro de las estrategias para mejorar la adherencia de las personas al programa de atención se cuente con un comité estratégico interdisciplinario, con el apoyo técnico de un profesional en infectología, con la potestad de tomar decisiones y resolver problemas, en forma similar a una junta médica.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 24</b></p> <p>Se recomienda que en mujeres que viven con VIH y se confirme la gestación, la valoración por obstetricia se realice lo más pronto posible y en todo caso dentro del mes siguiente a la confirmación del embarazo.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
<p>Fuerte a favor (2021)</p> <p></p>	<p><b>Recomendación 25</b></p> <p>Se recomienda que, se incluya el control prenatal como parte del seguimiento de gestantes con infección por VIH como parte de la atención integral en VIH.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 26</b></p> <p>Se recomienda que en grupos de personas que viven con VIH en los que se reconozcan barreras de acceso, se contemplen estrategias para realizar la atención con el apoyo de telesalud, otras estrategias de atención ambulatoria y presencialidad mínima cada seis meses</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
<p>Condicional a favor</p>	<p><b>Recomendación 27</b></p>

<p>(2021)</p> 	<p>Se sugiere que las estrategias de telesalud estén encaminadas a complementar y apoyar el seguimiento efectivo de las personas que viven con VIH y a mejorar la adherencia a la atención integral en VIH. Su uso debe ser recomendado por el médico experto o el infectólogo encargado, siguiendo los protocolos y las normas de habilitación en el país.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
---	--

<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 28</b></p> <p>Se recomienda que en las personas que viven con VIH se realicen intervenciones educativas relacionadas con la planificación del embarazo, los cuidados preconcepcionales y opciones de profilaxis pre-exposición en parejas discordantes.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
----------------------------------	--

<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 29</b></p> <p>Se recomienda incorporar en el proceso de atención a las personas viviendo con VIH estrategias de adherencia tales como capacitación de grupos de apoyo, trabajo por pares o grupo de redes sociales.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
----------------------------------	---

<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 30</b></p> <p>Se recomienda suministrar información sobre las rutas de acceso al diagnóstico a las parejas de las personas que están en el programa de atención, así como hacer seguimiento a los resultados.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
----------------------------------	--

<p>Fuerte a favor (2021)</p> 	<p><b>Recomendación 31</b></p> <p>Se recomienda que, en la consulta de ingreso al programa de atención en VIH, en todas las mujeres con antecedente gestacional se indague sobre el estado diagnóstico de los hijos, para verificar que se haya descartado la transmisión materno infantil. Esta recomendación aplica al seguimiento de las madres que viven con VIH y que tienen hijos menores de 15 años.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
--	--

*1.4.4.1.2. Estudios clínicos y paraclínicos*

<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 32</b></p> <p>Se recomienda que en las personas que viven con VIH la valoración inicial y el seguimiento incluya un examen físico completo, laboratorios clínicos de acuerdo a la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3, clasificación del</p>
----------------------------------	---

	<p>riesgo psicosocial y se brinde educación básica sobre el VIH y sus formas de transmisión.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
--	---

<p>Fuerte a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 33</b></p> <p>Se recomienda que en el seguimiento de la función renal de las personas que viven con VIH se utilice de forma sistemática el cálculo de la depuración de creatinina con la ecuación CKD-EPI y como alternativa MDRD. La medición del cambio en la función renal debe incluir la valoración de la depuración de creatinina usando la misma ecuación.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
----------------------------------	---

<p>Condiciona a favor (2021)</p>	<p><b>Recomendación 34</b></p> <p>Se sugiere realizar densitometría ósea según recomendaciones para la población general**. Adicionalmente, cada dos años si hay progresión de enfermedad o según los resultados de la densitometría previa, o un valor de CD4 bajo (&lt;200 células/ mm<sup>3</sup>), o uso de tenofovir disoproxil fumarato y a criterio médico de acuerdo con la condición de las personas viviendo con VIH.</p> <p>Determinar el riesgo mediante la ecuación FRAX (sin densitometría) en mayores de 40 años y ante presencia de factores de riesgo.</p> <p>**Considere la DXA en cualquier persona con <math>\geq 1</math> de los siguientes factores:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mujeres posmenopáusicas.</li> <li>2. Hombres y mujeres de 50 años o más.</li> <li>3. Alto riesgo de caídas.</li> <li>4. Personas entre 40 y 50 años con alto riesgo de fractura (&gt; 20% riesgo de fractura osteoporótica a 10 años basado en la evaluación FRAX sin DXA).</li> <li>5. Historia de fractura de bajo impacto.</li> <li>6. Hipogonadismo clínico (sintomático).</li> <li>7. Uso de glucocorticoides por vía oral (mínimo 5 mg/día de prednisona o su equivalente por más de 3 meses).</li> </ol> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
--	---

<p>Fuerte en contra (2021)</p>	<p><b>Recomendación 35</b></p> <p>No se recomienda realizar radiografía de tórax de rutina en las personas que viven con VIH, excepto en personas con cualquier síntoma respiratorio a criterio clínico.</p> <p>Certeza en la evidencia: moderada</p>
--	---

Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 36</b></p> <p>Se recomienda en personas que tienen sexo anal o evidencia de infección por VPH en región perianal realizar tamización con citología anal para VPH anogenital en la primera valoración y anualmente. En personas con resultados de citología anormal (lesión de alto o bajo grado, ASCUS) se recomienda completar el estudio con anoscopia de alta resolución o, en escenarios donde no esté disponible, realizar genotipificación del VPH.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
--------------------------	--

Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 37</b></p> <p>Se recomienda realizar pruebas de genotipo para evaluar la resistencia a antirretrovirales en personas que viven con VIH a partir de la primera falla virológica.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja</p>
--------------------------	--

Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 38</b></p> <p>Se recomienda la realización de genotipo de integrasa cuando la falla virológica esté relacionada con esquemas que incluyan inhibidores de integrasa.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja</p>
--------------------------	--

Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 39</b></p> <p>Se recomienda hacer genotipificación en personas naive que vayan a iniciar terapia antirretroviral y que pertenezcan a los siguientes grupos*: personas con profilaxis para VIH previa; parejas sexuales de personas con resistencia o sospecha de resistencia; mujeres gestantes**; niños con transmisión materno infantil o personas con riesgo de haber adquirido la infección en países o poblaciones donde la prevalencia de resistencia transmitida sea alta.</p> <p>*La espera del reporte no debe demorar el inicio de la terapia antirretroviral en ninguno de los casos.</p> <p>**En mujeres gestantes, tan pronto se cuente con dos pruebas de anticuerpos para VIH positivas se tomará muestra para carga viral y genotipo y se iniciará terapia antirretroviral. En ningún momento se debe retrasar el inicio de la terapia antirretroviral en la mujer gestante por no disponibilidad de la toma de genotipo.</p> <p>Observación: No se requiere hacer genotipo si se inicia terapia antirretroviral con inhibidores de integrasa.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
--------------------------	---

Fuerte a favor	<b>Recomendación 40</b>
----------------	-------------------------



(2021)	<p>Se recomienda que la interpretación de pruebas de resistencia se realice por parte del médico infectólogo o en conjunto con el médico experto.</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja (basada en consenso).</p>
--------	--

Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 41</b></p> <p>Se recomienda realizar la determinación del HLA-B*57:01 en toda persona viviendo con VIH antes del inicio de terapia antirretroviral que incluya abacavir.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
--------------------------	--

#### 1.4.4.1.3. *Profilaxis para infecciones oportunistas*

Condiciona l a favor (2021)	<p><b>Recomendación 42</b></p> <p>Se sugiere que en personas que viven con VIH se inicie profilaxis para criptococo basado en fluconazol, o con itraconazol (en el caso de contraindicación al fluconazol) cuando se tenga un recuento de CD4 inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>, hasta tener el reporte de antígeno para criptococo en suero, si el resultado es negativo se deberá suspender la profilaxis. (ver tabla de dosis).</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
--------------------------------------	--

Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 43</b></p> <p>Se recomienda que en personas que viven con VIH con prueba de tuberculina positiva o IGRA positivo o que tengan contacto cercano con una persona con tuberculosis, se realice profilaxis según disponibilidad de medicamentos con alguna de las siguientes alternativas: rifapentina más isoniazida por 1 mes, rifapentina más Isoniazida por 3 meses o Isoniazida por 6 meses (ver tabla con dosis) *.</p> <p>Certeza en la evidencia: moderada.</p>
--------------------------	---

Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 44</b></p> <p>Se recomienda que en personas viviendo con VIH con inmunodeficiencia avanzada* y que tengan IgG-Toxoplasma positiva, se realice profilaxis para toxoplasmosis con trimetoprim sulfametoxazol o de manera opcional dapsona con pirimetamina y ácido fólico (ver tabla con dosis).</p> <p>* Inmunodeficiencia avanzada: recuento de células CD4 menor de 200 células/ mm<sup>3</sup> o menos de 14% o presencia de cualquier enfermedad indicadora SIDA independientemente del conteo de células CD4.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
--------------------------	---

Fuerte en contra (2021)	<p><b>Recomendación 45</b></p> <p>No se recomienda usar profilaxis para el complejo mycobacterium avium (MAC) excepto en aquellas personas que por criterio clínico no se les pueda iniciar la TAR en un lapso de 4 semanas y que tengan recuento de CD4&lt;50 células/mm3.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 46</b></p> <p>Se recomienda iniciar la profilaxis primaria para neumonía por Pneumocystis jirovecii con trimetoprim sulfametoxazol* y de manera opcional con dapsona* a toda persona que vive con VIH, incluyendo embarazadas, con o sin tratamiento antirretroviral y que tenga cualquiera de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuento de CD4 &lt;200 células/mm3.</li> <li>- Candidiasis orofaríngea.</li> <li>- Porcentaje de CD4 &lt;14%</li> <li>- Cualquier enfermedad definitoria de SIDA.</li> </ul> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 47</b></p> <p>Se recomienda el uso Itraconazol 200 mg/día en solución oral como profilaxis primaria para histoplasmosis en personas que viven con VIH que están en alto riesgo debido a exposición ocupacional* o residentes en áreas hiperendémicas y con recuento de CD4 &lt; 150 células/mm3.</p> <p>Observaciones: *Actividades relacionadas con la remoción de tierra, demolición o espeleología.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
Fuerte en contra (2021)	<p><b>Recomendación 48</b></p> <p>No se recomienda usar profilaxis primaria para candidiasis en personas que viven con VIH.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>
Fuerte en contra (2021)	<p><b>Recomendación 49</b></p> <p>No se recomienda realizar profilaxis primaria para citomegalovirus en personas viviendo con VIH.</p> <p>Certeza en la evidencia: baja.</p>

*1.4.4.1.4. Vacunación en personas que viven con VIH*

Fuerte a favor (2021)	<p><b>Recomendación 50</b></p> <p>Se recomienda que en la valoración inicial y en la de seguimiento de las personas que viven con VIH se indague sobre los antecedentes de inmunización y se provea la vacunación de acuerdo a cada caso (ver tabla de vacunación).</p> <p>Certeza en la evidencia: muy baja.</p>
--------------------------	---

## 1.5. Referencias

1. Cristina A, Alvarez P. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2014;
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. 2017;
3. Mora-Rojas RB, Alzate-Posada ML, Rubiano-Mesa YL. Prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en Colombia: brechas y realidades. Rev Gerenc y Políticas Salud [Internet]. 2017 Jul 9;16(33):19–34. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1657-70272017000200019&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1657-70272017000200019&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
4. Casale M, Boyes M, Pantelic M, Toska E, Cluver L. Suicidal thoughts and behaviour among South African adolescents living with HIV: Can social support buffer the impact of stigma? J Affect Disord [Internet]. 2019 Jul 11;245:82–90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032717324898>
5. Orza L, Bewley S, Logie CH, Crone ET, Moroz S, Strachan S, et al. How does living with HIV impact on women’s mental health? Voices from a global survey. J Int AIDS Soc [Internet]. 2015 Jul 9;18(6S5):20289. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7448/IAS.18.6.20289>
6. ONUSIDA. Country factsheet Colombia 2019 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/colombia>
7. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento VIH/SIDA. Período epidemiológico XIII. Colombia, 2020. [Internet]. 2020 [cited 1BC Mar 25]. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/VIH-SIDA PE XIII 2020.pdf>
8. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del VIH en Colombia 2019. 2020. 2020;162.
9. Directrices unificadas sobre prevención, diagnóstico, tratamiento y atención de la infección por el VIH para grupos de población clave. Julio del 2016. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Organización Panamericana de la Salud. Marco de monitoreo de los servicios relacionados con el VIH y las ITS para grupos de población clave en América Latina y el Caribe. Washington, D.C.: OPS; 2019;
11. ONUSIDA. Hoja de ruta de prevención del VIH para 2020.

## 2 METODOLOGIA DE LA ACTUALIZACIÓN

La actualización de esta GPC se hizo a partir de los lineamientos de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (1), la cual proporciona la metodología recomendada por MSPS para la elaboración de las GPC para el país, y de la *Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano* (2).

La evaluación del conjunto de la evidencia y la determinación de la certeza de la evidencia sobre beneficios o riesgos se realizó por medio de la aproximación del grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* (3).

La formulación de las recomendaciones y la gradación de su fuerza se hizo mediante la aproximación GRADE (3) y los marcos *GRADE de la evidencia a la recomendación o Evidence to Decision (EtD)* (4–7), los cuales proporcionaron juicios sobre el balance de beneficios y riesgos, certeza en la evidencia, uso de recursos, aceptabilidad, factibilidad, valoraciones y preferencias y equidad para la toma de decisiones de manera que el proceso se realizara de manera estructurada y transparente.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta el marco de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incorpora la perspectiva de salud pública y servicios en salud a través de la valoración de aceptabilidad sociocultural, derechos humanos, aspectos de equidad, no discriminación, transparencia y participación, implicaciones sociales, financieras y factibilidad (8) de las intervenciones evaluadas.

Como un aspecto metodológico importante es esta actualización, se tuvo en cuenta el enfoque de equidad propuesto para poblaciones clave y subgrupos vulnerables bajo las recomendaciones del grupo Cochrane de Equidad, utilizando la herramienta PROGRESS plus, que identifica las características que estratifican las oportunidades y los resultados de salud basados en: lugares de residencia, raza/ etnia/ cultura/ lenguaje, ocupación, género/sexo, religión, educación, estatus socioeconómico, capital social e indicadores de inequidad asociados con discriminación (9,10), a la luz de estos determinantes de la equidad, se rastrearon las características actuales de la población que vive con VIH en Colombia, y cuando fue posible, evidencia que permitiera reconocer la configuración de inequidades en la población que vive con VIH en general, o como consecuencia de algunas intervenciones evaluadas en la presente GPC.

A continuación se describe el proceso metodológico realizado, el cual aplicó tanto para la actualización de la guía para población pediátrica como para población adulta.

### 2.1 Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía

Para la conformación del grupo desarrollador (GDG) se llevó a cabo un proceso de selección que inició con la identificación de las sociedades científicas, organizaciones de pacientes, universidades y profesionales independientes que por su trayectoria técnica o académica representaran un aporte significativo a la actualización de la GPC. Estos actores identificados fueron convocados mediante invitación directa a participar; y a través de las

sociedades científicas, grupos de investigación en VIH del país y organizaciones de pacientes y organizaciones de base comunitaria, quienes enviaron delegados para la conformación del GDG.

La identificación de los diferentes involucrados se hizo siguiendo la técnica de mapeo de actores, realizando una búsqueda activa de las sociedades y organizaciones relacionadas con el VIH, esta técnica se complementó con información por bola de nieve, dónde algunos de estos actores remitían a otros posicionados en el tema de interés. En el caso de las organizaciones de pacientes y organizaciones de base comunitaria, se realizó además un proceso de votación entre estas con el fin de elegir los representantes de los pacientes en las diferentes dimensiones que aborda la guía. Los representantes de pacientes, cuidadores, organizaciones de base comunitaria y organizaciones de la sociedad civil elegidos fueron participantes activos durante los diferentes momentos que conformaron el proceso de actualización de la GPC (ver Anexo 1.1. Herramienta 16).

El GDG se estructuró en varios subgrupos: grupo CORE (encargado de la orientación metodológica y temática), grupo de profesionales clínicos, grupo de expertos(as) técnicos(as) (en metodologías cuantitativa y cualitativa, en epidemiología clínica, en salud pública, en economía de la salud, en análisis de datos y en modelos de salud, en química-farmacéutica y en ingeniería biomédica) y representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria. Para cada dimensión (prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento) se conformó a su vez un equipo de trabajo con integrantes de cada subgrupo. En la figura 1 se presentan la estructura del GDG.

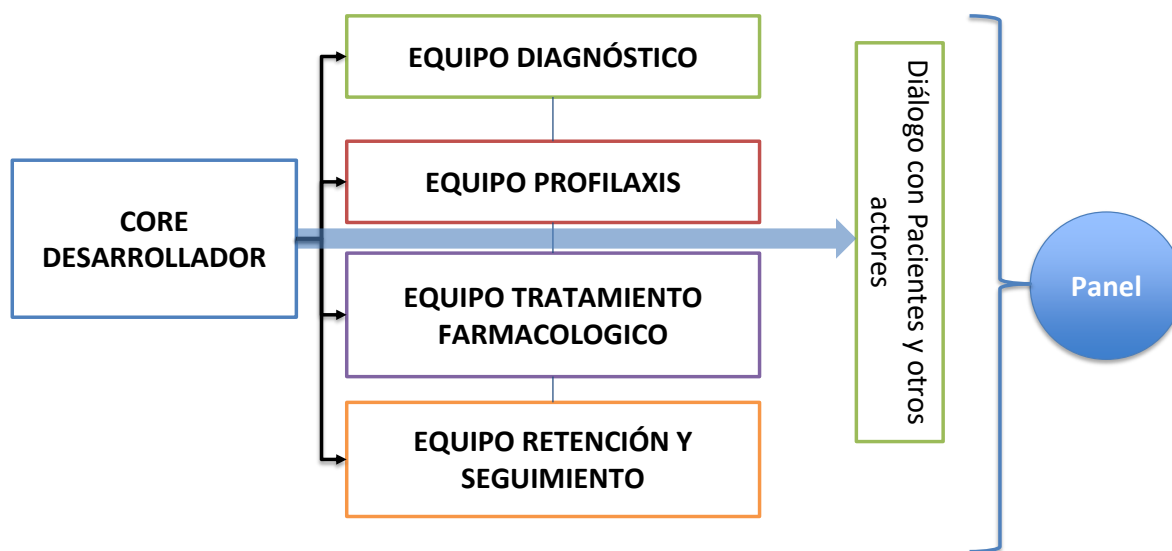


Figura 1. Estructura del GDG. El grupo *CORE* fue transversal a todo el proceso. Cada equipo de trabajo por dimensión fue integrado por expertos clínicos, técnicos y representantes de los pacientes.

El listado y perfil de cada uno de los participantes puedes ser consultado en el anexo 1.2.

## 2.2 Declaración y análisis de conflictos de interés

Con el fin de realizar un proceso transparente y legítimo, previo al inicio de las actividades

para el desarrollo de la GPC, los participantes del GDG realizaron la declaración de conflictos de intereses relacionados con los aspectos abordados por esta GPC. Para tal fin, se empleó el formato estándar desarrollado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que incluye la declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, económicos no personales.

La evaluación de los posibles conflictos de intereses fue realizada por el comité de conflicto de intereses del IETS de manera independiente. El comité de conflictos de intereses determinó los potenciales conflictos de intereses y, en la primera reunión presencial del GDG y el panel de expertos, recomendó declarar de manera transparente sus potenciales conflictos de intereses. Así mismo, recomendó que en el momento en que su estado de intereses y potenciales conflictos de intereses se viera modificado por sus actividades laborales, económicas o personales, lo declarara al líder del grupo desarrollador para que este lo notificara al comité de conflictos de intereses del IETS. Además, los participantes del GDG realizaron declaraciones de conflictos de intereses en diferentes puntos del proceso, relacionados con la generación de las preguntas PICO, calificación de los desenlaces, generación y validación de las recomendaciones. En la tabla 1, se detallan las categorías de participación según el conflicto de intereses declarado y sus implicaciones.

**Tabla 1. Categorías de participación.**

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona declara no tener ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas de las etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la

Categoría	Definición	Implicación
	con el proceso en cuestión.	naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2019

En los casos en que se declaró algún conflicto, se comunicó al GDG para que se valorará la posibilidad de participación. Para definir el tipo de conflictos se recurrió a lo establecido en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (1) y las recomendaciones de Schünemann et al (11), quienes establecen 9 principios para valorar y gestionar los conflictos de intereses en el marco del desarrollo de una GPC. Para los casos en los que no se obtuvo una clasificación de A, se determinó una participación limitada para el dominio en el que existía mayor riesgo de conflictos (fuera prevención, diagnóstico, tratamiento o seguimiento), no así para otros dominios. La participación limitada consistió en participación en las discusiones sin posibilidad de voto en los paneles definitorios de acuerdo con lo planteado por Schünemann et al (11). En estos casos, se logró balancear esta participación, con la incorporación de la mayoría de miembros del panel sin conflictos de intereses y con clasificación en categoría A.

En el anexo 1.3, se encuentra la Herramienta 2. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación de los grupos desarrolladores.

### 2.3 Priorización y elaboración de preguntas

Para definir las preguntas que se incluyeron en este proceso de actualización se analizó cada una de las preguntas de la GPC publicada en el 2014, de acuerdo con los siguientes criterios:

- ¿La pregunta es relevante para la práctica clínica actual?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de efectividad y seguridad con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de cambios en el contexto con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿La pregunta necesita actualización?
- ¿La pregunta es prioritaria para actualización?

Para eso se realizó una búsqueda inicial de la literatura y el grupo de trabajo de cada una de las dimensiones (prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento) realizó un análisis y discusión de los mismos justificando las preguntas que se deberían actualizar en reuniones que ocurrieron al interior de cada dominio.

Así mismo se propusieron preguntas para desarrollar *de novo*, las cuales fueron analizadas de acuerdo con los siguientes criterios:

- Disponibilidad de la evidencia
- Factibilidad
- Relevancia clínica
- Variabilidad para la práctica



- Prioridad para el ente gestor

Después de realizar la priorización de preguntas de acuerdo a los criterios anteriores, se reunió el GDG completo (grupo *CORE* y grupo de trabajo para cada una de las dimensiones: prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento), el ente gestor y MSPS, y por medio de un consenso formal, se determinó de forma definitiva el conjunto de preguntas que se incluyeron en la actualización, además de realizar la validación de los componentes en estructura PICO incluidos en cada pregunta. Este proceso se realizó mediante reuniones virtuales por medio de la plataforma de *Google Meet* los días 24 y 29 de septiembre de 2020.

La decisión sobre incluir o no una pregunta como prioritaria en la actualización se tomó por medio de votaciones con dos opciones de respuesta: “sí” o “no”, enviadas mediante cuestionarios en línea de manera anónima; se habilitaron los votos a representantes de los cinco grupos (grupo *CORE* y equipos de trabajo para las dimensiones de prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento/retención), previo estudio de su perfil y conflicto de interés, y se definió el acuerdo en incluir la pregunta en la actualización si el 80% o más escogía la opción “Sí”.

Los resultados correspondientes a los juicios y justificación de las preguntas de la GPC 2014 y las preguntas nuevas, junto con los resultados de la votación, se presentan en el documento de alcance de la guía, publicado en la página del IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social:

- <http://apps7.iets.org.co:8069/socializacion>
- <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/doc-final-actualizacion-gpc-vih-adultos-04112020.pdf>

## 2.4 Definición y gradación de desenlaces

Se construyó un listado preliminar de desenlaces, a partir de búsquedas de literatura (estudios de tipo integrativo o ensayos clínicos). Este listado de desenlaces fue propuesto sin conocer *a priori* la dirección, la significancia estadística, significancia clínica y la magnitud de los efectos, así como la disponibilidad de evidencia científica y su calidad metodológica. El listado preliminar fue revisado y complementado por los expertos temáticos del grupo desarrollador.

Posteriormente se hizo una calificación de la importancia de los desenlaces, proceso realizado por los expertos clínicos, metodólogos, representantes de la sociedad civil y pacientes, quienes valoraron cada desenlace de forma individual e independiente; para la calificación de los desenlaces se siguieron las recomendaciones de la GM y el manual GRADE (1,12) en una escala de 9 puntos:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia)			Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		



El desenlace fue clasificado en la categoría en la que alcanzó una votación igual o mayor al 80% o en la que se obtuvo su mediana. Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

El detalle de la calificación realizada por cada integrante y la clasificación final de cada desenlace se presenta en cada uno de los anexos correspondientes a cada dimensión.

## **2.5 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica**

Se realizó una revisión sistemática de literatura con el objetivo de identificar Guías de Práctica Clínica relacionadas con el alcance de la presente actualización, acorde a las recomendaciones dadas por la “*Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*” (1).

### **2.5.1 Fuentes de información**

La estrategia de búsqueda planteó términos relacionados con todas las dimensiones a actualizar: prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y retención. Se revisaron las siguientes fuentes de información: Bases de datos generales (Pubmed, EMBASE, LILACS); organismos recopiladores de GPC (*Agency for Healthcare Research and Quality, Guideline International Network*); organismos productores de GPC (*National Institute for Clinical Excellence-NICE, Scottish Intercollegiate Network-SIGN*); fuentes de información iberoamericanas (Guía Salud); y otras fuentes de información (Epistemonikos) (ver anexo 2.1). Así mismo, se realizaron búsquedas por bola de nieve a partir de las referencias de las publicaciones encontradas o referenciadas por los expertos clínicos.

### **2.5.2 Estrategias de búsqueda**

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas y sus resultados se presentan en el anexo 2.2. El listado de las referencias bibliográficas obtenido por los distintos métodos descritos, fue importado a un archivo del programa Mendeley®, donde se combinaron las referencias y se eliminaron las publicaciones duplicadas.

### **2.5.3 Criterios de inclusión**

Se utilizaron como criterios de selección Guías de Práctica Clínica relacionadas con el manejo integral de personas con infección y con riesgo de infección por VIH, publicadas desde el año 2015 a julio 2020. No se restringió la búsqueda por idioma; sin embargo, en la selección de estudios se excluyeron las publicaciones que estuvieran en idiomas como chino, japonés y coreano.

### **2.5.4 Criterios de exclusión**

Las razones de exclusión de las referencias fueron las siguientes:

- No se trataba de una GPC que utilizara Revisiones Sistemáticas de Literatura para la generación del cuerpo de evidencia.
- Se trataba de otro tipo de publicación diferente a GPC.

- No se enfocaba en población con VIH/SIDA.
- No se enfocaba en población a riesgo de infección por VIH.
- No tenían las intervenciones de interés.
- Se encontraba desactualizada (más de 5 años de la fecha de búsqueda).

### 2.5.5 Proceso de tamización de referencias y selección de estudios

Se utilizó el software Rayyan® para la selección inicial de las referencias. Dos revisores de forma independiente realizaron la selección de estudios por título y resumen. Las discrepancias se resolvieron por consenso y con la ayuda de un tercer revisor en los casos en los que no se logró acuerdo entre los dos revisores iniciales. Las referencias seleccionadas fueron revisadas en texto completo de forma independiente por parte de dos evaluadores. El número de referencias identificadas en la búsqueda de GPC se describe en el diagrama de flujo PRISMA (13) (ver anexo 2.3)

Las GPC seleccionadas en el paso anterior fueron valoradas con la herramienta 7 de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)* (1). Se tomó como criterio para “año de publicación” el utilizado en la estrategia de búsqueda inicial (año 2015 en adelante). Los demás criterios de la herramienta 7 fueron evaluados de forma independiente: coincidencia entre los alcances y objetivos de la guía evaluada y la presente guía, establecimiento de recomendaciones basadas en la evidencia, búsqueda de evidencia primaria replicable y descripción de un proceso de desarrollo y grupo desarrollador. Se excluyeron aquellas referencias que no cumplieron con uno o más de los criterios indicados en la herramienta 7.

### 2.5.6 Evaluación de calidad de guías de práctica clínica

Aquellas GPC que cumplieron con todos los criterios de la herramienta 7 fueron evaluadas en su calidad con el instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE), versión II (14) en forma independiente por parte de dos evaluadores. Se utilizó el sistema online provisto por la Universidad McMaster para incluir y calcular los puntajes alcanzados por cada uno de los dominios del instrumento AGREE II. Se seleccionaron las GPC que cumplieron los criterios sugeridos por la Guía Metodológica: puntaje mayor al 60% en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial. Posteriormente, en cada una de las dimensiones de la presente GPC se analizó el contenido de las guías seleccionadas para valorar su utilidad según las preguntas PICO planteadas. En el anexo 2.5 se describen los juicios resultantes de esta apreciación crítica. Las GPC excluidas por no cumplir el anterior criterio se presentan en el anexo 2.6. Finalmente, fueron seleccionadas 10 GPC para las diferentes dimensiones de la presente actualización, las cuales se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Guías de Práctica Clínica seleccionadas**

Nombre de la Guía	Año	Idioma
-------------------	-----	--------

1. <i>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd ed (15)</i>	2018	Inglés
2. <i>Consensus Document on post-exposure prophylaxis against HIV, HBV and HCV in adults and children (16)</i>	2015	Español
3. <i>UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015 (17)</i>	2019	Inglés
4. <i>Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis (18)</i>	2016	Inglés
5. <i>Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (19)</i>	2018	Inglés
6. <i>Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline (20)</i>	2018	Inglés
7. <i>Screening for HIV Infection US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (21)</i>	2017	Inglés
8. <i>Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 - anno 2017 (22)</i>	2017	Italiano
9. <i>Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel (23)</i>	2017	Inglés
10. <i>Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016 (24)</i>	2018	Inglés

Fuente: elaboración propia

### 2.5.7 Extracción y síntesis de la evidencia

Las GPC que cumplieron con los criterios de la herramienta 7 y que superaron los criterios de rigor metodológico e independencia editorial según el instrumento AGREE II, fueron seleccionadas para extraer la información de sus RSL; este proceso implicó revisar si estas revisiones contaban con la descripción completa de su metodología para hacer una evaluación de calidad de dichas RSL. Si cumplían con estos criterios se hizo la extracción de la información siguiendo los mismos pasos de una RSL realizada *de novo* (ver apartado 2.5.7). Este proceso fue realizado por el equipo de trabajo de cada una de las dimensiones de la GPC.

### 2.6 Revisiones sistemáticas de la literatura

Para responder las preguntas clínicas para las que no se emplearon las RSL identificadas en las GPC seleccionadas en el proceso anterior, se llevaron a cabo RSL *de novo*. Para esto se llevaron a cabo revisiones de revisiones sistemáticas en primer lugar; en caso de no encontrar RSL se hizo la revisión a partir de estudios primarios.

### 2.6.1 Fuentes de información

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes bases de datos:

- *Medline* (a través de la plataforma Ovid o a través de Pubmed)
- Embase (a través de la plataforma Ovid o a través de Elsevier)
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (a través de la plataforma Ovid o de la plataforma de la Cochrane Library)
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* - CENTRAL (a través de la plataforma Ovid)
- Lilacs (a través de la Biblioteca Virtual en Salud – BVS, interfaz iAHx)
- Scopus (a través de Elsevier)

Se consultaron así mismo fuentes de literatura gris tales como:

- *Google Scholar*
- *Opengrey*

Para la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados se consultó además la página *clinical trials.gov*.

Estas fuentes fueron complementadas con la búsqueda en las referencias bibliográficas de estudios incluidos y con las publicaciones aportadas por los expertos clínicos del GDG o de los asistentes a los paneles de expertos en los distintos momentos participativos.

### 2.6.2 Estrategias de búsqueda

Para el diseño de las estrategias de búsqueda, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de las preguntas de investigación en formato PICOT. Las sintaxis de búsqueda se compusieron de vocabulario controlado (por ejemplo, términos MeSH (*Medical Subject Headings*) para *Medline* y *Cochrane*, DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) para Lilacs y Emtree (Embase Subject Headings) para Embase) y de términos libres, teniendo en cuenta sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y se complementaron con identificadores de campo, truncadores y operadores booleanos.

### 2.6.3 Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Estudios que incluyeran la Población, Intervención, Comparadores y Desenlaces de acuerdo con cada una de las preguntas clínicas.
- Diseño: se priorizaron RSL, con o sin metanálisis, como fuente principal de información y, en caso de no encontrar RSL, se incluyeron de forma secuencial ensayos clínicos, estudios de cohortes analíticas y estudios de casos y controles. Para la información en los dominios EtD, se incluyeron estudios cualitativos para valores y preferencias, aceptabilidad y factibilidad, y estudios económicos para los dominios de uso de recursos y costo efectividad.
- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados

debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.

- Idioma de publicación: sin restricción.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: estudios publicados en los últimos cinco años inicialmente, de no encontrar información disponible se amplió la búsqueda, este proceso fue individualizado de acuerdo a cada pregunta PICOT.

#### **2.6.4 Criterios de exclusión**

Se excluyeron los estudios que habiendo cumplido con los criterios de inclusión cumplían alguno de los siguientes criterios:

- RSL para las que existía una RSL más actualizada, con más alta calidad metodológica o con un mayor número de estudios incluidos.
- Publicaciones que reportaran datos desactualizados de un estudio primario, por ejemplo, análisis interinos cuando ya se disponía de resultados finales.

#### **2.6.5 Tamización de referencias y selección de los estudios**

Una vez identificadas las referencias en las distintas fuentes se exportaron al programa de gestión de referencias Mendeley® en el cual se hizo una eliminación de registros duplicados. Luego, dos revisores de manera independiente evaluaron los títulos y resúmenes de estas referencias para determinar aquellos estudios que deberían revisarse en texto completo; este proceso de tamización se realizó en el programa Rayyan QCRI®; en caso de existir discrepancias entre los evaluadores, estas se resolvieron por medio de un consenso entre ellos. Posterior a este proceso se realizó la lectura en texto completo, también de manera independiente por dos evaluadores, para determinar si cada estudio debería incluirse o no en la síntesis de la evidencia; en esta fase también se realizó el proceso de manera independiente, resolviendo las discrepancias por medio de un consenso entre los evaluadores, y en caso de persistir el desacuerdo, se consultó a un tercer evaluador.

#### **2.6.6 Evaluación de calidad de estudios incluidos**

La evaluación de calidad de cada uno de los estudios se realizó utilizando las siguientes herramientas para cada uno de los diseños incluidos:

- Revisiones sistemáticas de literatura: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas, de la colaboración Cochrane (RoBIS) (25).
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas: IQWiG (26).
- Ensayo controlado aleatorizado: riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane en su primera y segunda versión (RoB, RoB 2) (27).
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: herramienta para evaluar riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados, de la colaboración Cochrane (ROBINS-I) (28).

- Estudios primarios de validez o exactitud diagnóstica: herramienta QUADAS-2 (29).
- Estudios de cohortes o casos y controles: Escala Newcastle-Ottawa (NOS) (30).

La evaluación fue realizada por dos metodólogos de la siguiente manera: uno de ellos hizo la evaluación de cada estudio, el segundo revisó y validó dicha apreciación; en caso de encontrar discrepancias con la primera apreciación en alguno de los ítems de estos instrumentos, se resolvió por medio de consenso entre los evaluadores.

La certeza de la evidencia para cada uno de los desenlaces críticos e importantes fue evaluada por medio de la metodología propuesta por el grupo GRADE, como se explica en el apartado 2.5.7.

### **2.6.7 Extracción y síntesis de la evidencia**

Para cada uno de los estudios incluidos se extrajo la siguiente información, por medio de un formato estandarizado:

- Descripción del estudio: autor, año de publicación, referencia bibliográfica.
- Características del estudio: diseño, métodos, duración, y lugar en el que se realizó.
- Características de la población: edad, sexo, diagnóstico, número de participantes.
- Características de la intervención: en el caso de medicamentos: nombre del régimen, dosis de medicamentos, forma de administración y duración; en otro tipo de intervenciones: descripción de la intervención, encargados de administrarla, sesiones, duración, logística requerida para la intervención.
- Características del comparador: en el caso de medicamentos: nombre del régimen, dosis de medicamentos, forma de administración y duración; en otro tipo de intervenciones: descripción de la intervención, encargados de administrarla, sesiones, duración, logística requerida para la intervención.
- Medidas de resultados y síntesis de los resultados principales: resultado obtenido en cada uno de los grupos y medida de asociación o inferencia que comparó esos resultados, con su intervalo de confianza siempre que aplicó.
- En el caso de metanálisis: número de estudios y participantes incluidos, resultados de la evaluación de heterogeneidad y evaluación de riesgo de sesgo de publicación.
- En el caso de los estudios cualitativos se extrajo: tipo de diseño, población objetivo, número de participantes, objetivo del estudio y principales resultados reportados.
- En el caso de los estudios de evaluación económica se extrajo: objetivo, tipo de evaluación económica, perspectiva, horizonte temporal, fuentes de costos, fuentes de evaluación de efectividad, resultados principales
- Evaluación de la calidad del estudio: de acuerdo con el tipo de estudio

Un primer revisor hizo la extracción de esta información, un segundo revisor verificó la exactitud de la información extraída con respecto a la publicación original.

Esta información fue el insumo para hacer la construcción del conjunto de la evidencia y marcos EtD. Para esto se utilizó la metodología propuesta por GRADE: se construyeron perfiles de evidencia, reportando en cada comparación de interés cada uno de los desenlaces críticos e importantes y evaluando la evidencia en conjunto, es decir a través de los distintos estudios para ese desenlace (3).

La evaluación de la certeza de la evidencia (31) se hizo analizando cada uno de los dominios propuestos por GRADE tanto para estudios que evaluaron la efectividad o eficacia de intervenciones como para estudios que evaluaron pruebas diagnósticas (32–34): riesgo de sesgo (35), inconsistencia (36), evidencia indirecta (37), imprecisión (38), otras consideraciones (39).

La presentación de los resultados se hizo de manera narrativa indicando los hallazgos principales haciendo referencia al perfil de evidencia correspondiente en su respectivo anexo (por cada una de las dimensiones de la GPC) y declarando la certeza en la evidencia para los desenlaces reportados en dicha descripción.

## **2.7 Determinación de umbral terapéutico**

De acuerdo con el grupo GRADE, cuando se califica la certeza de la evidencia para un desenlace, se califica cuán seguro se está de que el verdadero efecto reside en un rango particular o a un lado de un umbral; en otras palabras, el valor del umbral terapéutico refleja la medida de significancia clínica de una intervención, considerando otros elementos del contexto además de la acostumbrada significancia estadística (31,40).

La certeza de la evidencia definida como la adecuación para respaldar una decisión o recomendación particular puede variar cuando se considera el contexto de la atención médica. En las situaciones en las que la pregunta y el contexto completo de la atención médica son claros, se identifica como “totalmente contextualizado”. Estas calificaciones completamente contextualizadas se realizan típicamente en el marco de las guías de práctica clínica (31).

Para definir umbrales de valor terapéutico, se realizaron sesiones dentro del equipo de trabajo de cada dimensión. Para esto se presentaron los hallazgos de la efectividad, eficacia y /o seguridad de la tecnología objeto de la evaluación, mediante tablas GRADE para los desenlaces críticos. Se describió el número de eventos o resultados en el grupo de pacientes asignados al tratamiento comparador, usando los pictogramas propuestos en las tablas GRADE interactivas, para un mejor entendimiento por parte de los pacientes. Luego se preguntó al panel cuál sería el incremento o reducción de eventos esperados en el grupo asignado a la intervención, para considerar que hay un efecto clínicamente significativo. Aunque se preguntó el número en términos absolutos el ejercicio también puede realizarse en términos de números necesarios a tratar (o para hacer daño) (40).

A partir de esta pregunta y las respuestas de los participantes se realizó una discusión para definir el umbral, teniendo en cuenta las repercusiones del uso de la intervención desde el punto de vista clínico. Como la decisión del grupo se hizo en el escenario completamente contextualizado, se analizó simultáneamente los beneficios y los daños. En caso de no alcanzar un acuerdo sobre este valor, se realizaría un cálculo de la mediana de los valores propuestos.

En los casos en los que se definió un umbral terapéutico, se presentó la evidencia en los paneles de expertos indicando si había o no significancia clínica.

## **2.8 Formulación de las recomendaciones**

A continuación, se describe el proceso realizado para elaborar cada recomendación,



determinar su fuerza y direccionalidad y evaluar el grado de acuerdo de los expertos con cada una de las mismas.

### **2.8.1 Redacción de las recomendaciones**

Para elaborar las recomendaciones se llevó a cabo el siguiente proceso por cada una de las dimensiones (prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento):

1. Cada equipo de trabajo construyó los perfiles de evidencia para cada pregunta, como se indicó en el apartado 2.5.7.
2. Cada equipo de trabajo elaboró los juicios correspondientes a los marcos *Evidence to Decision* (4,7) para cada una de las preguntas clínicas. Para esto se empleó la información reportada con respecto a estos marcos en las GPC que fueron seleccionadas, la información aportada por los estudios seleccionados para responder las preguntas clínicas, la información aportada por los expertos clínicos, información de bases de datos nacionales (bases del INVIMA, de la Cuenta de Alto Costo (CAC), CUPS, SISPRO) y se hicieron búsquedas de información sobre cada uno de los criterios en caso de no contar con información en alguna de estas fuentes.
3. Cada equipo de trabajo realizó una reunión usando la metodología RAND/UCLA (41) en la que se presentó la evidencia recuperada a partir de revisiones sistemáticas de literatura, se analizó por los expertos clínicos y pacientes o representantes de pacientes, se calificaron los juicios para cada dominio del marco EtD y el panel de esa reunión hizo una propuesta preliminar de recomendación y gradación de su fuerza a partir de la evidencia encontrada y cada uno de los juicios de los marcos EtD.
4. Posteriormente, en varias reuniones de consenso a las que asistió el GDG (grupo core, expertos clínicos, expertos técnicos, representantes de pacientes, cuidadores y organizaciones de base comunitaria), el ente gestor y MSPS, y otros expertos clínicos ajenos al GDG invitados, se presentó la evidencia y se realizó una discusión sobre las recomendaciones propuestas y la evidencia siguiendo la metodología RAND/UCLA, se hicieron ajustes y modificaciones y se hizo la gradación de su fuerza. Previo a estas reuniones los asistentes a los paneles recibieron los marcos EtD y evidencia para su lectura y análisis.

Posterior a la redacción de la recomendación en su versión final por los miembros del panel, se realizó una votación para presentar de medir de forma objetiva el grado de acuerdo de los participantes con la recomendación y el grado de acuerdo entre ellos. Antes de cada sesión de discusión y votación de recomendaciones, el equipo de participación del IETS revisó los potenciales conflictos de intereses de los participantes, para actualizar la forma participación (posibilidad de voz o voto) de cada representante y asistente. La votación se realizó para cada una de las recomendaciones. Los criterios de acuerdo y el procedimiento en caso de desacuerdo, se describen en el numeral 2.8.3.

### **2.8.2 Gradación de la fuerza de las recomendaciones**

Para determinar si las recomendaciones eran fuertes o condicionales se siguió la metodología GRADE (42,43) y se analizaron los juicios del marco EtD, la certeza en el balance riesgo beneficio, el beneficio neto y la contextualización de la evidencia al escenario



local (31,44). Este proceso se hizo primero con el equipo de trabajo de cada dimensión cuando se desarrolló la recomendación preliminar y posteriormente en los paneles del GDG. Para esto se tuvieron en cuenta los criterios propuestos por el grupo GRADE (45): certeza en la evidencia, balance de beneficios y riesgos, beneficio neto, valoraciones y preferencias de los pacientes, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad. La tabla 2 presenta los criterios incluidos en estos marcos; debe tenerse en cuenta que además del juicio se presentó, junto a cada uno de ellos, la evidencia de la investigación y las consideraciones adicionales que surgieron en los paneles preliminares, que se llevaron a cabo al interior de cada grupo:

Tabla 2. Marcos *Evidence to Decision (EtD)*

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
Problema	¿El problema constituye una prioridad?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No</li> <li>•Probablemente no</li> <li>•Probablemente sí</li> <li>•Sí</li> <li>•Varía</li> <li>•Desconocido</li> </ul>
Efectos deseables	¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Trivial</li> <li>•Pequeño</li> <li>•Moderado</li> <li>•Grande</li> <li>•Varía</li> <li>•Desconocido</li> </ul>
Efectos no deseados	¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Trivial</li> <li>•Pequeño</li> <li>•Moderado</li> <li>•Grande</li> <li>•Varía</li> <li>•Desconocido</li> </ul>
Certeza en la evidencia	¿Cuál es la certeza (calidad o confianza) del cuerpo de evidencia disponible sobre los efectos de las intervenciones?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Muy baja</li> <li>•Baja</li> <li>•Moderada</li> <li>•Alta</li> <li>•No se incluyeron estudios</li> </ul>
Valoraciones	¿Existe incertidumbre o variabilidad en cómo los pacientes valoran los desenlaces de interés?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Importante incertidumbre o variabilidad</li> <li>•Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad</li> </ul>

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablemente importante incertidumbre o variabilidad</li> <li>• No importante incertidumbre o variabilidad</li> </ul>
Balance de efectos	El balance entre los efectos deseados e indeseados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favorece la comparación</li> <li>• Probablemente favorece la comparación</li> <li>• No favorece la intervención o el comparador</li> <li>• Probablemente favorece la intervención</li> <li>• Favorece la intervención</li> <li>• Varía</li> <li>• Desconocido</li> </ul>
Recursos requeridos	¿Cuál es la magnitud de los requerimientos de recursos (costos)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Costos grandes</li> <li>• Costos moderados</li> <li>• Costos y ahorros negligibles</li> <li>• Ahorros moderados</li> <li>• Ahorros grandes</li> <li>• Varía</li> <li>• Desconocido</li> </ul>
Certeza en la evidencia de los recursos requeridos	¿Cuál es la calidad de la evidencia sobre los requerimientos de recursos (costos)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy baja</li> <li>• Baja</li> <li>• Moderada</li> <li>• Alta</li> <li>• No se incluyeron estudios</li> </ul>
Costo-efectividad	La relación costo-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favorece la comparación</li> <li>• Probablemente favorece la comparación</li> <li>• No favorece la intervención o el comparador</li> <li>• Probablemente favorece la intervención</li> <li>• Favorece la intervención</li> </ul>

Criterio	Pregunta orientadora	Juicio
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Varía</li> <li>•Desconocido</li> </ul>
Equidad	¿Cuál sería el impacto sobre la equidad?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Reducida</li> <li>•Probablemente reducida</li> <li>•Probablemente no impacta</li> <li>•Incrementada</li> <li>•Varía</li> <li>•Desconocido</li> </ul>
Aceptabilidad	¿Es aceptable la intervención para los grupos de interés clave?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No</li> <li>•Probablemente no</li> <li>•Probablemente sí</li> <li>•Sí</li> <li>•Varía</li> <li>•Desconocido</li> </ul>
Factibilidad	¿Es factible implementar la intervención?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No</li> <li>•Probablemente no</li> <li>•Probablemente sí</li> <li>•Sí</li> <li>•Varía</li> <li>•Desconocido</li> </ul>

Fuente: elaborado a partir de (7)

En el documento de la guía el criterio *problema* se analiza dentro de antecedentes, los *efectos deseables*, *efectos indeseables* y *certeza en la evidencia* se analizan en la síntesis de la evidencia (como beneficios, riesgos y certeza en la evidencia); los demás criterios se incluyen en el apartado *evidencia para el marco de decisión*.

De esta manera esta guía presenta cuatro tipos de recomendaciones, tal como se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza	Dirección	Significado
Fuerte	A favor	Los beneficios de la intervención superan claramente los efectos indeseables.
Condicional	A favor	Los beneficios de la intervención probablemente superan los efectos indeseables.

Fuerza	Dirección	Significado
Fuerte	En contra	Los efectos indeseables superan claramente los beneficios de la intervención.
Condicional	En contra	Los efectos indeseables de la intervención probablemente superan los beneficios.

Fuente: tomado y modificado a partir de (1).

La fuerza de la recomendación tiene significados diferentes dependiendo a quien van dirigidas como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 Implicaciones de la fuerza de recomendación

Dirigido a:	Recomendación fuerte	Recomendación débil o condicional
<b>Pacientes</b>	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría.	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción sugerido, pero muchas no.
<b>Clínicos</b>	La mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado.	Debe reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes, y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias.
<b>Formuladores de políticas</b>	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchos interesados.

Fuente: tomado y modificado a partir de (42).

Aunque a mayor certeza en la evidencia (alta o moderada) aumenta la probabilidad de que una recomendación sea calificada como fuerte, existen unas situaciones paradigmáticas en las que resultan recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia (43,46), como se describen en la tabla 5, las cuales se presentaron en varias recomendaciones de la guía:

Tabla 5. Situaciones en las que se pueden plantear recomendaciones fuertes a pesar de la baja calidad de la evidencia

Situación	Certeza en la evidencia para beneficios	Certeza en la evidencia para daños	Dirección y fuerza
Baja certeza en la evidencia sugiere un beneficio en una	Baja o muy baja	Muy baja a alta	Fuerte a favor

Situación	Certeza en la evidencia para beneficios	Certeza en la evidencia para daños	Dirección y fuerza
situación que amenaza la vida			
Baja certeza en la evidencia sugiere un beneficio y alta certeza sugiere daño o un costo muy alto	Baja o muy baja	Alta o moderada	Fuerte en contra
Baja certeza en la evidencia sugiere equivalencia de dos alternativas pero alta certeza indica menos daño en alguna de las alternativas	Baja o muy baja	Alta o moderada	Fuerte a favor de la intervención con menos daño
Alta certeza en la evidencia sugiere equivalencia de dos alternativas y baja certeza sugiere daño en alguna de las alternativas	Alta o moderada	Baja o muy baja	Fuerte a favor de la intervención con menos daño
Alta certeza sugiere beneficios modestos y baja/muy baja certeza sugiere la posibilidad de daños catastróficos.	Alta o moderada	Baja o muy baja	Fuerte en contra

Fuente: elaborado a partir de (43,46)

### 2.8.3 Votación de las recomendaciones

La votación se realizó con el propósito de medir el grado de acuerdo de los participantes en el panel, para lo cual se empleó una escala de 9 puntos (desde totalmente en desacuerdo hasta totalmente de acuerdo), presentada a los participantes por medio de formularios de google.

Se definió acuerdo si el 80% de los votantes asignaba puntuaciones entre 7 y 9 o si la mediana y su IC 95% estaban entre 7 y 9; en caso de no cumplirse alguno de estos dos criterios o si el 80% de los votantes asignaba puntuaciones entre 4 y 6 o el IC 95% se encontraba entre 4 y 6, se realizaría una segunda sesión de discusión junto con una nueva votación, permitiéndose máximo tres rondas de votación. En el anexo 3 se presentan los resultados de las respectivas votaciones.

Para elaborar las recomendaciones dirigidas a la población de adolescentes se conformó un grupo especial de expertos clínicos de adultos, de pediatría y se amplió el panel a expertos en el manejo de adolescentes. Se presentaron cada una de las recomendaciones

que involucraban adolescentes generadas tanto en el grupo de pediatría como en el grupo de adultos, y se discutió el alcance de cada recomendación; en este espacio se contextualizó la evidencia para este grupo poblacional específico y se recuperó la perspectiva de los expertos en el manejo de adolescentes, pacientes, representantes de pacientes y un experto en equidad, que discutieron sobre aspectos que hacían vulnerable a esta población.

Todas las consideraciones adicionales producto de este panel dedicado a población adolescente, se incluyeron en el documento de la GPC. Las recomendaciones de novo derivadas de este panel, se socializaron y discutieron en los paneles generales de adultos y de pediatría, con todos los miembros asistentes a los mismos. Como el contenido de cada recomendación, su direccionalidad y fuerza no cambió, no fue necesario realizar una votación adicional para este grupo.

## **2.9 Incorporación de la perspectiva de los pacientes**

Los representantes de los pacientes y organizaciones de base comunitaria se eligieron a partir de un proceso de votación entre ellos. Participaron en distintos momentos del desarrollo de la guía: durante la generación de las preguntas y la calificación de los desenlaces; en la elaboración de las recomendaciones asistiendo y haciendo parte de las discusiones y del proceso de votación para aprobar las recomendaciones; en la revisión y aprobación de la guía para pacientes. Así mismo, durante la discusión de la evidencia para emitir los juicios en los criterios del marco EtD se incorporó específicamente la perspectiva de los pacientes, recuperando y motivando la participación sobre sus valores y preferencias y aceptabilidad de las intervenciones. También se incluyó la perspectiva de los pacientes y las sociedades representantes por medio del análisis de sus opiniones y comentarios en las sesiones de divulgación.

## **2.10 Evaluación por pares externos**

**Este proceso está en construcción.**

La guía y la evaluación económica serán sometidas a una revisión por pares externos quienes deberán realizar 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 se reciban los resultados de dicha evaluación, el GDG analizará los comentarios y realizará los ajustes y modificaciones que se consideren pertinentes.

## **2.11 Participación de los implicados**

Para garantizar la inclusión y participación de los grupos interesados, se dispuso de múltiples escenarios: fueron invitados a ser parte del GDG; en las reuniones de socialización, se estimuló la participación de los grupos interesados haciendo invitaciones específicas; se creó un micro sitio de internet en la página del IETS en el que se publicó el documento de alcance 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; como se mencionó en el apartado 2.8 la perspectiva de los pacientes fue tomada en cuenta en distintos

momentos del desarrollo de la guía<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Este apartado se encuentra en construcción: algunos procesos ya se realizaron, otros se llevarán a cabo de la siguiente manera: se dispondrá de sesiones de socialización que permitirán conocer y analizar las opiniones y preguntas de los representantes de los pacientes y sociedades representadas para definir su incorporación al documento; en el sitio de internet se publicarán además las recomendaciones.

## Referencias

1. 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. [Internet]. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos/compartidos/Guia\\_Metodologica\\_Web.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos/compartidos/Guia_Metodologica_Web.pdf)
2. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Guía metodológica para la actualización de guías de práctica clínica en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. [Internet]. 2017. Available from: [https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia\\_actualizacion\\_V10\\_06092017-2.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia_actualizacion_V10_06092017-2.pdf)
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
4. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Heal Res policy Syst*. 2018;16(1):45.
5. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* [Internet]. 2016 Jun 28;353:i2016. Available from: <http://www.bmj.com/content/353/bmj.i2016.abstract>
6. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016;76:89–98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435616001360>
7. Li S-A, Alexander PE, Reljic T, Cuker A, Nieuwlaat R, Wiercioch W, et al. Evidence to Decision framework provides a structured “roadmap” for making GRADE guidelines recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2018 Dec;104:103–12.
8. Rehfues EA, Stratil JM, Scheel IB, Portela A, Norris SL, Baltussen R. The WHO-INTEGRATE evidence to decision framework version 1.0: integrating WHO norms and values and a complexity perspective. *BMJ Glob Heal*. 2019;4(Suppl 1).
9. O’Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(1):56–64.
10. Welch V, Petkovic J, Jull J, Hartling L, Klassen T, Kristjansson E, et al. Chapter 16: Equity and specific populations. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Welch V, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 62 (updated February 2021)* [Internet]. Cochrane; 2021. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
11. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, et al. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and



- management of conflicts in guidelines. *Ann Intern Med.* 2015;163(7):548–53.
12. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman AJA from guidelinedevelopment.org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;
  13. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidem.*
  14. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2010 Dec.
  15. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection.
  16. De G, Secretaría D, Sida GDE De, Espa S, Medicina D, Semst T, et al. Documento de Consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(2):121.e1-121.e15.
  17. Cresswell F, Waters L, Briggs E, Fox J, Harbottle J, Hawkins D, et al. UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015. *Int J STD AIDS [Internet].* 2016;27(9):713–38. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med13&AN=27095790>
  18. Tan DHS, Hull MW, Yoong D, Tremblay C, O'Byrne P, Thomas R, et al. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis. *CMAJ [Internet].* 2017;189(47):E1448–58. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85035222024&doi=10.1503%2Fcmaj.170494&partnerID=40&md5=c669e098321efb41e9cc2997ce153b39>
  19. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc [Internet].* 2019;321(22):2203–13. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85066935652&doi=10.1001%2Fjama.2019.6390&partnerID=40&md5=515d1adc8102a06a8b0d4a01e3a74fa7>
  20. Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Mah Ming J, Mullen RM, Anam F, Otieno T, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ [Internet].* 2017;358:j3961. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med14&AN=28893728>
  21. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA J Am Med Assoc [Internet].* 2019;321(22):2326–36. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medc&AN=31184701>

22. Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Novembre 2013 Su mandato del Ministro della Salute [Internet]. Available from: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalità-di-signalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>
23. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA J Am Med Assoc.* 2016;316(2):379–96.
24. Centers for Disease Control and Prevention USD of H and HS. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis after Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV - United States, 2016. *MMWR - Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65(17):458. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med13&AN=27149423>
25. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 Jan;69:225–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543561500308X>
26. Schmetz A, Emich H. The IQWiG Checklist for Indirect Comparison and Network Meta-Analyses. *The Evidence Forum: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG).* 2017;
27. Yang ZR, Sun F, Zhan SY. [Risk on bias assessment: (2) Revised Cochrane risk of bias tool for individually randomized, parallel group trials (RoB2.0)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2017 Sep;38(9):1285–91.
28. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct;355:i4919.
29. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct;155(8):529–36.
30. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The NewcastleOttawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Health Research Institute Web site [Internet]. [cited 2021 Jan 3]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
31. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2017;87:4–13.
32. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):401–6.
33. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et

- al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2020 Jun;122:142–52.
34. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol.* 2020 Jun;122:129–41.
  35. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):407–15.
  36. Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann HJ. [GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2012;106(10):733–44.
  37. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011 Dec;64(12):1303–10.
  38. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011 Dec;64(12):1283–93.
  39. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011 Dec;64(12):1277–82.
  40. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283–93.
  41. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual [Internet]. RAND Corporation PP - Santa Monica, CA; 2001. Available from: [https://www.rand.org/pubs/monograph\\_reports/MR1269.html](https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html)
  42. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):719–25.
  43. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):726–35.
  44. Hultcrantz M, Mustafa RA, Leeflang MMG, Lavergne V, Estrada-Orozco K, Ansari MT, et al. Defining ranges for certainty ratings of diagnostic accuracy: a GRADE concept paper. *J Clin Epidemiol.* 2020;117:138–48.
  45. Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, et al. Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. *BMJ Open.* 2019 Jun;9(6):e027445.
  46. Alexander PE, Brito JP, Neumann I, Gionfriddo MR, Bero L, Djulbegovic B, et al. World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. *J Clin*

Epidemiol. 2016 Apr;72:98–106.

### **3. METODOLOGÍA PRIMERA EDICIÓN**

#### **3.1. Estructura del grupo desarrollador**

El GDG de la guía estuvo conformado por un grupo multidisciplinario que participó en las diferentes actividades de generación de la guía. El grupo nuclear estuvo conformado por los líderes del proyecto y de la guía, quienes coordinaron al grupo de expertos metodológicos, a través del coordinador de equipo, a los expertos clínicos, a la fuerza de tarea ampliada, al grupo de apoyo administrativo y al grupo de expertos en evaluación económica.

Los líderes del proyecto y de la guía tuvieron como tareas la coordinación de las reuniones del GDG y apoyar la comunicación entre los diferentes grupos de trabajo de la guía. Los líderes fueron los encargados de coordinar la presentación de la propuesta por medio de la coordinación de los participantes del GDG para definir el alcance y objetivos de la guía, así como para definir las preguntas clínicas. En las sesiones de definición de los desenlaces para cada pregunta fueron los encargados de comunicar y gestionar la participación de todo el GDG, así como del análisis de los resultados obtenidos en esta fase; y de coordinar los pares encargados de leer y calificar las guías de práctica clínica encontradas en la búsqueda sistemática. En las sesiones de generación de recomendaciones el líder de la guía fue el encargado de moderar las discusiones entre los participantes a las sesiones y coordinó en conjunto con el líder del proyecto y la coordinadora de las guías, la participación del GDG en la generación de las versiones preliminares de la guía, así como en su lectura y aprobación. Los líderes se encargaron de resumir y asignar tareas, así como resolver objeciones, dudas y cuestionamientos durante las reuniones del GDG y representar a la guía tanto en las reuniones con los entes gestores y de seguimiento, así como en las sesiones de socialización de los diferentes productos de la guía. Los líderes de la guía y la coordinadora estuvieron en contacto con los expertos clínicos, disponiendo el trabajo de cada uno de éstos, coordinando las tareas de las personas de la fuerza de tarea ampliada, incluida la gestión de la participación de los representantes de los pacientes, y fueron los principales intermediarios entre el coordinador del equipo de expertos metodológicos, los asesores metodológicos y el resto del GDG. Adicionalmente, coordinaron las actividades competentes con el representante administrativo, quien fue el principal canal de comunicación con el ente gestor y el GDG.

A cargo del equipo de expertos metodológicos estuvo la formulación de las preguntas PICO, una vez se acordaron las preguntas clínicas a desarrollar en la guía por parte del GDG como tal, realizar las revisiones sistemáticas de la literatura, tanto de las guías de práctica clínica como de la evidencia primaria para cada pregunta, hacer la evaluación del conjunto de la evidencia y coordinar y dirigir las sesiones de generación de recomendaciones. Los expertos metodológicos coordinaron las sesiones de estandarización del GDG sobre la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano y los procesos que se llevaron a cabo a lo largo del desarrollo del proyecto.

Los expertos clínicos incluyeron médicos expertos en VIH/Sida, infectólogos, psicóloga y enfermera que participaron a lo largo del proyecto aportando su experticia sobre esta entidad en cada uno de los procesos de la guía. Participaron en la generación de las preguntas clínicas y en la calificación de los desenlaces de cada pregunta, así como en la calificación de las guías de práctica clínica. Participaron en las discusiones de generación de las recomendaciones, con la discusión de la evidencia y aportando su punto de vista en los tópicos evaluados. En las preguntas con evidencia ausente participaron en los consensos formales de discusión de la evidencia y participaron en la redacción y revisión de la versión preliminar de esta guía, a partir de los elementos discutidos en las sesiones de generación de recomendaciones. También participaron en la generación de la guía para pacientes y cuidadores, para verificar la calidad de los contenidos y los conceptos allí descritos. La psicóloga y la enfermera tuvieron a cargo conducir a los cuidadores y pacientes en los procesos en los pacientes requirieron apoyo, así como en la validación de su participación en el desarrollo de la guía para cuidadores y pacientes.

Los pacientes y cuidadores incluidos en la guía (que fueron dos) participaron activamente en la construcción de la guía, desde la validación de las preguntas a desarrollar en la guía, lo cual incluyó, entre otros, la calificación de los desenlaces de las mismas, la participación en las sesiones de divulgación de los productos de la guía y en las sesiones de generación de recomendaciones. En todos los escenarios en que hubo discrepancia entre el GDG, como en la calificación de los desenlaces y la generación de las recomendaciones, el punto de vista de los pacientes fue definitorio. Además, fueron los encargados de revisar y validar la guía para cuidadores y pacientes preparada previamente, para verificar la sencillez en el lenguaje, la claridad en los conceptos y la inclusión de elementos clave para la comprensión de la entidad a lo largo del proceso de atención integral.

Los expertos en economía de la salud, realizaron la evaluación desde el punto de vista económico de la pregunta seleccionada para tal fin por parte del resto del GDG. Fueron los encargados de realizar la búsqueda de evidencia para verificar que la pregunta hubiera sido abordada previamente, y de generar el modelo y aportar los insumos requeridos para el análisis económico de la pregunta y de aportar las conclusiones y análisis para alimentar la generación de la recomendación correspondiente a la pregunta seleccionada, como se describe más ampliamente en la metodología de dicha pregunta.

Los asesores metodológicos apoyaron con la capacitación del GDG, especialmente a los expertos clínicos en los aspectos más relevantes de la metodología de la guía. Así mismo, apoyaron en la evaluación de conflictos de interés del GDG, participaron activamente en los consensos y en la revisión de las recomendaciones y el documento. Y apoyaron al GDG en las reuniones con el ente gestor cuando fue necesario.

El equipo de apoyo administrativo, quienes coordinaron la logística de las reuniones del GDG y de las sesiones de divulgación de los productos de la guía, apoyó en la gestión de recursos del GDG y del personal del mismo, así como fueron el principal intermediario entre

el GDG y el ente gestor de la guía. Adicionalmente, documentaron los procesos administrativos de la guía.

Otros participantes que no hicieron parte integral del GDG pero que participaron en diferentes procesos relacionados con el desarrollo de la guía fueron:

Los colaboradores externos, como los expertos en equidad y representantes del ente gestor, quienes apoyaron en la sesión de generación de recomendaciones con su experticia en diferentes aspectos del impacto y la implementación de las recomendaciones.

El documentalista y revisor de estilo, quienes revisaron las versiones preliminares de la guía para verificar aspectos relacionados con la calidad del documento y la apropiada referenciación de los contenidos.

### **3.2. 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 para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, 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, para cuyo reporte se empleó la herramienta 2 de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

### **3.3. Formulación de la guía**

#### **3.3.1. Estandarización del grupo desarrollador**

Se realizaron sesiones de estandarización con el grupo de expertos metodológicos involucrados en la guía para la totalidad del grupo desarrollador. Las sesiones incluyeron estandarización en el proceso de desarrollo de la guía, a partir de los lineamientos de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación

Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano para cada uno de sus fases y procesos.

### **3.3.2. 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 (Minsalud), 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. Los resultados de los procesos de divulgación y reacciones de los participantes se encuentran en el Anexo 2, que corresponde a la herramienta 15 de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

### **3.3.3. Formulación de las preguntas y graduación de los desenlaces**

Durante la etapa preparatoria de la propuesta aprobada en convocatoria 036 de UNFPA por la cual se designó a ACIN para desarrollar la presente guía, se definieron y afinaron las preguntas clínicas a desarrollar en este proyecto. A partir de las preguntas presentadas en la propuesta se realizó el ajuste de las mismas mediante consenso informal entre el Minsalud, el UNFPA y el GDG. Durante estas mismas sesiones de discusión, y teniendo en cuenta la pertinencia, el impacto en los recursos del sistema de salud y la relevancia de la pregunta, así como los recursos disponibles para el desarrollo de la guía, se seleccionó una pregunta para análisis por parte del grupo de expertos en evaluación económica de la salud. La versión final de las preguntas a responder en esta guía fue:

**Pregunta 1:** ¿Cuál es el mejor algoritmo para el diagnóstico de infección por VIH en adolescentes (con 13 años de edad o más), adultos y gestantes?

**Pregunta 2:** ¿Qué incluye la valoración inicial en adolescentes (mayores de 13 años de edad), adultos y gestantes con diagnóstico de infección por VIH/Sida?

**Pregunta 3:** ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en adolescentes (con 13 años de edad o más), adultos y gestantes con diagnóstico de infección por VIH/Sida?



Esta pregunta fue la seleccionada para ser abordada por parte del equipo de expertos en economía de la salud.

**Pregunta 4:** ¿Cuáles son los esquemas recomendables para iniciar el tratamiento antirretroviral en adolescentes (con 13 años de edad o más), adultos y gestantes con diagnóstico de infección por VIH/Sida?

**Pregunta 5:** ¿Cuáles son las alternativas de tratamiento antirretroviral en caso de presentarse intolerancia o toxicidad al primer esquema de tratamiento en personas con 13 años de edad o más y con diagnóstico de infección por VIH/Sida?

**Pregunta 6:** ¿Cuál es la mejor estrategia de manejo en primer fracaso terapéutico en adolescentes (con 13 años de edad o más), adultos y gestantes con diagnóstico de infección por VIH/Sida?

**Pregunta 7:** ¿Qué debería incluir y con qué frecuencia debe hacerse el seguimiento en adolescentes (con 13 años de edad o más), adultos y gestantes con diagnóstico de infección por VIH/Sida?

En una primera reunión del GDG, se formularon los esquemas PICO de las preguntas clínicas. Este esquema permite identificar para cada pregunta los componentes de la pregunta que guiarán la(s) búsqueda(s) en la literatura necesaria para responderla 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 para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano 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 para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (Anexo 2). 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 (1). 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 tras dos votaciones, el desenlace era clasificado según la opinión de los representantes y 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 (Anexo 2).

### **3.4. Desarrollo de la guía de práctica clínica**

Para la generación de recomendaciones basadas en la evidencia se llevaron a cabo procesos independientes que partieron de la búsqueda sistemática de guías de práctica clínica para identificar recomendaciones cuya evidencia pudiera ser adoptada para la construcción de recomendaciones locales. Posterior a la identificación de las guías, estas fueron leídas y calificadas por parte de los expertos clínicos y metodológicos, para seleccionar aquellas de mejor calidad y candidatas para adopción de evidencia para las recomendaciones de esta guía. Para las preguntas en las que se encontraron recomendaciones cuya evidencia pudiera adoptarse, se obtuvieron las tablas de evidencia para su incorporación a este proceso y a partir de los términos de búsqueda empleados por el grupo desarrollador de dichas recomendaciones, se realizó una actualización de la evidencia y se complementaron las búsquedas incluyendo intervenciones no consideradas. Para las preguntas que no contaron con recomendaciones en las guías evaluadas, se generaron recomendaciones de novo basadas en revisiones sistemáticas de la literatura generadas por el grupo de expertos metodológicos, la cual fue leída y evaluada en su calidad y dispuesta en tablas de evidencia para su lectura por parte del grupo desarrollador de la guía para la generación de las recomendaciones. En los siguientes apartados se describen en detalle los procesos de cada una de estas fases.

### **3.5. 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 para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

### **3.6. Fuentes de información**

1. Bases de datos de literatura biomédica
2. Buscadores de guías de práctica clínica: *Turning Research into Practice (TRIP) database*, *Guidelines International Network (GIN)* y *National Guidelines Clearinghouse (NGC)*.

3. 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)*.
4. Publicaciones en páginas web de asociaciones científicas y otras instituciones que producen recomendaciones para la práctica clínica.
5. Documentos sugeridos por los médicos expertos y guías referidas en otras guías de práctica clínica.

**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 Database 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) Bibliotheca Cochrane Cidades/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	<b>MEDLINE</b> <b>PubMed In-process citations</b> <b>OLDMEDLINE</b> <b>Life science journals</b> <b>PubMed Central</b> <b>National Center for Biotechnology Information (NCBI) Bookshelf</b>
--------	---

Fuente: elaboración propia del GDG.

### 3.7. Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda manual en todas las fuentes, excepto bases de datos, se rastrearon las palabras “HIV”, “AIDS”, “Guidelines”, “Adults” or “Adolescents”, 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.

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

#### 3.7.1. Criterios de inclusión

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.

#### 3.7.2. Criterios de exclusión

Texto completo no disponible.

### 3.8. Proceso de selección

- Ser una guía de práctica clínica basada en la evidencia.
- Presentar un reporte de procedimientos de búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la literatura.
- Formular recomendaciones para preguntas clínicas definidas.

Los documentos que no cumplieron con las condiciones previamente descritas, se clasificaron como documentos de consulta o de referencia para su uso posterior.

- Documento de consulta: texto cuyo contenido se considera de gran interés para orientar secciones de la guía, sin que sea empleado directamente en la elaboración de tablas de evidencia.
- Documento de referencia: material que por la calidad de su metodología se considera una fuente potencial de evidencia o un soporte en la evaluación de la misma para recomendaciones específicas (por ejemplo, revisión sistemática de la literatura o evaluación de tecnología sanitaria).

### 3.9. Evaluación de calidad de guías de práctica clínica

La evaluación de la calidad de las guías fue realizada por dos evaluadores independientes usando la herramienta AGREE II, según lo dispuesto por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Las guías se clasificaron en tres grupos después de su evaluación según 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 puntuó 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 serías 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, 2013 (OMS) para manejo con antirretrovirales en niñas, niños y adultos (2) calificada como “muy recomendada” y la guía de DHHS, se consideró como fuente de evidencia y que fue calificada como “recomendada” (3). Con la herramienta 7 de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano se evaluó la factibilidad de incorporar la evidencia evaluada y sintetizada en dichas guías para las preguntas clínicas de esta guía (Anexo 3). A partir de la revisión de las guías, se evidenció que sólo la guía publicada por la OMS sobre el tratamiento con antirretrovirales en niñas, niños y adultos, obtuvo una calificación suficientemente alta para considerar la adopción de la evidencia. Por lo tanto, se decidió solicitar al grupo desarrollador la documentación correspondiente a las búsquedas sistemáticas para las siguientes preguntas:

- **Pregunta 3.** ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en adolescentes (con 13 años de edad o más), adultos y gestantes con diagnóstico de infección por VIH/Sida?
- **Pregunta 4.** ¿Cuáles son los esquemas recomendables para iniciar el tratamiento antirretroviral en adolescentes (con 13 años de edad o más), adultos y gestantes con diagnóstico de infección por VIH/Sida?

**Tabla 2. Formato para decisión de uso de evidencia de práctica clínica**

CONJUNTO DE EVIDENCIA	PREGUNTA 3	PREGUNTA 4
Población objetivo	Aplica para población objetivo de la guía	Aplica para población objetivo de la guía
Fuentes consultadas	Compreensivo	Compreensivo
Criterios de selección	Aplican a la revisión	Aplican a la revisión
Criterios usados para calificar la información	GRADE	GRADE

Cómo se evaluaron los datos de los estudios	GRADE	GRADE
Síntesis de datos / Diferencias entre estudios	Por factor / no indica	Por esquema / no indica
Tablas de evidencia	Resumen de hallazgos por factor y resultado	Resumen de hallazgos por esquema y resultado
Conclusiones reflejan la evidencia	Sí	Sí

Fuente: elaboración propia del GDG.

### 3.10. Incorporación de la evidencia

Cuando el grupo desarrollador de la guía OMS 2013 suministró las tablas de evidencia y demás insumos de soporte de las búsquedas correspondientes, se encontró que el horizonte temporal de las mismas era agosto de 2012 y que las intervenciones formuladas no incluían varias de las propuestas en esta guía. Específicamente para la evaluación de las tablas de evidencia y la estructura de la pregunta PICO 4 desarrollada por OMS, se observó que las intervenciones solo comprendían a los esquemas antirretrovirales de tenofovir + emtricitabina + efavirenz o tenofovir + lamivudina + efavirenz, generando evaluación en GRADE que sólo hacía comparación de antirretrovirales que estuvieran relacionadas con estos esquemas. Se decidió volver a generar búsquedas incluyendo las intervenciones no consideradas por esta guía, así como la actualización de la misma. El análisis de los términos de búsqueda de la guía OMS, 2013, empleados por el GDG, corroboró que fueron términos de búsqueda muy sensibles, por lo que se decidió incorporarlos como herramientas de búsqueda primaria.

### 3.11. Búsqueda de novo de la literatura

A partir de las palabras identificadas en la estructura PICO de las preguntas clínicas se generaron búsquedas sistemáticas de la literatura en las bases de datos Cochrane Library, PubMed, EMBASE. Para esto, se identificaron los términos MeSH (o el que correspondiera en la base de datos) que parametrizan las búsquedas correspondientes. Se emplearon los filtros validados en cada una de las búsquedas y como consta en los protocolos de búsqueda de cada pregunta. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por el grupo de expertos metodológicos, con procesos de tamización del cuerpo de evidencia pareados. Se priorizaron los productos en español e inglés, pero en caso de requerirse se consideró la inclusión de documentos en otros idiomas. En todos los casos, se priorizó la búsqueda



de revisiones sistemáticas de la literatura y meta análisis para hacer más eficiente la documentación del cuerpo de evidencia y evitar duplicidad de esfuerzos. En cada capítulo se indican los protocolos de búsqueda y los resultados de la misma.

### **3.12. Identificación de la evidencia**

En cada protocolo de búsqueda se generaron criterios de inclusión y exclusión de la evidencia. Se procedió a la revisión pareada de las listas de estudios arrojados en las búsquedas, se seleccionaron los títulos y resúmenes de los artículos para ser leídos en cada pregunta. En caso de desacuerdo, se descargó el documento completo y con un tercer participante del grupo metodológico se definió si el artículo debía o no ser incluido. Se obtuvo el artículo completo para cada uno de los artículos seleccionados en este proceso, para hacer su lectura, extracción de la evidencia y calificación del mismo.

En esta fase, se detectó que para las preguntas 2 (valoración inicial), 5 (manejo de la toxicidad farmacológica) y 7 (seguimiento) en general, la evidencia disponible no satisfizo las características de las preguntas planteadas, ya que no evaluaban las intervenciones propuestas con los desenlaces definidos por el GDG, por lo cual, se definió que serían resueltas por medio de consenso formal.

### **3.13. Síntesis de la evidencia**

Cada uno de los artículos seleccionados fue leído y calificado con los formatos propuestos por SIGN traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Para los estudios de pruebas diagnósticas se empleó la herramienta QUADAS-2. 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 SIGN.

Para evaluar la calidad del conjunto de evidencia según cada desenlace, se empleó el sistema GRADE. Para esto, se empleó el software GRADEpro, que califica la evidencia dependiendo de la metodología del artículo (ensayo clínico o estudio observacional) y otros factores de calidad de la evidencia.

Para evaluar su conjunto, la metodología GRADE considera el riesgo de sesgo, cuyos elementos dependen del diseño del estudio, bien sea un ensayo clínico de asignación aleatoria o un estudio observacional. Además, evalúa la falta de coherencia, según la distribución de los intervalos de confianza y la heterogeneidad entre los estudios. Con esta metodología, también se evalúa la evidencia directa de su aplicabilidad, según la población de los estudios, la aplicabilidad de las intervenciones, el tipo de resultados empleados (directos o subrogados) y las comparaciones indirectas. En relación con la imprecisión, se evalúa la amplitud de los intervalos de confianza que se relaciona con el poder de los estudios para encontrar asociaciones estadísticamente significativas y el potencial sesgo



de publicación, si hay criterios para considerar que la evidencia no es representativa por ausencia de estudios que podrían modificar las conclusiones de las revisiones sistemáticas de la literatura. Otros factores que se evalúan son la magnitud del efecto, la presencia de dosis-respuesta y la presencia de factores de confusión.

Al final de este proceso, el conjunto de la evidencia se califica de acuerdo con los criterios descritos anteriormente, según el siguiente esquema.

**Tabla 3. Categorías de calificación de la calidad del conjunto de la evidencia**

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DEFINICIÓN	REP.GRÁFICA
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca de la estimación del efecto.	++++
Moderada	La confianza en la estimación del efecto es moderada: es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca de la estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	+++O
Baja	La confianza en la estimación del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente a la estimación del efecto.	++OO
Muy baja	La confianza en la estimación del efecto es muy baja: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente a la estimación del efecto.	+OOO

Fuente: Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano

Para las preguntas sobre pruebas diagnósticas, se empleó el procedimiento de inferencia en dos pasos, dado que la evidencia disponible evalúa las características operativas de las pruebas, más no los resultados relacionados con el tratamiento prescrito según un procedimiento diagnóstico que permita identificar claramente a los pacientes que presentan o no el evento. Se calificó la evidencia según el riesgo de sesgo, a partir de los formatos QUADAS 2. En relación con la evidencia indirecta se evalúa si, de acuerdo con una apropiada clasificación de los sujetos, es factible establecer un tratamiento que permita mejorar el pronóstico del paciente. Para la pregunta sobre el algoritmo diagnóstico de la guía para adultos y adolescentes, en una fase previa a la reunión de consenso se

generarán algoritmos de diagnóstico a partir de la evidencia obtenida y de las circunstancias locales de prevalencia e incidencia de VIH, por lo cual las tablas que se adjuntan contienen la extracción de la evidencia y en formato aparte se incluye su evaluación.

### 3.14. Generación de recomendaciones

#### 3.14.1. Descripción general

En este proceso participó todo el GDG, incluidos participantes de la fuerza de tarea ampliada. Para la formulación de las recomendaciones, la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano plantea considerar factores que impactan la fuerza de la recomendación. Estos son: la calidad de la evidencia, basada en la discusión del GDG sobre la calidad de la evidencia para los resultados críticos importantes y no importantes de cada pregunta; el balance entre riesgos y beneficios, basado en la discusión de las consecuencias deseables y no deseables de las intervenciones recomendadas; los valores y preferencias de los pacientes asociados a la recomendación, que implican el concepto del paciente sobre las consecuencias deseables e indeseables de las intervenciones recomendadas; la utilización de recursos asociados a las alternativas contempladas, que para una pregunta en cada guía tendrá el acompañamiento de lo observado en la evaluación económica. Con base en esto, las recomendaciones se califican según la fuerza de la recomendación, como se observa en la siguiente tabla.

**Tabla 4. Categorías de fuerza y dirección de la recomendación**

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 Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

Previo a este proceso de generación de recomendaciones, cada uno de los participantes firmó una declaración de conflictos de interés, el cual fue analizado y las limitaciones y conflictos que impidieran la participación total o parcial en el proceso fue debidamente informado. Cada uno de los participantes habilitados para este proceso, tuvo un dispositivo electrónico para votar en cada uno de los aspectos considerados en la generación de la recomendación. Para cada pregunta, el grupo de expertos metodológicos presentó la evidencia disponible, la cual fue discutida en nivel de evidencia. Posteriormente, el grupo discutió cada uno de los elementos que hacen parte integral de la recomendación, consistentes en el juicio de expertos, usuarios y población blanco sobre disponibilidad o no de evidencia de alta calidad en los desenlaces clínicos, incertidumbre sobre el balance de riesgos y beneficios, incertidumbre sobre los valores y preferencias de los pacientes, incertidumbre sobre el balance de uso de recursos y costos. En cada uno de estos aspectos, se emplearon dispositivos electrónicos para votar y definir el consenso (o la falta del mismo) para la recomendación en discusión. Se consideró que había acuerdo cuando más del 70% votó positivamente o negativamente cada uno de estos aspectos. En caso de que fuera inferior, el punto de vista de los pacientes fue definitorio para decidir si el aspecto estaba o no a favor de la intervención potencialmente recomendada. Al final de la discusión, se generó una recomendación preliminar, en la que también participó la totalidad del grupo desarrollador, cuya redacción final, así como la dirección y fuerza de la misma fue obtenida con una mayoría superior al 90 % en cada uno de los escenarios posibles, descritos en la tabla 10. En caso de que no hubiera consenso, el punto de vista de los pacientes fue definitorio para decidir la dirección y fuerza de la recomendación.

### 3.14.2. Incorporación de la perspectiva de los pacientes

La perspectiva de los pacientes fue tenida en cuenta a lo largo del desarrollo de la guía, con la inclusión de tres de ellos como parte del grupo desarrollador. La selección de los representantes de pacientes fue descrita previamente. Durante la **generación de las preguntas y la calificación de los resultados**, los pacientes participaron por medio de las herramientas diseñadas para todo el GDG; en la valoración de estos resultados de la calificación, en los cuales no hubo acuerdo sobre si un desenlace era crítico o no, el concepto de los pacientes fue definitorio para establecer el tipo de desenlace. Durante la **revisión de la evidencia**, se tuvo en cuenta aquella que incorporara la perspectiva de los pacientes sobre sus valores y preferencias en relación a la intervención propuesta. En la **generación de las recomendaciones**, los pacientes colaboradores en el GDG participaron activamente en las discusiones generadas para cada pregunta, y contaron con un dispositivo electrónico para votar en cada uno de los puntos que fueron sometidos a votación para la generación de las recomendaciones. En los puntos en que no se encontró consenso entre el GDG, la perspectiva del paciente fue definitoria para establecer el acuerdo. Los pacientes revisaron y retroalimentaron el borrador y texto definitivo de la

guía de pacientes. En las **sesiones de divulgación**, las opiniones y preguntas de los pacientes y las sociedades representantes se tuvieron en cuenta para analizarlas y decidir sobre su incorporación al documento, según el anexo 2 y 4.

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

- **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.

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.

- **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 con 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 2 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

### **3.15. 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 las 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.

### **3.16. 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, 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 adolescentes con 13 y más años de edad y adultos (incluidas mujeres en embarazo), la perspectiva 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. Los representantes de los pacientes participaron de manera activa 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. 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 2 y 4.

### **3.17. Referencias**

1. 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.

2. WHO. Antiretroviral 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.
3. Panel on Treatment of HIV Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the. 2012. [updated 2012;cited 2013 Septiembre].<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
4. Gutierrez GC, Pulido Álvarez AC, de la Hoz AM, Alviar KM, Muñoz Velandia ÓM, Guerrero Carvajar R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Bogotá DC: Fundación Santa Fe de Bogotá - Centro de Estudios e Investigación en Salud; 2014 [cited 2014 Mayo]. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia\\_Metodologica\\_Actualizacion\\_Elaboracion\\_2014.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia_Metodologica_Actualizacion_Elaboracion_2014.pdf)
5. 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/>.
6. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución Número 3442 de 2006. Por la cual se adoptan las Guías de Práctica Clínica basadas en evidencia para la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con VIH / SIDA y Enfermedad Renal Crónica y las recomendaciones de los Modelos de Gestión Programática en VIH/SIDA y de Prevención y Control de la Enfermedad Renal Crónica. Bogotá: MinPro; 2006.
7. Ministerio de Salud. Resolución Número 412 de 2000. Actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana y las enfermedades de interés en salud pública. Colombia2000.
8. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013 2013 [cited 2014 May]. Available from: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf).
9. Joint United Nations Programme on Hiv/Aids UN. Global Report : UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic: 2012 [Geneva]: UNAIDS; 2012. Available from:[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf).

10. Osorio E., Luque Núñez R, Ávila Mira SP. BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO, SITUACIÓN DEL VIH/Sida. Colombia 2012. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social, 2013.
11. Cuenta de Alto Costo. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo 2012. Available from: [http:// www.cuentadealtocosto.org/](http://www.cuentadealtocosto.org/).

#### **4. ACTUALIZACIÓN FUTURA**

La revisión y actualización de esta guía deberá realizarse en 3 años, o antes, de acuerdo con la publicación de evidencia relevante que pueda cambiar el contenido, fuerza o dirección de las recomendaciones vigentes. Esta decisión está sujeta a las consideraciones del organismo gestor, de acuerdo con los lineamientos del manual metodológico del Ministerio de Salud y Protección Social.



## **5. DIMENSIÓN PREVENCIÓN**

### **5.1. Pregunta clínica 1**

En personas sexualmente activas con riesgo substancial de infección por VIH con indicación de profilaxis preexposición con medicamentos, ¿cuál esquema de antirretrovirales y estrategia de entrega debe usarse para prevenir que adquieran la infección por VIH?

Para efectos de responder esta pregunta se realizó una subdivisión en 2 preguntas:

Subpregunta 1.1: En personas sexualmente activas con riesgo substancial de infección por VIH con indicación de profilaxis preexposición con medicamentos, ¿debe usarse TDF o TDF/FTC o TAF/FTC o TDF/3TC o MVC o dapivirina o cabotegravir o rilpivirina comparadas entre ellas en sus diferentes formas farmacéuticas y posologías para prevenir que adquieran la infección por VIH?

Subpregunta 1.2: En personas sexualmente activas con indicación de profilaxis preexposición con medicamentos antirretrovirales, ¿debe ofrecerse una estrategia de entrega diaria vs. de entrega a demanda para prevenir la infección por VIH?

#### **5.1.1. Antecedentes**

En Colombia la incidencia de infección por VIH continúa en aumento en los últimos años, pasando de 4882 casos nuevos en 2014 a 10 930 en 2019, con un 42.3% de estos siendo detectados en etapas avanzadas de la infección (1). La principal ruta de transmisión del VIH es la vía sexual, con diferente riesgo de infectarse de acuerdo con el tipo de relación sexual (2). Existen medidas preventivas de la infección en personas sexualmente activas, con diferente efectividad. Entre ellas se cuenta con el uso del condón masculino, el cual puede proteger en un 60% a 95% dependiendo del tipo de relación sexual y siempre y cuando su uso sea correcto y consistente (3); la circuncisión masculina que disminuye el riesgo entre un 50% a 60% en hombres heterosexuales (4–6) sin observarse el mismo efecto en hombres homosexuales (7). Una medida de alta efectividad es el tratamiento de las personas viviendo con VIH y que tengan un adecuado control virológico (8,9); sin embargo, en Colombia solo el 72.09% de los pacientes activos en tratamiento tienen carga viral indetectable y no es preciso el dato sobre cuántas personas viviendo con VIH aún no conocen su diagnóstico y, por ende, no están en tratamiento antirretroviral (1).

Actualmente, existe también la profilaxis preexposición con antirretrovirales, con una disminución del riesgo entre un 55% y 79%, por lo cual ha sido implementada en varios países (10), aunque aún no se implementa en Colombia. Existe variabilidad en cuanto a los fármacos recomendados y estudiados, habiendo sido evaluado el tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y TDF/emtricitabina (TDF/FTC) en hombres que tienen sexo con hombres y en hombres y mujeres heterosexuales (11,12). En comparación con estos y como otro tipo de alternativas también han sido valorados en estudios tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) (13), maraviroc (MVC), dapivirine, rilpivirine y cabotegravir (14).

### 5.1.2. Recomendaciones

#### Recomendación 1:

Se recomienda el uso de tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) diario o tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) diario como medicamento para profilaxis preexposición de la infección por VIH en personas mayores de 12 años que se evalúen como de riesgo substancial de adquirir la infección por VIH.

Observaciones: el riesgo substancial de adquirir la infección por VIH se definió con base en los criterios de reclutamiento para los estudios fuente de la evidencia, los cuales fueron haber presentado en los 6 meses anteriores al reclutamiento alguno de los siguientes: antecedentes de una infección de transmisión sexual aguda, historial de sexo transaccional, tener relaciones sexuales sin condón con alguien cuyo estado de infección por el VIH sea desconocido o positivo, haber recibido PEP no ocupacional. Sin embargo, antes de ingresar al programa debe evaluarse el riesgo de infección por VIH de manera individualizada.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** moderada

**Justificación:** estas intervenciones han mostrado ser efectivas y seguras, con mayores beneficios que riesgos al ser usadas como terapias profilácticas en poblaciones con riesgo moderado a alto de infección por VIH. Los valores y preferencias de los posibles usuarios muestran una tendencia a querer ser usuarios del PrEP, ya que se auto reconocen en riesgo, además, las estrategias aquí planteadas ya cuentan con indicación por INVIMA y su financiación se encuentra con cargo a los recursos públicos asignados a la salud, lo que la hace una intervención factible, aceptable y preferida por los usuarios.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 2:**

Se recomienda el uso de anillos de dapivirina para mujeres mayores de 18 años que se evalúen como de riesgo substancial de adquirir la infección por VIH de acuerdo a disponibilidad en el país.

**Observación:** el panel decidió recomendar su uso una vez se encuentre disponible en el país y esté autorizado por la autoridad competente.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** moderada

**Justificación:** los anillos de dapivirina han mostrado ser efectivos y seguros, con mayores beneficios que riesgos al ser usadas como terapias profilácticas en mujeres con riesgo substancial de infección por VIH. Los valores y preferencias de las mujeres y adolescentes muestran una tendencia a querer ser usuarios del PrEP en general. Esta intervención puede mejorar la equidad en el acceso a PrEP por parte de las mujeres, pues situaciones como la estigmatización hacia este grupo poblacional han influido en su acceso a esta alternativa, mejorando su capacidad de decisión propia sobre el uso o no de PrEP.

El riesgo substancial de adquirir la infección por VIH se definió con base en los criterios de reclutamiento para los estudios fuente de la evidencia, los cuales fueron haber presentado en los 6 meses anteriores al reclutamiento alguno de los siguientes: antecedentes de una infección de transmisión sexual aguda, historial de sexo transaccional, tener relaciones sexuales sin condón con alguien cuyo estado de infección por el VIH sea desconocido o positivo, haber recibido PEP no ocupacional. Sin embargo, antes de ingresar al programa debe evaluarse el riesgo de infección por VIH de manera individualizada.

Al momento de la generación de esta recomendación, esta tecnología no está disponible en el país, no cuenta con autorización INVIMA y se considera una exclusión al pago con recursos públicos asignados a la salud; sin embargo, dado los beneficios que se espera con su uso, en este caso evitar casos de VIH, superan los riesgos de manera sustancial, que la certeza de la evidencia es moderada, que se considera como una alternativa que mejoraría el acceso a PrEP en mujeres, que existe interés en el uso de PrEP en mujeres, el panel decidió recomendar su uso una vez se encuentre disponible en el país y cuente con la autorización por la autoridad competente.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo - beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados

Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente, una vez se encuentre disponible en Colombia.

### Recomendación 3:

Se sugiere el uso de maraviroc como medicamento para profilaxis preexposición de la infección por VIH en personas mayores de 18 años que se evalúen en riesgo substancial de adquirir la infección por VIH cuando exista contraindicación de uso de las opciones recomendadas.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja

**Justificación:** el uso de maraviroc en PrEP probablemente es efectivo (sin diferencias frente a TDF/FTC); no obstante, el panel de clínicos considera que este medicamento representa un riesgo dadas las interacciones medicamentosas que tiene. Los valores y preferencias en general son a favor de tomar el PrEP independiente de cual esquema. Este medicamento, se encuentra entre los que tienen financiación con cargo a los recursos públicos asignados a la salud; sin embargo, no cuenta con autorización INVIMA para uso como profilaxis. El panel consideró que su uso se justifica solo cuando exista contraindicación para el uso de TDF/FTC, TAF/FTC o anillos de dapivirina de acuerdo a lo descrito en las recomendaciones 1 y 2.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Grandes
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	No hay estudios incluidos
Equidad	Probablemente sin impacto
Aceptabilidad	Probablemente sí

Factibilidad	Probablemente, una vez se encuentre con autorización de INVIMA
<p><b>Recomendación 4:</b></p> <p>Se recomienda el uso diario o a demanda de los medicamentos recomendados para profilaxis preexposición en personas que se evalúen como de riesgo substancial de infección por VIH de acuerdo a las preferencias del usuario.</p> <p><b>Fuerza de la recomendación:</b> fuerte a favor</p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> muy baja</p>	
<p><b>Justificación:</b> los perfiles de riesgo de los pacientes son diferentes y no todos se benefician de la opción de entrega diaria. Si bien la evidencia de la comparación entre el uso de TDF/FTC diario vs. a demanda proviene de dos estudios observacionales que no mostraron diferencias en efectividad y seguridad entre ambas intervenciones, existe un ensayo clínico con asignación aleatoria y certeza de la evidencia alta que comparó TDF/FTC a demanda vs. placebo a demanda demostrando una reducción en la incidencia de VIH con el uso de TDF/FTC de esta manera, sin diferencias en seguridad. De acuerdo a lo anterior, a pesar que la certeza de la evidencia fue calificada como muy baja, el panel decidió que la fuerza de la recomendación es fuerte a favor debido a que la forma de administración de la PrEP debe ser seleccionada de acuerdo con las preferencias de los usuarios, motivando la adherencia a esta intervención y no hacerlo de esta manera puede causar consecuencias en adherencia, intolerancia y riesgo de infección por VIH con un impacto negativo en la salud de la población potencialmente beneficiaria de esta recomendación.</p>	
<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

### **Consideraciones del panel:**

Para las recomendaciones correspondientes a la pregunta clínica 1:

- TAF/FTC no ha sido evaluada en relaciones sexuales vaginales por lo cual ante este tipo de relaciones sexuales se prefiere la opción de TDF/FTC.
- La evidencia de PrEP a demanda solo se ha valorado con TDF/FTC, por lo cual debe ser la opción seleccionada en caso de elegir esta opción de posología.
- La elección del uso diario o a demanda de PrEP debe basarse en el perfil de riesgo y preferencias de los usuarios según su perfil.
- Adicional a los medicamentos, los usuarios deben recibir una estrategia de prevención combinada que incluya intervenciones educativas, suministro de condones y lubricantes, así como brindarse la información sobre circuncisión voluntaria.
- En los estudios que sustentan las recomendaciones los criterios para ser considerado candidato a PrEP por tener riesgo substancial de adquirir la infección por VIH fueron haber presentado en los 6 meses anteriores al reclutamiento alguno de los siguientes: antecedentes de una infección de transmisión sexual aguda, historial de sexo transaccional; tener relaciones sexuales sin condón con alguien cuyo estado de infección por el VIH sea desconocido o positivo, haber recibido PEP no ocupacional.
- Sin embargo, antes de ingresar al programa de PrEP debe evaluarse el riesgo de infección por VIH de manera individualizada, las condiciones sociales y de acceso (valoradas por trabajo social) y el riesgo de condiciones asociadas o que contraindiquen la profilaxis con antirretrovirales, incluyendo función renal, perfil hematológico, salud ósea, serologías para hepatitis (HBsAg, AntiHBs, AntiCoreHB, Anticuerpos HepA y Anticuerpos HepC), sífilis y tamización para VIH y riesgo de otras infecciones de transmisión sexual.
- La definición de PrEP a demanda, de acuerdo a la evidencia que sustenta la recomendación son dos tabletas de TDF/FTC tomadas entre 2 a 24 horas previas a la relación sexual de riesgo, tercera tableta 24 horas después de la primera dosis y cuarta tableta 24 horas después de la segunda dosis.
- El seguimiento clínico y paraclínico, así como educativo y de atención por equipo interdisciplinario, debe ceñirse a las recomendaciones para personas viviendo con VIH y realizarse mínimo cada 3 meses.
- Para el caso de menores de 14 años que soliciten terapia preexposición, se deberá realizar la asesoría, y entrega del medicamento, adicionalmente se deberá activar la ruta de atención de violencia sexual para su manejo correspondiente según el caso. Cumplir con las responsabilidades que impone la ley de la protección de las personas víctimas de delitos sexuales e informar a las autoridades competentes; en ningún caso limita o modifica la atención en salud que debe entregarse.
- Para evitar estigmatización y teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes que no quieran ser atendidos en sitios donde se atiende a personas viviendo con VIH, se debe brindar la posibilidad de ser atendidos y entregar la profilaxis cuando esté indicada en otros escenarios, incluyendo servicios de primer nivel de atención

y con la posibilidad de utilizar los mecanismos dispuestos para la atención ambulatoria.

### **5.1.3. Identificación de la evidencia**

A partir de la búsqueda y evaluación de la calidad de las GPC, 10 de estas (15–24) abordaron la dimensión de prevención de la infección por VIH. Dos de ellas (15,20) tenían disponibles las revisiones sistemáticas de literatura desarrolladas para responder las preguntas formuladas en cada guía y fueron entonces valoradas en su calidad metodológica por dos revisores (JGP y JCA) con el instrumento ROBIS (25). La valoración dada fue riesgo alto de sesgos para una de las RSL (15) y poco claro de sesgos para la segunda (26), por lo cual se decidió continuar con el desarrollo de una búsqueda sistemática de RSL de novo para responder a las dos preguntas de esta dimensión.

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE, para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Dimensión prevención. Para responder a esta pregunta clínica se incluyeron 11 RSL.

### **5.1.4. Síntesis de la evidencia**

Las RSL seleccionadas para la pregunta 1 (10,27–36) contemplaron un número limitado de intervenciones de acuerdo a las propuestas en las preguntas formuladas por el panel. Adicionalmente, los artículos incluidos en estas RSL fueron publicados antes de 2016. Una de las RSL seleccionadas (10) contemplaba las intervenciones evaluadas en las demás RSL y tuvo una baja preocupación de sesgos. Sin embargo, cuando se evaluó la síntesis de resultados que presentaba, se consideró que existía una limitación importante, pues realizó varios metanálisis con una alta heterogeneidad clínica y estadística, evaluando el efecto de la profilaxis preexposición en conjunto para grupos poblacionales con riesgo biológico diferente de infección por VIH, dado el tipo de contacto sexual que se presenta entre ellos. Por estos motivos el GDG consideró desarrollar una RSL propia para la pregunta clínica.

Las intervenciones se dividieron por grupos de riesgo de acuerdo a diferencias en el riesgo biológico de infección por VIH según se evaluó en cada estudio. Las intervenciones evaluadas fueron tenofovir disoproxil fumarato (TDF) vs. placebo, TDF/emtricitabina (TDF/FTC) vs. placebo, tenofovir alafenamida (TAF) vs. TDF, TDF gel vaginal vs. placebo, dapivirine anillos vaginales vs. placebo, maraviroc (MVC) vs. TDF/FTC para la pregunta 1.1; en la pregunta 1.2 fueron valorados TDF/FTC a demanda vs. placebo, TDF/FTC diario vs. a demanda.

La definición de riesgo de infección para profilaxis preexposición se basó en los criterios de inclusión de los estudios seleccionados. En general, los investigadores en estos estudios definieron como población de alto riesgo aquella que en los 6 meses anteriores al reclutamiento hubiera presentado alguno de los siguientes: antecedentes de una infección



de transmisión sexual aguda, historial de sexo transaccional, tener relaciones sexuales sin condón con alguien cuyo estado de infección por el VIH sea desconocido o positivo, haber recibido PEP.

De acuerdo con lo anterior, se presenta a continuación la síntesis de evidencia por grupos reportados.

### *Mujeres*

Marrazzo et al, 2015 (37) llevaron a cabo un ensayo aleatorizado y controlado con placebo para evaluar el tratamiento diario con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) oral, tenofovir/emtricitabina oral (TDF/FTC) o gel vaginal de tenofovir al 1% (TFV) como profilaxis previa a la exposición contra la infección por VIH-1 en mujeres en Sudáfrica, Uganda y Zimbabwe. De 12 320 participantes que fueron evaluadas, 5029 se inscribieron en el estudio. Todas fueron mujeres, excluyendo gestantes o quienes estuvieran amamantando. Se incluyeron aquellas que usaban un método anticonceptivo eficaz en el momento del reclutamiento y tenían la intención de usarlo durante los próximos 24 meses (incluidos los métodos hormonales, el dispositivo anticonceptivo intrauterino o la esterilización. La mediana de la edad fue de 24 años con un rango entre 18 - 40 años). Peterson et al, 2007 (38) publicaron los resultados de otro estudio con asignación aleatoria, fase II, controlado con placebo y doble ciego, en el cual en 936 mujeres entre los 18 y 34 años de edad, en riesgo de infectarse por VIH por tener en promedio tres o más coitos por semana y cuatro o más compañeros sexuales por mes, compararon el uso de TDF diario como PrEP en Nigeria, Camerún y Ghana. Adicionalmente, Van Damme et al, 2012 (39) publicaron los resultados de un ensayo clínico con asignación aleatoria, controlado con placebo, doble ciego, en el cual se evaluó TDF/FTC diario con el mismo objetivo de los anteriores estudios; en este caso, los investigadores evaluaron 2056 mujeres entre los 18 y 35 años de edad, con riesgo aumentado de infección por VIH (si habían tenido uno o más actos sexuales vaginales en las 2 semanas anteriores o más de una pareja sexual en el mes anterior), que no estaban en embarazo ni en período de lactancia, y manifestaban estar dispuestas a usar un método anticonceptivo eficaz (diferente a método de barrera) en Tanzania, Suráfrica y Kenia.

Como resultado de estos estudios, se puede concluir que no existen evidencias para decir que TDF diario es diferente al placebo en cuanto a reducción en la incidencia de la infección por VIH (RR 0.82, IC95% 0.58; 1.16), calculado por el método de Mantel – Hanzel, con metanálisis de efectos fijos). TDF/FTC no pudo ser valorado en el tiempo de seguimiento de un ensayo clínico (39) por futilidad y adherencia menor al 40% de las mujeres evaluadas. En el estudio de Marrazzo et al. no hubo evidencias para decir que TDF/FTC fuera diferente al placebo para este mismo desenlace (RR 1.02, IC95% 0.72; 1.44).

Musekiwa et al, 2020 (35) llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis que incluyó la valoración de los anillos de dapivirina y el uso de TDF gel 1% como PrEP. En cuanto a dapivirina, dos ensayos clínicos con asignación aleatoria realizados por Baeten et al 2016 y Nel et al, 2016 (40,41), comparando anillos vaginales de dapivirina (un anillo vaginal de 25 mg cada 4 semanas durante 4 años) frente a placebo en 4588 mujeres con un promedio de un coito pene-vagina por mes durante los últimos 3 meses, excluyendo gestantes y



mujeres amamantando, llevado a cabo en Suráfrica, Uganda, Malawi y Zimbabue, permiten decir que existe evidencia para concluir que la incidencia de infección por VIH es menor en mujeres que usan anillos vaginales de dapivirina frente a placebo; estadísticamente, la reducción es del 29% (RR 0.71 (IC 95% 0.57; 0.89)). En el escenario colombiano que se consideró de alto riesgo de infección, la reducción absoluta es de 4.4 casos menos por 100 mujeres que usen esta intervención (RAR -4.4, IC95% -6.5; -1.7). En la misma revisión sistemática (35), se evaluó el efecto del TDF gel vaginal 1% vs. placebo (una dosis en las 12 horas anteriores y una segunda en las 12 siguientes a la relación sexual) en 3 ensayos clínicos (37,42,43) con 5154 mujeres mayores de 18 años (18 a 40 años), en Suráfrica, Uganda y Zimbabue, concluyendo que no existe evidencia acerca de diferencias en disminución de la incidencia de la infección por VIH en mujeres que usaron TDF gel vaginal 1% vs. placebo.

Estos mismos estudios permiten concluir que no existe evidencia de diferencia en eventos adversos para la comparación TDF vs. placebo.

Marazzo et al (37) no observó otras diferencias significativas entre los grupos con respecto a los resultados de seguridad de interés, la incidencia de embarazo fue de 7.8 por 100 personas-año y no difirió por grupo. Por otro lado, Delany et al (42), dentro de los eventos adversos serios, no identificaron diferencias (muerte, IRR 0.50 (IC95% 0.0; 3.5, p 0.46) y embarazo IRR 0.79 (IC95% 0.4;1.4), finalmente, Abdool et al (43) presentaron una tasa general de embarazo de 4.0 por 100 personas-año. 3,2 por 100 persona-año en el brazo de tenofovir y 4.7 por 100 persona-año en el brazo de placebo (p 0,183)

Por otro lado, existe evidencia para concluir que la proporción de mujeres con náuseas, vómitos y cualquier elevación de alanina aminotransferasa fueron significativamente más altas en el grupo TDF/FTC diario comparado con el grupo que recibió placebo, con tasas de vómitos y náuseas más frecuentes en el primer mes de seguimiento. No existe evidencia para concluir que hay diferencia en eventos adversos o adherencia entre los anillos de dapivirina y placebo o entre TDF gel 1% y placebo. La adherencia reportada en el grupo de TDF diario o placebo fue de 86% en uno de los estudios y no mayor del 74% en un segundo estudio. Menos del 40% de las mujeres sin infección por VIH en el grupo TDF/FTC diario tenían evidencia de uso reciente de este medicamento. En el grupo de dapivirina, el fármaco se detectó en el 82% de las muestras de plasma a niveles de más de 95 pg por mililitro. La detección aumentó durante el primer año de uso y se mantuvo relativamente estable a partir de entonces. En cuanto a TDF gel vaginal 1% el número de mujeres que cubrieron más del 80% de las relaciones sexuales con el gel fue similar entre quienes recibieron TDF y placebo (15.1% vs. 15.5%).

Finalmente, en un estudio fase II desarrollado realizado por Gulick et al., 2017 en 188 mujeres entre 18 y 61 años de edad en Estados Unidos y Puerto Rico, para valorar la seguridad de MVC diario vs. TDF/FTC diario (44) la incidencia de eventos adversos grado 3-4 relacionados con el fármaco fue menor en quienes recibieron MVC (solo o combinado con FTC o TDF) frente a quienes recibieron TDF/FTC, aunque la incidencia general de este mismo tipo de eventos adversos fue del 5% en los brazos que incluyeron MVC y 8.3% en TDF/FTC. En este mismo estudio no se reportaron nuevos casos de infección por VIH en ninguno de los grupos evaluados.

En general la certeza de la evidencia se calificó como moderada debido a que, para varios desenlaces, incluyendo incidencia de infección por VIH, eventos adversos y adherencia, la imprecisión persistió a pesar de los tamaños de muestra mencionados. En el caso de la comparación de MVC vs. TDF/FTC la certeza de la evidencia fue calificada como muy baja debido al mismo motivo, pero con un tamaño de muestra pequeño y que, a pesar de la asignación aleatoria, se detectaron desequilibrios en características de las participantes como raza, tipo de empleo, nivel educativo.

### *Usuarios de drogas intravenosas*

Choopanya et al., 2013 (45) evaluaron el efecto de TDF diario en comparación con placebo, en una población de 2413 usuarios de drogas intravenosas entre los 20 y 59 años de edad, como profilaxis preexposición de la infección por VIH en Tailandia, mediante un ensayo clínico con asignación aleatoria, doble ciego. Los resultados permitieron concluir que existe evidencia a favor de TDF diario vs. placebo en cuanto a la disminución en la incidencia de la infección por VIH (RR 0.49, IC95% 0.27; 0.87). En el escenario de alto riesgo contextualizado para Colombia, esta reducción corresponde a 7.7 casos por 100 personas que usen esta intervención (RAR -7.7, IC 95% -11; -2).

No existe evidencia acerca de diferencias en cuanto a la presentación de eventos adversos en quienes recibieron TDF diario vs. placebo. La mediana de adherencia a la intervención fue de 94.1 (rango intercuartílico: 79.2 – 98.7) sin diferencias entre quienes recibieron TDF diario y placebo.

Para este grupo poblacional, la certeza de la evidencia fue calificada como moderada debido a que a pesar del tamaño de muestra sigue existiendo imprecisión con un intervalo de confianza que comprende el valor de no efecto en desenlaces críticos como los eventos adversos y la adherencia.

### *Parejas heterosexuales serodiscordantes*

Baeten et al. 2012 (12) evaluaron el uso de TDF o TDF/FTC frente a placebo en Kenya y Uganda en 4 747 parejas; por otro lado, Thigpen et al. 2012 (46) en un estudio similar, pero desarrollado en Botswana con 1 219 hombres y mujeres, evaluaron a TDF/FTC frente a placebo como PrEP, ambos estudios teniendo como población de interés a parejas heterosexuales serodiscordantes. Ambos estudios fueron publicados en 2012, y en el caso del estudio llevado a cabo por Baeten et al, decidieron discontinuar el placebo en un análisis interino en el cual se evidenció la efectividad tanto de TDF y TDF/FTC, por lo cual aquellos participantes que recibían placebo fueron reasignados de manera aleatoria a una de estas dos intervenciones (47).

Los resultados de estos estudios permiten concluir que existe evidencia a favor de TDF diario y TDF/FTC diario vs. placebo pues disminuyen el riesgo de infectarse por VIH en esta población. Esta reducción superó el umbral propuesto por el panel en el escenario de alto riesgo colombiano (RAR – 9.1 (IC 95% -11.4; -5.4) y -10.4 (IC 95% -12.1; -7.9), respectivamente).

No se identificó evidencia acerca de diferencias entre TDF diario y TDF/FTC diario en la reducción de la incidencia de la infección por VIH en esta población. En la comparación de TDF diario vs. placebo (12), de los síntomas evaluados se reportaron diferencias en: fatiga al mes 1 (10.4% vs. 7.4% p 0.04); dolor abdominal al mes 1 (12.5% vs. 9.4%, p 0.01); náusea al mes 1 (6.3% vs. 4.5%, p 0.03); flatulencias al mes 1 (7.6% vs. 4.6%, p 0.001); edema en pies al mes 1 (0.6% vs. 0.1%, p 0.02); dolor óseo (1.7% vs. 1.3%, p 0.02).

En el estudio TDF2 (46), las náuseas, los vómitos y los mareos ocurrieron con más frecuencia entre los participantes que recibieron TDF/FTC diario que entre los que recibieron placebo (náuseas: 18.5% frente a 7.1%, p <0.001; vómitos: 11.3% frente a 7.1%, p 0.008; y mareos: 15.1% frente a 11.0%, p 0.03). Estos síntomas disminuyeron después del primer mes. En el mismo estudio, entre 109 participantes en el grupo TDF/FTC diario y 112 en el grupo placebo en los que se midió la densidad mineral ósea, hubo una disminución en las puntuaciones T y Z para la densidad mineral ósea en el antebrazo, la cadera y la columna lumbar en los participantes que recibieron TDF/FTC diario, en comparación con los que recibieron placebo (p 0.004 para las puntuaciones T y las puntuaciones Z en el antebrazo y p <0.001 para ambas puntuaciones en la cadera y la columna lumbar). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a fracturas óseas (7 casos vs. 6 casos, p 0.74).

En el estudio de Partners PrEP (12) no hubo diferencias significativas en la frecuencia de muertes, eventos adversos graves o anomalías en la creatinina sérica o el fósforo entre los grupos de estudio. TDF/FTC diario se asoció con un aumento moderado de informes de efectos secundarios gastrointestinales (diarrea, náusea) y fatiga en comparación con el placebo, principalmente durante el primer mes de administración (p < 0.05).

En ambos estudios los participantes tuvieron proporciones similares de adherencia a la medicación del estudio, según lo estimado por medio del recuento de píldoras (84.1% en el grupo TDF-FTC diario y 83.7% en el grupo placebo, p 0.79) y adherencia autoinformada para los 3 anteriores días a la visita de seguimiento (94.4% y 94.1%, respectivamente; p 0.32). En el estudio Partners PrEP (12), teniendo en cuenta las visitas perdidas, todos los motivos de la no dispensación de la medicación del estudio y la no adherencia a las píldoras del estudio dispensadas, los autores del estudio calcularon que la medicación del estudio (TDF diario o TDF/FTC diario) estuvo en uso durante el 92.1% del tiempo total de seguimiento.

En general, la certeza de la evidencia fue calificada como moderada debido a que a pesar del tamaño de muestra sigue existiendo incertidumbre derivada de imprecisión con un intervalo de confianza que comprende el valor de no efecto en desenlaces críticos como los eventos adversos, la adherencia y en la incidencia de infección por VIH cuando se comparó TDF vs. TDF/FTC.

### *Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y mujeres transgénero que tienen relaciones sexuales con hombres*

Varios estudios han sido publicados en esta población con diferentes valoraciones de intervenciones cuyo objetivo es la profilaxis preexposición del VIH. Grohskopf et al (48) evaluaron el efecto de TDF diario vs. placebo en 400 hombres entre los 18 y 60 años de edad en Estados Unidos. Por su parte, Grant et al (11) habían publicado previamente los resultados de la comparación TDF/FTC diario vs. placebo en 2.499 hombres entre los 18 y 67 años de edad, en Perú, Ecuador, Suráfrica, Brasil y Tailandia. Posteriormente, Molina et al (49) en Francia y Canadá evaluaron el uso de TDF/FTC en una dosis conocida como a demanda, con una dosis de carga de 2 tabletas 2 a 24 horas antes de la relación sexual, tercera tableta 24 horas después de la primera y cuarta tableta 24 horas después de la segunda vs. placebo en la misma posología, en 400 hombres con una mediana de edad de 35 años. Esta dosis fue evaluada frente a la dosis diaria de TDF/FTC en dos estudios de cohorte, llevados a cabo en Holanda y Bélgica por Hoornenborg et al. 2019 y Vuylsteke et al. 2019, en 376 (367 incluidos en el análisis: 365 HSH y 2 mujeres trans) y 200 (197 HSH y 3 mujeres trans) participantes, respectivamente (50,51), con el fin de valorar la seguridad, adherencia e incidencia de VIH y otras infecciones de transmisión sexual. La mediana de la edad en el estudio holandés fue de 40 años y en el belga de 38 años. Finalmente, Gulick et al (52) en un ensayo clínico fase II con asignación aleatoria, comparó el uso de MVC diario (solo o combinado con TDF o FTC) vs. TDF/FTC diario en 406 participantes (399 HSH y 7 mujeres trans) entre los 18 y 70 años de edad en Estados Unidos. En 2020, Mayer et al. (13) en un ensayo clínico multicéntrico realizado en 5313 HSH y 74 mujeres trans (1%) con una mediana de edad de 34 años en Europa, Estados Unidos y Canadá, evaluaron el efecto de TAF/FTC vs. TDF/FTC como PrEP.

De los anteriores estudios, se puede concluir que no existe evidencia acerca de diferencias en la reducción de la incidencia de VIH entre quienes reciben TDF diario vs. placebo. Existe evidencia que favorece a TDF/FTC diario frente a placebo en este mismo desenlace. En el escenario de riesgo alto esta reducción superó el umbral propuesto por el panel (RAR -6.8, IC95% -9.4; -3.1). TDF/FTC a demanda vs. placebo a la misma dosis reportó evidencia a favor de TDF/FTC en cuanto a disminución de la incidencia de infección por VIH, superando el umbral definido por el panel tanto en el escenario de riesgo moderado (RAR -6.0, IC95% -6.8; -2.6) como en el de alto riesgo (RAR -13.0, IC95% -14.6; -5.6). Los dos estudios observacionales (50,51) que evaluaron el efecto de TDF/FTC diario vs. TDF/FTC a demanda en la reducción de la incidencia de infección por VIH no reportaron diferencias entre ambas intervenciones en cuanto a este desenlace (en los dos estudios sólo se reportaron dos casos incidentes de VIH en el estudio holandés en quienes recibieron TDF/FTC diario y no hubo casos en ninguno de los estudios en quienes recibieron TDF/FTC a demanda). No existe evidencia para concluir que hay diferencias entre TAF/FTC diario y TDF/FTC diario en la reducción de la incidencia de VIH (RR 0.46, IC95% 0.19; 1.14).

En la evaluación de otros desenlaces críticos, se puede concluir que no existe evidencia acerca de diferencias en eventos adversos entre TDF diario y placebo. Se notificaron náuseas moderadas (grado 2 y superiores) con más frecuencia en el grupo TDF/FTC diario

que en el grupo placebo (22 frente a 10 eventos,  $p$  0.04), al igual que una pérdida de peso no intencional del 5% o más (34 frente a 19 eventos,  $p$  0.04).

En el subanálisis de la densidad mineral ósea de 383 participantes en TAF/FTC diario vs. TDF/FTC diario (13), los participantes del grupo de TAF/FTC tuvieron una densidad mineral ósea estable en la cadera (cambio porcentual medio 0.18%) y un aumento en la densidad mineral ósea media de la columna (0.5%) desde el inicio a 48 semanas, mientras que los participantes del grupo de TDF/FTC presentaron una disminución de la densidad mineral ósea en la cadera (-0.99%) y la columna (-1.12%) a las 48 semanas. Entre el inicio y las 48 semanas, los participantes del grupo de TAF/FTC tuvieron una disminución media de las concentraciones de creatinina sérica de 0.88  $\mu\text{mol/L}$  y un aumento medio de la filtración glomerular calculada por Cockcroft Gault (eGFR<sub>CG</sub>) de 1.8 ml/min, mientras que los participantes del grupo de TDF/FTC tuvieron un aumento en la concentración media de creatinina de 0.88  $\mu\text{mol/L}$  y una disminución en eGFR<sub>CG</sub> de 2.3 mL/min.

No hay evidencia de diferencia en la presentación de eventos adversos entre TDF/FTC a demanda vs. placebo. En el estudio fase II (52) realizado para evaluar la seguridad de MVC diario (solo o combinado con TDF o FTC) vs. TDF/FTC diario no reportó diferencias en eventos adversos ni incidencia de VIH entre los grupos comparados.

La exposición estimada al TDF diario según los datos de Sistema de monitoreo de eventos de medicación (MEMS) fue 77% (rango 57% -92%). La proporción de uso de tabletas autoinformado fue menor en el grupo de TDF/FTC diario que en el grupo de placebo en la semana 4 (media 89% frente a 92%;  $p$  <0.001) y en la semana 8 (media 93% frente a 94%;  $p$  0.006), pero fue similar a partir de entonces (media 95% en los dos grupos).

La mediana del cumplimiento del recuento de píldoras fue del 98% (rango intercuartílico: 93.4-99.8) en el grupo de TAF/FTC diario y del 98% (93.5-99.9) en el grupo de TDF/FTC diario. La adherencia objetiva, medida por el análisis de gotas de sangre seca en un subconjunto de participantes en cada visita, mostró que 84-96% de estos participantes tenían concentraciones de difosfato de tenofovir consistentes con tomar cuatro o más tabletas por semana.

En el estudio holandés (50) la mediana del número de parejas, actos sexuales y actos sexuales anales sin condón con parejas casuales fue significativamente mayor entre los usuarios diarios de PrEP que entre los usuarios de PrEP a demanda. Las diferencias de riesgo absoluto: número de parejas 0.70 (IC95% 0.63; 0.77,  $p$  < 0.0001); número de coitos anales 0.70 (IC95% 0.63; 0.78,  $p$  < 0.0001); coitos sin condón con compañero casual 0.65 (IC95% 0.55; 0.77,  $p$  < 0.0001). En el estudio belga (51) el número de parejas sexuales casuales fue significativamente mayor para los usuarios diarios, en comparación con los usuarios de PrEP a demanda, pero no cambió con el tiempo. Por el contrario, la proporción media de coito anal receptivo sin condón con parejas casuales y anónimas aumentó significativamente durante el seguimiento, tanto para el uso diario como para el uso basado en eventos.

En general, la certeza de la evidencia se calificó como moderada debido a que, para varios desenlaces, incluyendo incidencia de infección por VIH, eventos adversos y adherencia, la incertidumbre debida a imprecisión persistió a pesar de los tamaños de muestra

mencionados. En el caso de la comparación de MVC vs. TDF/FTC la certeza de la evidencia fue calificada como baja debido a muy serio riesgo de imprecisión por incluir el intervalo la medida de no efecto, y un tamaño de muestra pequeño.

### **Confianza en la magnitud de las estimaciones del efecto de la intervención en los desenlaces priorizados.**

Globalmente, la evidencia fue calificada como moderada. La calidad de la evidencia para los desenlaces de efectividad (disminución en la incidencia de VIH) así como eventos adversos fue calificada entre moderada a alta en todas las comparaciones, debido a imprecisión (intervalos de confianza que contenían el valor nulo a pesar de tamaños de muestra apropiados), excepto en las comparaciones de MVC vs. TDF/FTC y TDF/FTC diario vs. a demanda, donde fue calificada de muy baja a baja dados los diseños de los estudios, tamaños de muestra e imprecisión. Las calificaciones detalladas para cada comparación y desenlace se presentan en el Anexo 4.8 Perfiles de evidencia GRADE **Pregunta 1.**

#### *5.1.4.1. Umbral terapéutico*

En cuanto a profilaxis preexposición, luego de valorar el número de pacientes importantes desde el punto de vista clínico, la relevancia del tamaño del efecto y consideraciones adicionales incluyendo dosis, potencial riesgo beneficio, los expertos clínicos y el representante de los pacientes de la dimensión de prevención consideraron que el umbral para evaluar el efecto sobre la incidencia de VIH en los casos que la intervención fue significativa era una disminución del 5% con respecto al riesgo del comparador.

### **5.1.5. Evidencia para el marco de decisión EtD**

#### *5.1.5.1. Balance riesgo-beneficio*

Con la certeza de la evidencia mencionada, las intervenciones recomendadas han demostrado ser efectivas y seguras, con mayores beneficios en términos de disminución del riesgo por VIH, que riesgos en cuanto a eventos adversos al ser usadas como terapias profilácticas en poblaciones con riesgo moderado a alto de infección por VIH. El uso de maraviroc se considera en caso de contraindicación de las otras opciones recomendadas dado que no hubo diferencia en su efectividad frente a TDF/FTC, pero el riesgo de su uso es mayor en relación a interacciones medicamentosas.

#### *5.1.5.2. Recursos (costos) requeridos*

Una evaluación del impacto presupuestal de la estrategia PrEP y del autotest para la prevención de la infección por VIH en Colombia (53), que estimó el impacto en el presupuesto del sistema de salud colombiano de implementar una estrategia de prevención combinada (PrEP y autotest) en el control del VIH en Colombia, tuvo en cuenta un horizonte

temporal de 3 años y una perspectiva tercer pagador (Sistema General de Seguridad Social en Salud). Para su desarrollo se adaptó, con la mejor evidencia disponible, un modelo desarrollado por la Fundación Oswaldo Fiocruz de Brasil, y suministrado por la OPS que permitió proyectar la población elegible de un potencial programa de PrEP, y al mismo tiempo proporcionó una estimación del impacto en el presupuesto de implementar este programa en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres trans de 17 años o más. El modelo se adoptó utilizando, en su mayoría datos nacionales (tomando como fuente documentos técnicos y de organismos multilaterales), costos (según manuales tarifarios y RSL). Para calcular el costo de implementación de un programa PrEP se estimó valoración de recursos, costos mínimos, máximos y promedios del uso de PrEP en Colombia para 2018.

Entre los resultados se reporta que:

- El tratamiento anual de la PrEP, estimando el costo según la participación de cada presentación presente en el mercado colombiano es de \$318.903 (mínimo: \$216.937; máximo: \$1.117.207). El costo de un potencial programa integral de atención para población en riesgo sería de \$746.629 (incluiría servicios de salud como parámetros bioquímicos, consulta por medicina general y trabajo social).
- Ofrecer el programa PrEP a estas poblaciones clave (asumiendo un riesgo de VIH de 4.5 por 100 personas año y modelando coberturas del 80, 20 y 2%), generaría ahorros al sistema de salud colombiano a partir del tercer año de implementación de la estrategia.
- El impacto en el presupuesto dependió, en todos los escenarios simulados, del porcentaje de cobertura del programa PrEP en las poblaciones claves analizadas y del riesgo de VIH al que estuvieran expuestas. Así, introducir el programa PrEP con una cobertura de 80% en HSH implicaría un impacto en el presupuesto de 47.8 mil millones de pesos para el primer año. Este impacto se vuelve positivo en el tercer año, es decir, ofrecer la estrategia en HSH ahorraría un poco más de 7.1 mil millones de pesos, debido a los casos que se evitarían y por consiguiente, no representarían costos directos médicos al sistema de salud en términos de tratamiento de la enfermedad. La tendencia al ahorro se mantiene cuando se modelaron coberturas del programa del 20% y 2%.
- Para el caso de las mujeres trans, desplegar el programa de PrEP reduciría, para los tres años analizados, los casos de VIH. En el escenario de una incidencia cobertura del 80% de la población a riesgo evitaría 467 casos de VIH en el primer año, a razón de un impacto presupuestal de 5.5 mil millones de pesos (esfuerzo económico que haría el SGSSS para realizar la iniciativa).
- Los costos de brindar la estrategia a las 12 060 mujeres trans potenciales beneficiarias del programa, ascenderían a nueve mil millones de pesos en el primer año. Además, para este grupo en riesgo, efectuar la estrategia le ahorraría 2.1 y 8.1 mil millones de pesos en el segundo y tercer año de implementación, respectivamente.
- Al igual que en los HSH, a partir del tercer año se observarían ahorros en costos que ascenderían a 1.3 mil millones de pesos. Al modelar a esta población clave con

una incidencia de 7.3 por 100 personas año y la misma cobertura, ofrecer la estrategia PrEP reduciría 757 casos de VIH en mujeres trans en el primer año.

Adicionalmente a lo expuesto en este análisis de impacto presupuestal, el panel consideró que la estrategia de uso de MVC en PrEP implica más costos dado que su valor en el país es de alrededor de 10 a 15 veces más que la opción de TDF/FTC.

### *5.1.5.3. Valores y preferencias*

Múltiples estudios han valorado los valores y preferencias de la profilaxis preexposición en diversos grupos poblacionales. Una revisión sistemática (54) evaluó estudios realizados entre 1990 y 2015, obteniendo resultados de 76 artículos revisados por pares y 28 resúmenes presentados en conferencias que incluyeron métodos cuantitativos y cualitativos. Estos resultados fueron presentados de manera narrativa en la revisión referenciada de acuerdo a grupos poblacionales y basados en la expectativa de estos acerca del uso de la profilaxis preexposición del VIH. Se presentan los resultados descritos en la revisión:

#### *Mujeres*

En los estudios identificados (15 000 mujeres aproximadamente), la disposición a utilizar la PrEP se registró en más de la mitad de las mujeres: el 54% en un grupo de estadounidenses blancas (55), mientras que una cifra superior (87%; n: 5 180) en mujeres de Kenia (56); por otro lado, un 20% de mujeres caribeñas que viven en los Estados Unidos reportaron estar interesadas en PrEP. Por el contrario, se registró un poco conocimiento, casi nulo, en las mujeres que no participaron de los ensayos clínicos o proyectos de estrategias de implementación (57) y el 8% reportó haber oído hablar de la PrEP (58).

#### *Niñas adolescentes / mujeres jóvenes*

Todas las niñas y mujeres jóvenes entre 14 a 24 años participantes en un estudio en Kenia y Sudáfrica (59) mostraron interés en la PrEP; por otra parte, más del 60% de 595 mujeres jóvenes de entre 20 y 29 años tomarían PrEP (60). Entre los aspectos que destacaron los participantes de otro estudio en Estados Unidos, para estar dispuestos en tomar PrEP, es que sea distribuida de manera gratuita, aunque requiriera la realización de pruebas cada tres meses (61).

#### *Parejas serodiscordantes*

En parejas serodiscordantes no se conoce ampliamente la PrEP (62)(63), sin embargo, la mayoría de las parejas expresó voluntad en usar la PrEP (p. ej. 85% de las parejas serodiscordantes en un estudio realizado en China (62)) y dentro de las razones se refieren la intención de proteger a su pareja o aumentar la seguridad en la concepción.



### *Trabajadoras sexuales*

El conocimiento de la PrEP en trabajadoras sexuales se reportó entre el 12 y 17% (2 778 participantes en total) (64–66). En cuanto a la disposición de usar PrEP, las trabajadoras sexuales en diferentes partes del mundo están altamente interesadas en su uso (siete estudios con 4 809 participantes en total), este interés ha venido en incremento reportándose un 61-69% en 2010-2012 y un 86% para el 2014 (59,64–68).

### *Personas que se inyectan drogas*

Para las personas que se inyectan drogas se refiere que apoyan la PrEP de manera moderada como alternativa adicional de prevención de la transmisión sexual de VIH; en un estudio en Ucrania, se reportó en el 86% voluntad “probable” o “definitiva” (67). El 58% de los participantes de un estudio en Estados Unidos reportaron interés en usar la PrEP, si su eficacia fuera del 90% (70). Entre los factores asociados positivamente al interés de usar PrEP, en el 35% de los participantes de un estudio en Canadá, se describen: la edad (más joven), falta de empleo regular, la necesidad de ayuda para inyectarse, la participación en el trabajo sexual y la notificación de múltiples parejas sexuales recientes (69).

### *Personas transgénero*

Las personas transgénero en un estudio en Perú (70) consideraron “muy aceptable” el uso de PrEP, especialmente en quienes tienen mayor riesgo, de manera similar en un estudio realizado en Estados Unidos (71), la mayoría de personas transgénero estarían dispuestas a usar PrEP. Por otro lado, en un estudio llevado a cabo en Tailandia (72), si la PrEP (hipotéticamente) tuviera eficacia del 50%, el 37% de las personas la usarían muy probablemente; dicha proporción aumentaría en el caso de que esta fuera cubierta por el seguro al 62%.

### *Hombres heterosexuales*

Un estudio en India que incluyó 1 602 participantes (entre camioneros y ayudantes/limpiadores) registró una aceptabilidad teórica del 86% para la PrEP (73,74). No obstante, los resultados de entrevistas a 90 camioneros de esta zona reportaron un compromiso inicial hacia la PrEP en menor proporción (33%) (75). Los autores de la revisión de literatura refieren hallazgos limitados en hombres fuera de las poblaciones anteriormente mencionadas.

La revisión descrita y de dónde se extraen los resultados mencionados en cada población, no abordó la población de hombres que tienen sexo con hombres. Para este fin, se describen los resultados de estudios identificados durante la búsqueda sistemática realizada para responder las preguntas de la guía.

### *Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres*

Un estudio realizado con base en los resultados de una comparación observacional entre las dosis diaria y a demanda de PrEP en Holanda (76) describió que las elecciones de los regímenes de PrEP se determinaron por factores personales y contextuales, que incluyen la autoeficacia percibida con respecto a la adherencia, el contexto de riesgo y el impacto anticipado de la PrEP en el bienestar físico y sexual. Se prefirió la PrEP diaria debido a la mejor adherencia anticipada y el temor a los efectos secundarios relacionados con los reinicios de PrEP a demanda. Además, se percibió que la PrEP diaria era más eficaz que la PrEP a demanda.

Los motivos para elegir la PrEP a demanda fueron la carga física esperada de la PrEP diaria, los efectos secundarios anticipados de la PrEP diaria y el miedo a olvidar las dosis diarias. Con respecto al contexto de riesgo: se prefirió la PrEP diaria para las relaciones sexuales no planificadas y/o frecuentes, mientras que la PrEP a demanda se eligió cuando el riesgo era predecible y/o menos frecuente. Mientras que algunos optaron por la PrEP diaria para obtener más libertad sexual, otros optaron por la PrEP a demanda para minimizar los episodios de riesgo sexual. Los cambios en los factores anteriores, como los patrones de riesgo cambiantes, las relaciones cambiantes o las condiciones físicas cambiantes, dieron lugar a cambios de régimen. Las opciones para suspender la PrEP se relacionaron con un menor riesgo sexual, problemas de adherencia y efectos secundarios debido a que se están desarrollando y probando nuevas modalidades de PrEP, incluida la PrEP inyectable.

Un estudio (77) en el cual realizaron grupos focales con hombres jóvenes y hombres y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres en Boston, Chicago y Los Ángeles en 2016 para evaluar el interés y la preferencia por las diferentes modalidades de PrEP reportó que si bien los participantes se dividieron en cuanto a la preferencia por la PrEP inyectable frente a la oral, acordaron que las inyecciones trimestrales pueden ser más manejables y mejores para quienes tienen dificultades de adherencia y para quienes tienen relaciones sexuales con más frecuencia. Las preocupaciones específicas de la PrEP inyectable incluyeron: gravedad/duración de los efectos secundarios, dolor, nivel de protección antes de la siguiente inyección, desconfianza en el sistema médico y las inyecciones y el costo.

Un estudio adicional realizado en Latinoamérica (Brasil, México y Perú) (78) para evaluar factores asociados a la disposición a usar PrEP en hombres que tienen sexo con hombres reportó que en general, la disposición a usar PrEP se informó en un 64.23% (12 498/19 457). En los modelos de regresión multivariados ajustados por edad, escolaridad e ingresos en cada país, la disposición a usar la PrEP se asoció positivamente con la conciencia de PrEP y los facilitadores de PrEP (p. ej. pruebas gratuitas de VIH) y negativamente con comportamientos (p. ej. régimen) y barreras de creencias (p. ej. las parejas sexuales pueden esperar tener sexo sin condón).

#### 5.1.5.4. Costo efectividad

La búsqueda de evidencia resultó en estudios que valoraron la costo efectividad de PrEP en otros países:

- En Estados Unidos (79) fue evaluada la rentabilidad y las condiciones óptimas de administración de la PrEP para las personas usuarias de drogas intravenosas a través de un modelo compartimental dinámico calibrado empíricamente. La población objetivo fueron estadounidenses adultos que se inyectan drogas intravenosas. Horizonte temporal: 20 años y de por vida. Intervención: PrEP sola, PrEP con tamizaje frecuente y PrEP más tamizaje con una provisión mejorada de terapia antirretroviral (TAR) para las personas que se infectan. Todos los escenarios se consideran con una cobertura del 25%. Medidas de resultado: infecciones evitadas, muertes evitadas, cambio en la prevalencia del VIH, costos descontados (en dólares estadounidenses de 2015), años de vida ajustados por calidad (AVAC) descontados y razones de costo-efectividad incrementales. Resultados del análisis del caso base: PrEP + tamizaje + TAR domina otras estrategias, evitando 26.700 infecciones y reduciendo la prevalencia del VIH entre las personas usuarias de drogas intravenosas en un 14% en comparación con el *statu quo*.
- Lograr estos beneficios cuesta US\$253.000 por AVAC ganado. A los precios actuales de los medicamentos, los gastos totales para la PrEP + tamizaje + TAR podrían llegar a \$US44 mil millones durante 20 años. Resultados del análisis de sensibilidad: la rentabilidad de la intervención es lineal en el costo anual de la PrEP y depende de la adherencia al fármaco PrEP, los riesgos de transmisión individual y la prevalencia del VIH en la comunidad. Limitación: los datos sobre la estratificación del riesgo y los niveles de eficacia de la PrEP alcanzables para las personas usuarias de drogas intravenosas de EE.UU. son limitados. Conclusión: la PrEP con detección frecuente y tratamiento oportuno para quienes se infectan puede reducir la carga del VIH entre las personas usuarias de drogas intravenosas y brindar beneficios para la salud de toda la población de EE.UU., pero a los precios actuales de los medicamentos, sigue siendo una intervención costosa tanto en términos absolutos como en costo AVAC ganado.
- En Brasil (80) examinaron los resultados clínicos y económicos de implementar un programa de profilaxis pre- exposición (PrEP) en estas poblaciones. Utilizaron el modelo internacional de prevención y tratamiento del VIH en función de los costos para prevenir las complicaciones del SIDA (CEPAC) para evaluar dos estrategias: el estándar de atención (SOC) actual en Brasil, incluido el acceso universal al TAR (estrategia sin PrEP); y el SOC actual más Tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) PrEP (estrategia de PrEP) diaria hasta los 50 años. Edad media (31 años, DE 8.4 años), incidencia anual de VIH estratificada por edad (edad ≤ 40 años: 4.3 / 100 personas año (PA); edad > 40 años: 1.0/100 PA), la efectividad de la PrEP (reducción de la

incidencia del VIH del 43%) y los costos de los medicamentos de la PrEP (\$23/mes) fueron de fuentes con sede en Brasil.

- El análisis se centró en los costos médicos directos de la atención del VIH. Midieron el valor comparativo de la PrEP en dólares estadounidenses (USD) de 2015 por año de vida salvado (AVS). El umbral de disposición a pagar se basó en el producto interno bruto anual per cápita de Brasil (PIB; 2015: \$ 8540 USD). El riesgo de infección por el VIH durante toda la vida entre los HSH de alto riesgo y mujeres transgénero fue del 50.5% sin PrEP y disminuyó al 40.1% con PrEP. La PrEP aumentó la esperanza de vida sin descuento (descontada) por persona de 36.8 (20.7) años a 41.0 (22.4) años y los costos médicos relacionados con el VIH con descuento de por vida de \$ 4100 a \$ 8420, lo que llevó a una relación costo-efectividad incremental (ICER) de \$ 2530/AVS. La PrEP siguió siendo rentable (<1x PIB) bajo una variación plausible en los parámetros clave, incluida la efectividad y el costo de la PrEP, la edad de la cohorte inicial y la frecuencia de la prueba del VIH activada/desactivada. La PrEP diaria con TDF/FTC entre HSH y mujeres transgénero con alto riesgo de infección por VIH en Brasil aumentaría la esperanza de vida y sería altamente rentable concluyen los autores del estudio.
- Investigadores en Estados Unidos (81) en 2012 estimaron la efectividad y rentabilidad de la PrEP en HSH a través de un modelo dinámico de transmisión y progresión del VIH combinado con un análisis económico detallado. La población objetivo fueron HSH de 13 a 64 años con un horizonte de tiempo de por vida. La PrEP se evaluó tanto en la población general de HSH como en HSH de alto riesgo y se asumió que reduce el riesgo de infección en un 44% según los resultados de los ensayos clínicos. Iniciar la PrEP en el 20% de los HSH en los Estados Unidos reduciría las nuevas infecciones por VIH en un 13% estimado y daría como resultado una ganancia de 550,166 AVAC en 20 años a un costo de \$172 091 por AVAC ganado. Iniciar PrEP en una mayor proporción de HSH evitaría más infecciones, pero a un costo creciente por AVAC ganado (hasta \$216 480 si todos los HSH reciben PrEP). La quimioprofilaxis previa a la exposición solo en HSH de alto riesgo puede mejorar la rentabilidad. Para los HSH con un promedio de 5 compañeros sexuales por año, la PrEP cuesta aproximadamente \$50 000 por AVAC ganado. Proporcionar PrEP a todos los HSH de alto riesgo durante 20 años costaría \$75 billones en costos relacionados con la atención médica incrementales al *statu quo* y \$600 000 por infección de VIH prevenida, en comparación con costos incrementales de \$ 95 billones y \$ 2 millones por infección prevenida para una cobertura del 20% de todos los HSH. La PrEP en la población general de HSH costaría menos de \$ 100 000 por AVAC ganado si el costo diario de los medicamentos antirretrovirales para la PrEP fuera menor de \$15 o si la eficacia de la PrEP fuera mayor al 75%. Al examinar la PrEP en HSH de alto riesgo, los investigadores no modelaron una combinación de HSH de bajo y alto riesgo debido a la falta de datos sobre patrones mixtos. La PrEP en la población general de HSH podría prevenir una cantidad

sustancial de infecciones por VIH, pero es costosa en EE.UU. El uso en HSH de alto riesgo se compara favorablemente con otras intervenciones que se consideran rentables pero que podrían resultar en gastos anuales de PrEP de más de \$4 billones.

- En Estados Unidos (82), se valoró la comparación de TDF/FTC y TAF/FTC con el objetivo de estimar los mayores beneficios clínicos y ahorros económicos posibles atribuibles al perfil de seguridad mejorado de TAF/FTC en hombres estadounidenses, estratificados por edad que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y que usan PrEP con un horizonte de tiempo de 5 años. En comparación con TDF/FTC, TAF/FTC evitó 2101 fracturas y 25 casos de enfermedad renal en etapa terminal para los 123.610 HSH que recibieron PrEP, con una ICER de más de \$ 7 millones por AVAC. Con un descuento del 50% para TDF/FTC genérico (\$ 8300 por año) y una voluntad social de pagar hasta \$ 100 000 por AVAC, el precio justo máximo para TAF/FTC fue de \$8670 por año. Entre las personas mayores de 55 años, el ICER para TAF/FTC se mantuvo en más de \$3 millones por AVAC y el precio justo máximo permisible para TAF/FTC fue de \$8970 por año. Los resultados fueron robustos a horizontes de tiempo alternativos y tamaños de población que usaban PrEP. No se consideró el uso intermitente y la PrEP a demanda. Los autores concluyeron que en presencia de una alternativa genérica de TDF/FTC, la seguridad mejorada de TAF/FTC no vale más de \$370 adicionales por persona por año.
- Un estudio realizado en Suráfrica (83) reportó que en comparación con un escenario de referencia sin PrEP, la implementación de la PrEP con el anillo vaginal de dapivirina, asumiendo una efectividad del 56% y cubriendo el 50% de las mujeres de 22 a 29 años o de alta incidencia, lograría prevenir el 10% u 11% de las infecciones para 2030 respectivamente. La cobertura equivalente y sin prioridades (30%) prevendría menos infecciones (7%), mientras que la cobertura del 50% de las trabajadoras sexuales tendría el menor impacto (4%). Durante el horizonte de tiempo de por vida, la implementación de la PrEP con dapivirina entre las trabajadoras sexuales mostró un ahorro de costos, mientras que la PrEP basada en la incidencia costó \$ 1898 por año de vida ganado, en relación con la PrEP entre las trabajadoras sexuales y \$ 989 en comparación con el escenario de referencia. En un escenario de 37% de efectividad de la PrEP, la PrEP tuvo menos impacto, pero la priorización de las trabajadoras sexuales siguió siendo presentando ahorro de costos. En el análisis de incertidumbre, la PrEP de las trabajadoras sexuales tuvo un ahorro de costos constante; y durante el horizonte de tiempo de por vida, la PrEP costaría menos de \$ 6161 por año de vida ganado en más del 99% de las simulaciones, mientras que la PrEP basada en la incidencia y la edad costaría menos de \$ 500 por año de vida ganado en el 61% y el 49% de las simulaciones, respectivamente. La adherencia y la eficacia de la PrEP, y la efectividad de la terapia antirretroviral para la prevención del VIH, fueron los principales impulsores de la incertidumbre en la rentabilidad de la PrEP. La PrEP de anillo vaginal con dapivirina

ahorraría costos en KwaZulu-Natal, si se priorizara a las trabajadoras sexuales. El impacto de la PrEP en la prevención del VIH aumentaría, con una potencial asequibilidad, si se priorizara a las mujeres por edad o incidencia.

- Con respecto a la PrEP a demanda, una evaluación económica (84) realizada en Francia a partir del ensayo doble ciego aleatorizado ANRS-IPERGAY (49). La evaluación económica fue prospectiva. El asesoramiento, los medicamentos (TDF/FTC a 500,88 euros por 30 comprimidos), las pruebas, las visitas y las admisiones hospitalarias se valoraron según el uso durante el ensayo clínico. El costo de la PrEP a demanda/infección por VIH evitada se comparó con los costos anuales y de por vida de la infección por el VIH en Francia en un análisis de costos y beneficios. El número anual de participantes necesarios a tratar para prevenir una infección por VIH fue de 17.6 (IC 95% 10.7–49.9). El costo anual de la consejería fue de \$ 690 euros/participante. Los costos totales de PrEP a 1 año fueron de 4271 euros por participante, de los cuales 3129 euros (73%) fueron costos de medicamentos correspondientes a 15 tabletas de TDF/FTC al mes. El costo anual de PrEP a demanda para evitar una infección fue de \$ 75258 euros. El uso de TDF/FTC genérico (\$ 179.9 euros/30 tabletas) redujo los costos de 1 año de PrEP a demanda a \$ 2271 euros/participante y \$ 39970 euros/infección evitada, respectivamente. El uso de TDF/FTC a precios con descuento en el mercado internacional (\$ 60 euros/30 tabletas) redujo los costos a \$ 1517 euros por participante y el costo a \$ 26787 euros por infección evitada, comparable con el costo anual del tratamiento de la infección por VIH en Francia. Se descubrió que la PrEP a demanda ahorra costos en Francia si la duración de la exposición fue de menos de 7.5 años al precio actual del medicamento y de 13 años al precio genérico. Los autores concluyeron que la PrEP a demanda con TDF/FTC en HSH de alto riesgo puede considerarse un ahorro de costos. Otros beneficios incluyen el tratamiento de otras enfermedades y la reducción de infecciones secundarias.
- Un estudio de costo efectividad realizado en el Reino Unido (85) calibró un modelo estocástico dinámico basado en individuos, el modelo Synthesis, para múltiples fuentes de datos sobre el VIH entre HSH del Reino Unido. En el estudio se evaluó la introducción de un programa de PrEP con uso de TDF/FTC basado en eventos sexuales para HSH que tuvieron relaciones sexuales anales sin condón en los tres meses anteriores, una prueba de VIH negativa al inicio del estudio y una prueba de VIH negativa en el año. La introducción de un programa de PrEP de este tipo con alrededor de 4.000 HSH que comenzaron a tomar PrEP al final del primer año y casi 40.000 al final del decimoquinto año resultó en un ahorro total de costos (£ 1.0 billones de descuento) y llevó a una ganancia de 40.000 años de vida ajustados por calidad descontados en un horizonte temporal de ochenta años. Este resultado fue particularmente sensible al horizonte temporal elegido, el costo de los antirretrovirales (para el tratamiento y la PrEP) y la tendencia subyacente de tener relaciones sexuales sin condón. Según los autores, este análisis sugiere que la

introducción de un programa de PrEP para HSH en el Reino Unido podría ahorrar costos y producir mejores resultados de salud a largo plazo. Sin embargo, una reducción en el costo de los antirretrovirales (incluidos los medicamentos utilizados para la PrEP) acorta significativamente el tiempo necesario para que la costo efectividad sea alcanzada.

#### 5.1.5.5. *Equidad*

Teniendo en cuenta reportes de un uso muy bajo de PrEP en mujeres, Bradley et al. (86) intentaron identificar y resumir los factores que pueden estar afectando la implementación de la PrEP para las mujeres en los Estados Unidos. Treinta y nueve estudios (26 mujeres, 13 proveedores) cumplieron los criterios de elegibilidad. En estos estudios, entre el 0% y el 33% de las mujeres habían oído hablar de la PrEP. Entre el 51% y el 97% de las mujeres estaban dispuestas a probar la PrEP, y entre el 60% y el 92% de los proveedores estaban dispuestos a recetar PrEP a las mujeres. Las barreras de implementación incluyeron acceso, costo, estigma y desconfianza médica. Tres estudios abordaron la adherencia o la interrupción. El conocimiento de PrEP es bajo entre las mujeres y los proveedores. Sin embargo, las mujeres y los proveedores generalmente tuvieron opiniones positivas cuando conocen la PrEP, incluida la voluntad de usar o recetar PrEP a las mujeres. La mayoría de las barreras de implementación destacadas en los estudios fueron factores sociales o estructurales (por ejemplo, acceso).

Una revisión sistemática de estudios clínicos (10) que compararon el riesgo de embarazo entre aquellas mujeres que recibían anticonceptivos orales o anticonceptivos inyectables vs. aquellas que no recibían anticoncepción, tanto en los brazos de PrEP como de placebo describió que con respecto a los anticonceptivos orales, no hubo diferencias en el riesgo de embarazo en aquellas que recibieron PrEP (HR ajustado 0.96, IC95% 0.58; 1.58,  $p$  0.87) ni en las que recibieron placebo (HR ajustado 0.55, IC95% 0.26; 1.19,  $p$  0.13) y sin diferencias entre PrEP y placebo (valor  $p$  para diferencia de HR  $p$  0.24). En cuanto a los anticonceptivos inyectables, hubo menor riesgo de embarazo entre quienes usaron este tipo de anticoncepción frente a quienes no usaban anticonceptivos, tanto en el brazo de PrEP (HR ajustado 0.26, IC95% 0.16; 0.41,  $p$  < 0.0001) como en el de placebo (HR ajustado 0.19, IC95% 0.10; 0.37,  $p$  < 0.0001), sin diferencias entre PrEP y placebo (valor  $p$  para diferencia de HR  $p$  0.47). En cuanto a desenlaces adversos perinatales, no fueron diferentes entre quienes recibieron PrEP o placebo (RR 1.25, IC95% 0.64; 2.45,  $p$  0.52).

#### 5.1.5.6. *Aceptabilidad*

Una revisión sistemática (87) realizada con el objetivo de identificar las barreras a las prácticas de prescripción de PrEP en los Estados Unidos identificó 28 estudios originales, con datos recopilados entre 2011 y 2018. Como resultados obtuvieron que la mayoría de los proveedores de servicios de salud carecían de conocimientos sobre la PrEP, lo que provocaba incomodidad al recetar la PrEP o un conocimiento y comprensión limitados de las guías clínicas de la PrEP. Se identificaron opiniones discrepantes con respecto a si la PrEP se manejó mejor en las clínicas de atención primaria o especializadas. Otras barreras incluyeron preocupaciones sobre el costo, la adherencia del paciente y la atención de

mantenimiento del seguimiento. Finalmente, fueron evidentes las preocupaciones sobre la compensación del riesgo y la incomodidad al discutir las actividades sexuales con los pacientes que se beneficiarían más de la PrEP.

La búsqueda sistemática arrojó una RSL que abordó las barreras y facilitadores de la PrEP (54). Las cuatro barreras a la PrEP que se citaron con más frecuencia, identificadas en los estudios en todos los grupos de riesgo, fueron las preocupaciones sobre la seguridad, los efectos secundarios, el costo y la efectividad. Los participantes tenían preocupaciones sobre la seguridad y si podría afectar su salud y bienestar, ya que la PrEP implica tomar una pastilla mientras uno está sano. También les preocupaban los posibles efectos secundarios en el contexto de uso de otras drogas y/o alcohol y/o drogas recreativas. Se planteó cuánto costaría la PrEP y si la persona que usa PrEP tendría que hacer una contribución financiera. El interés por la PrEP disminuye cuando hay algún pago por parte del usuario. Otras barreras citadas habitualmente por la mayoría de los grupos de riesgo fueron el estigma que rodea al VIH y los medicamentos antirretrovirales (ARV); percepción de riesgo bajo, que incluye tanto el riesgo personal como el riesgo de la pareja; la percepción de que las pastillas son solo para personas enfermas; y nivel educativo. Los facilitadores del uso de PrEP incluyeron el apoyo de las parejas, especialmente si también conocían la PrEP; y la discreción de una píldora y la capacidad de tener control sobre esta opción de prevención, especialmente en el contexto de dificultades para negociar el uso del condón.

La revisión sistemática mencionada también abordó este tema por subgrupos, excepto HSH por considerar que las guías y protocolos están bien establecidos para este subgrupo poblacional. Se presenta a continuación el resumen descrito en la revisión sistemática.

### *Mujeres*

El estudio llevado a cabo por Wingood et al. en EE. UU, en el que se incluyeron 1509 mujeres, se describe que la PrEP tuvo mayor probabilidad de ser usada en mujeres con alto riesgo de infección por VIH, con mayor número de parejas sexuales, menor nivel educativo y si esta contaba con normas de proveedores y pares que la respaldaran (55). Otros factores identificados que afectan la aceptabilidad son el hecho de tener que tomar una píldora diaria y la influencia de compañeros/parejas o la comunidad en desestimular que las mujeres las ingirieran (88). Entre las estrategias que podían promover la adherencia se identificaron las señales externas, recordatorios y contar con apoyo (89).

Adicionalmente a lo descrito en la revisión para esta población, el estudio de Montgomery et al. 2018 (90) exploró las barreras del uso de anillos de dapivirina. La mayoría de mujeres que participaron (75%) tuvieron resultados que sugirieron un uso inconsistente del anillo. Las participantes se veían a sí mismas como adherentes, mientras que simultáneamente describían instancias regulares y razones para quitarse el anillo (por ejemplo, por sexo o menstruación). Las mujeres menos adherentes informaron temores de que sus parejas se opusieran al anillo o lo sintieran durante las relaciones sexuales. Las que fueron adherentes expresaron motivaciones altruistas para el uso de anillos. Las mujeres de todas las edades atribuyeron la falta de adherencia de las mujeres jóvenes a su tendencia a ser menos



"serias" sobre el futuro, la prevención del VIH y el estudio; motivadas predominantemente por beneficios; más temerosas de las consecuencias relacionadas con la fertilidad; y a tener menos control de la relación.

### *Niñas adolescentes/Mujeres jóvenes*

Un estudio realizado en Estados Unidos (91), reportó en mujeres jóvenes (20 y 29 años) mayor probabilidad de tomar PrEP por influencia social, ya sea por recomendación de proveedores de atención médica o porque sus compañeros la tomarían, en comparación con mujeres mayores, adicionalmente, el 77% esperaban poder adherirse a un régimen diario (91). Mack et al. describieron que las adolescentes y mujeres jóvenes valoraron la "privacidad" de una píldora, aunque entre las preocupaciones, se referenció dificultades en negociar el uso de la PrEP con sus parejas (59).

### *Parejas serodiscordantes*

En el estudio Partners PrEP (92) se identificó que el apoyo de la pareja era de gran relevancia para preservar la relación, mientras que entre las preocupaciones reportadas en parejas serodiscordantes en el estudio de Fowler et al. (93), se encuentra que las personas VIH negativas no deberían tomar TAR, mientras que las personas que viven con la infección por VIH se sentían culpables de que sus parejas tuvieran que usar PrEP debido a su infección. En el estudio VOICE (94), entre las razones por las cuales los hombres no aceptaron la PrEP se relacionaron a su falta de voluntad para aceptar cambios potenciales en el poder de su relación, y puede haber afectado negativamente la adherencia de las mujeres a la PrEP.

### *Trabajadoras sexuales*

Las trabajadoras sexuales, en un estudio realizado en Kenia, percibieron el uso de PrEP de manera positiva al ser una alternativa controlada por mujeres, aunque entre las preocupaciones se expresaron que la toma regular de píldora podría ser incompatible con el estilo de vida y temor por ser percibidas como personas con la infección por VIH (95) y en otro estudio se registró como preocupación frecuente el consumo de alcohol (59).

En estudios realizados en China se identificó que la aceptabilidad aumentaba a medida de que las trabajadoras sexuales evaluaran un mayor riesgo de adquirir la infección por VIH (65,66). Se solicitaron sistemas de seguimiento dentro de las estrategias para respaldar la adherencia a consultas de seguimiento y de realización de pruebas, así como tarjetas de programación, visitas domiciliarias y llamadas (96).

### *Personas que se inyectan drogas*

Los principales obstáculos identificados para recibir PrEP, se relacionaron el costo y la dosificación diaria, mientras que en menor magnitud, se refirieron los análisis de sangre y

uso continuo de preservativos, controles médicos y la realización de pruebas periódicas (97).

### *Personas transgénero*

Dos estudios en Perú, llevados a cabo por Galea et al y Cunhingham et al (68,98), identificaron que la disposición a usar PrEP entre personas transgénero se vio afectada por el costo de bolsillo principalmente; entre otros factores se reportaron la efectividad, seguridad y la dispensación (lugar y persona). Entre las preocupaciones expresadas se encuentra que, por parte del personal de salud que dispense la PrEP, haya rechazo, discriminación o falta de sensibilidad (68,99), interacciones de los medicamentos con la terapia de reemplazo hormonal y con otros medicamentos (100).

### *Adolescentes*

Adicionalmente, a las poblaciones mencionadas previamente en la revisión referenciada, se ha valorado este aspecto de aceptabilidad, barreras y facilitadores en la población de adolescentes. Un estudio realizado en Estados Unidos (101) realizado en adolescentes entre los 15 y 19 años de edad reportó que los participantes toleraron bien la profilaxis con TDF/FTC diaria, sin interrupciones documentadas debido a efectos adversos y sin resultados de laboratorio anormales confirmados. Aproximadamente la mitad alcanzó niveles protectores de fármacos durante las visitas mensuales, pero la adherencia disminuyó con las visitas trimestrales. La incidencia del VIH fue alta en comparación con otros ensayos clínicos abiertos en los Estados Unidos y casi el doble de la tasa encontrada en el estudio complementario ATN110 (102) que reclutó a HSH de 18 a 22 años; sin embargo, el objetivo principal del estudio no fue valorar la efectividad de TDF/FTC. Los autores concluyeron que los jóvenes pueden necesitar un contacto adicional con los miembros del personal clínico para mantener una alta adherencia.

#### *5.1.5.7. Factibilidad*

El estado de financiación y registro sanitario de los medicamentos descritos para esta pregunta en Colombia se describe en la Tabla 1.

Con respecto a la combinación TAF/FTC su uso como profilaxis preexposición no figura explícita en registro sanitario; sin embargo, en el acta 9 de 2020 figura su aprobación en este escenario (103).

### **Tabla 1 Cobertura e indicación INVIMA de fármacos evaluados para PrEP**

Medicamento	Cobertura (Sí/No)	Indicación INVIMA
TDF	Sí (cubierto en tratamiento de VIH específicamente, ya que tiene indicación en Hepatitis B)	No figura específicamente en registro sanitario (la indicación es tratamiento de VIH-1 en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años)
TDF/FTC	Sí	En combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años. Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (VIH-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección. El uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.
TAF/FTC	Sí	La combinación TAF/FTC también tiene indicación (no oficial en la página del Invima, pero el acta 9 de 2020 aprueba este uso): Profilaxis preexposición al VIH-1 (PrEP).  En el registro sanitario: "Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)".
TDF/3TC	Financiación condicionada	No figura específicamente en el registro sanitario: "Indicado para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 de más de 18 años de edad, en combinación con al menos otro medicamento antirretroviral"
MVC	Sí	No figura específicamente en el registro sanitario: "En combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con VIH-1 con tropismo CCR5".
Dapivirina	No comercializados en Colombia	
Cabotegravir		

Medicamento	Cobertura (Sí/No)	Indicación INVIMA
Rilpivirina	No	No figura específicamente en el registro sanitario: "En combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos que nunca antes han recibido tratamiento antirretroviral y cuya carga viral esté por debajo de 100.000 copias/ml de HIV/1 RNA".

TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarato. TDF/FTC: Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina. TAF/FTC: Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina. TDF/3TC: Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina. MVC: Maraviroc.

**Fuente:** propia a partir de: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Resolución 2481 de 2020. 2020. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). POS Pópuli [Internet]. Comisión revisora sala especializada de Moléculas nuevas nuevas indicaciones y productos biológicos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Acta No 9 de 2020 [Internet]. Sesión ordinaria - Sesión extraordinaria. 2020 [cited 2021 Mar 4]. p. 160–97.

Adicionalmente, dentro de las consideraciones adicionales de las recomendaciones de esta pregunta, se sugiere el seguimiento clínico y paraclínico cada 3 meses como mínimo, lo cual podría representar una barrera de acceso.

## 5.2. Pregunta clínica 2

En personas con exposición ocupacional y no ocupacional al VIH, ¿se debe usar TDF/FTC DTG o TAF/FTC DTG o TDF/FTC RAL o TAF/FTC RAL o TDF/FTC DRV/r o TAF/FTC DRV/r o TDF/FTC ATV/r o TAF/FTC ATV/r o un esquema individualizado de antirretrovirales de acuerdo a las características de la fuente de la exposición versus otros esquemas de antirretrovirales basados en dos o tres fármacos para la prevención de la infección por VIH?

### 5.2.1. Antecedentes

La exposición de riesgo biológico al VIH y otros agentes causantes de infecciones de transmisión sexual y hepatitis constituyen una urgencia médica que debe atenderse inmediatamente. En estudios realizados en animales se ha reportado que el riesgo de contraer la infección por VIH disminuye hasta en un 89% en aquellos que reciben profilaxis postexposición (PEP) comparado con aquellos que no y que el inicio temprano de la misma se asocia con mayor efectividad (104). En Colombia existe un protocolo para la atención de la exposición de riesgo biológico ocupacional y no ocupacional (105) que recomienda el inicio de la profilaxis con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina dolutegravir TDF/FTC DTG lo más pronto posible y antes de las 72 horas del momento de la exposición. Sin embargo, el grupo de profesionales clínicos y el representante de los pacientes considera que este protocolo no se está cumpliendo y que las personas tienen dificultades para recibir los antirretrovirales adecuados, así como el seguimiento adecuado que debe realizarse luego de la atención urgente inicial.

En otros países que han tenido dificultades similares, la implementación de programas estructurados ha sido útil para el acceso y seguimiento efectivo y seguro (106). El entrenamiento adecuado a los profesionales de la salud también es necesario para un seguimiento adecuado de las personas que reciban esta profilaxis (107).

### 5.2.2. Recomendaciones

#### Recomendación 5:

Se recomienda el uso de esquemas basado en 3 medicamentos como: tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/dolutegravir (TDF/FTC/DTG), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir (TDF/FTC/RAL), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir-cobicistat (TDF/FTC/EVG/c), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir-ritonavir (TDF/FTC/DRV/r) o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/maraviroc (TDF/FTC/MVC) como regímenes de profilaxis post-exposición en adultos con exposición no ocupacional y ocupacional.

**Observación:** El inicio de la profilaxis debe iniciarse tan pronto como sea posible y nunca más allá de las 72 horas contadas a partir del momento de la exposición.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** Muy baja

**Justificación:** Los esquemas recomendados no tienen diferencia en cuanto a la prevención de la incidencia de VIH en las personas con exposición al virus cuando se usan posterior a esta exposición. Los participantes que recibieron los esquemas recomendados fueron en general más adherentes frente a otras intervenciones como AZT/3TC y LPV/r, pero no hay diferencia en este desenlace entre ellos. A pesar de que la evidencia directa proviene de estudios realizados principalmente en hombres con exposición no ocupacional, dados los efectos conocidos de los medicamentos en otras poblaciones, no se espera que su efectividad, adherencia y tolerancia estén disminuida en otras poblaciones por lo cual en adultos en general la recomendación se considera fuerte a favor.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece las intervenciones recomendadas
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece las intervenciones recomendadas

Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí
<p><b>Recomendación 6:</b></p> <p>No se recomienda usar esquemas basados en zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) como columna vertebral o con lopinavir /ritonavir (LPV/r) o atazanavir (ATV) con o sin ritonavir como tercer medicamento para profilaxis postexposición del VIH en adultos con exposición no ocupacional y ocupacional.</p> <p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte en contra</p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> Muy baja</p>	
<p><b>Justificación:</b> Si bien la incidencia de infección por VIH no fue diferente en los estudios, la tolerancia, presencia de eventos adversos y adherencia al esquema completo fue mejor con otros esquemas que con los medicamentos relacionados en la recomendación. A pesar de una certeza de la evidencia muy baja, el panel estuvo de acuerdo en la fuerza de la recomendación dados los riesgos a los que se expone un usuario que use estos medicamentos como profilaxis postexposición, comparado con los esquemas que tuvieron un menor riesgo de pérdida de adherencia y una mejor tolerancia.</p>	
<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí
<p><b>Consideraciones del panel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El panel sugiere que la administración siga el siguiente orden TDF/FTC más un inhibidor de integrasa (DTG, RAL, EVG), TDF/FTC/DRV/r o TDF/FTC/MVC en la consideración de régimen que se vaya a utilizar para PEP.</li> </ul>	

- La duración del régimen elegido en todos los estudios fue de 28 a 30 días.
- El inicio de la profilaxis debe iniciarse tan pronto como sea posible y nunca más allá de las 72 horas contadas a partir del momento de la exposición.
- A pesar de las diferencias en efectos no deseados, existen limitaciones para el uso de MVC por su alto costo y posibles interacciones con otros fármacos.
- Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina está aprobado en Colombia para uso en adolescentes y adultos desde los 12 años de edad. Dolutegravir está aprobado en Colombia para uso en adolescentes y adultos mayores de 12 años. Raltegravir está aprobado en Colombia para uso desde las 4 semanas de vida en dosis de acuerdo al peso. Maraviroc está aprobado en Colombia para uso en adultos. darunavir está aprobado en Colombia para uso en adultos. Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat está aprobado en Colombia para uso en adultos.
- En el caso de que la fuente de la exposición sea conocida, viva con VIH y se conozca que tiene antecedente de resistencia a antirretrovirales, la elección del esquema de profilaxis debe ser individualizada y direccionada por un médico experto en VIH o un médico especialista en enfermedades infecciosas.
- En el caso que la persona que requiere la profilaxis presente alguna contraindicación al uso de alguno de los medicamentos incluidos en los regímenes preferidos, la elección del esquema de profilaxis debe ser individualizada y direccionada por un médico experto en VIH o un médico especialista en enfermedades infecciosas.
- Basados en la evidencia disponible, los esquemas de profilaxis siempre deben basarse en tres medicamentos.
- La formulación del régimen debe darse por el médico que atiende el paciente. En el caso que se requiera, dadas las consideraciones anteriores, la intervención de un médico experto en VIH o un médico especialista en enfermedades infecciosas, la aseguradora del paciente debe asegurar que esta no retrase el inicio del régimen dentro del tiempo requerido para que sea efectivo y debe usarse cualquier medio de atención que lo permita, incluyendo el uso de la telemedicina.
- El suministro de la profilaxis debe ir acompañada de intervenciones educativas y de asesoría en derechos sexuales y derechos reproductivos, prevención del embarazo en la infancia y adolescencia, anticoncepción, prevención de uniones tempranas o matrimonio infantil, prevención y atención de las violencias de género y sexuales, prevención y atención de otras infecciones de transmisión sexual, y prevención y atención del consumo de sustancias psicoactivas para disminuir el riesgo de futuras exposiciones, tanto ocupacionales como no ocupacionales.
- Se debe suministrar de manera inmediata las dosis para los 30 días de profilaxis postexposición.
- Las intervenciones deben ir acompañadas de evaluación, detección y prevención de otras infecciones que puedan presentarse dado el riesgo al que estuvo expuesta la persona incluyendo asesoría sobre el acceso a la profilaxis preexposición (PrEP).

- En los casos de exposición no ocupacional por violencia sexual, la profilaxis con los medicamentos recomendados en la guía debe ir acompañada de las intervenciones basadas en los otros lineamientos nacionales de atención a víctimas de violencia sexual.
- El acceso a los medicamentos e intervenciones seleccionadas deben generarse bajo los lineamientos nacionales.

### 5.2.3. Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE, para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Dimensión prevención.

A partir de la búsqueda y evaluación de la calidad de las GPC, 10 de estas (15–24) abordaron la dimensión de prevención de la infección por VIH. Dos de ellas (15,20) tenían disponibles las revisiones sistemáticas de literatura desarrolladas para responder las preguntas formuladas en cada guía y fueron entonces valoradas en su calidad metodológica por dos revisores (JGP y JCA) con el instrumento ROBIS (25). La valoración dada fue riesgo alto de sesgos para una de las RSL (15) y poco claro de sesgos para la segunda (26), por lo cual se decidió continuar con el desarrollo de una búsqueda sistemática de RSL de novo para responder a las dos preguntas de esta dimensión. El proceso para selección de GPC se encuentra en detalle en el **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Para responder a esta pregunta clínica se incluyó una RSL.

### 5.2.4. Síntesis de la evidencia

Para la pregunta 2 se recuperó una RSL (108) la cual no abordaba todas las comparaciones propuestas en la pregunta formulada por el panel y se consideró que existía un riesgo poco claro de sesgo. Las preocupaciones en sesgos tuvieron que ver con que los datos para el cálculo de los desenlaces no se presentaron en el artículo ni en suplementos y explicaciones para las realizaciones de las comparaciones indirectas. Por estos motivos el GDG consideró desarrollar una RSL propia para la pregunta clínica. La síntesis de evidencia que se presenta a continuación, se genera a partir de la de revisión sistemática de estudios primarios para la dimensión de prevención.

Se valoraron las comparaciones de TDF/FTC con lopinavir/ritonavir (LPV/r) vs. raltegravir (RAL) o vs. MVC o vs. elvitegravir/cobicistat (EVG/c) o vs. darunavir/ritonavir (DRV/r), así como las basadas en TDF/FTC vs. zidovudina /amivudina (AZT/3TC) y la comparación AZT/3TC con atazanavir (ATV) vs. LPV/r; finalmente en la pregunta 2 se evaluó la evidencia acerca de la intervención con TDF/FTC más dolutegravir (DTG).



*Tenofovir disoproxil fumarato/Emtricitabina/Elvitegravir/cobicistat (TDF/FTC/EVG/c) comparado con TDF/FTC Raltegravir (RAL) o Zidovudina/Lamivudina (AZT/3TC) + Inhibidor de proteasa*

Mayer et al (109) evaluaron mediante un estudio de cohorte, el TDF/FTC/EVG/c en presentación de píldora cuádruple en 100 participantes hombres (El 81% de los participantes se identificó como homosexuales, el 5% como heterosexuales, el 8% como bisexuales, el 3% como otros y el 3% se negó a responder) para la profilaxis posterior a la exposición (PEP) dentro de las 72 horas a la exposición. La exposición fue considerada de riesgo alto por relaciones sexuales (que consistía en haber sostenido una relación sexual pene-anal o pene-vaginal receptiva o insertiva sin condón, de una fuente que estaba con infección por el VIH o cuyo estado serológico era desconocido). La edad de los participantes estuvo comprendida entre los 19 y 34 años. Este grupo fue comparado con una cohorte histórica de personas con las mismas características que habían usado regímenes de PEP que consistían en TDF/FTC/RAL (100 participantes) dos veces al día, o regímenes anteriores de AZT/3TC/inhibidor de proteasa (IP) (119 participantes), prescritas por 28 días. Ninguno de los participantes tuvo seroconversión.

De los 100 participantes que iniciaron la píldora cuádruple para PEP después de una exposición sexual de alto riesgo, el 71% completó el régimen de la píldora cuádruple de 28 días, que fue mayor que los controles históricos que usaron TDF/FTC y RAL (57%,  $p < 0.05$ ) o AZT/3TC/IP (39%,  $p < 0.001$ ). Los efectos secundarios más comunes informados por los usuarios en el grupo de la intervención (TDF/FTC/EVG/c) fueron: malestar o dolor abdominal, gases o hinchazón (42%), diarrea (38%) que fueron más frecuentes frente al brazo de TDF/FTC/RAL, pero menos común que en los que recibieron AZT/3TC/IP ( $p < 0.01$ ), fatiga (28%), náuseas o vómitos (28%), dolor de cabeza (14%) o mareos o aturdimiento (6%). La mayoría de los síntomas fueron leves, limitados y no dieron lugar a la interrupción del medicamento.

La certeza en la evidencia para los desenlaces evaluados de incidencia de VIH, adherencia, eventos adversos y tolerancia, fue baja debido a que el estudio es un análisis de una cohorte prospectiva frente a una cohorte histórica lo que representa mayor probabilidad de sesgos de información. No se hicieron análisis de asociación sino de diferencia en la proporción de los desenlaces y hubo imprecisión por tamaño de muestra. En este estudio observacional, el TDF/FTC/EVG/c probablemente puede ser una buena opción desde el punto de vista de efectividad y seguridad para PEP ya que presentó una efectividad similar y un mejor desempeño en adherencia y seguridad frente a AZT/3TC/IP y mejor adherencia, pero de inferior seguridad frente al RAL.

*Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat (TDF/FTC/EVG/c) comparado con TDF/FTC lopinavir/ritonavir (LPV/r).*

Inciarte et al (110) en España, llevaron a cabo un ensayo clínico con asignación aleatoria, sin cegamiento en el cual individuos que ingresaron al servicio de emergencias por potencial exposición sexual al VIH fueron aleatorizados 1:3 en dos grupos, LPV/r (n: 38) o EVG/c (n: 119), con TDF/FTC en ambos grupos. El desenlace primario fue el no completar

el esquema de 28 días y los desenlaces secundarios fueron adherencia, eventos adversos y número de pacientes con seroconversión de la prueba de VIH. La mediana de edad fue de 32 años y el 95% eran hombres. La no finalización de la PEP el día 28 fue del 36% (n: 57), con una tendencia a ser mayor en el grupo de LPV/r 47% (n: 18) versus EVG/c 33% (n: 39),  $p$  0.10]. En un análisis por intención a tratar (AIT) modificado que incluyó solo a los pacientes que asistieron el día 1 del seguimiento, la no finalización de la PEP fue mayor en el brazo de LPV/r que en EVG/c (33% versus 15%, respectivamente,  $p$  0.04). Si bien en el análisis del total de pacientes asignados aleatoriamente la adherencia fue similar en ambos grupos, en el AIT modificado hubo peor adherencia en el grupo de LPV/r que en el grupo de EVG/c (47% versus 9%, respectivamente,  $p < 0.0001$ ). Se informaron eventos adversos en 73 pacientes (59%), y fueron significativamente más frecuentes en el grupo de LPV/r (90% versus 49%,  $p$  0.0001). Se observó una seroconversión en el brazo de EVG/c en un paciente con múltiples exposiciones previas y posteriores a la PEP.

La certeza en la evidencia para los desenlaces evaluados de incidencia de VIH, adherencia, eventos adversos y tolerancia, fue baja debido a un riesgo de sesgo serio por el diseño abierto del estudio con pérdidas en el primer día que no se conoce si estuvieron en relación con la asignación de la intervención; adicionalmente existe incertidumbre en los efectos debido a un tamaño de muestra pequeño con bajo número de participantes y desenlaces.

### *Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir/ritonavir (TDF/FTC/DRV/r) comparado con estándar de cuidado para Profilaxis post-exposición del VIH*

El estudio PEPDar (111) comparó la tolerancia y seguridad de PEP basada en DRV/r con el estándar de cuidado (SOC - con LPV/r como tercer medicamento (100%), la columna vertebral en el estándar de cuidado fue TDF/FTC (95%), AZT/3TC (4%), ABC/3TC (1%)) mediante un ensayo clínico con asignación aleatoria, de no inferioridad, multicéntrico (22 centros en Alemania) y sin cegamiento. De 305 participantes (155 con DRV/r y 150 con el estándar de cuidado), 273 completaron el estudio. 79% presentaron exposición no ocupacional y 21% ocupacional. La proporción de interrupción temprana (antes de los 28 días) en el grupo de DRV/r fue del 6.5% en comparación con el 10.0% en el grupo de SOC ( $p$  0.243). Se notificaron reacciones adversas a los medicamentos (RAM) en el 68% de los sujetos con DRV/r y en el 75% de los sujetos con SOC ( $p$  0.169). Menos sujetos en el grupo de DRV/r (16.1%) tenían al menos una reacción adversa al medicamento de grado 2 o 3 en comparación con los sujetos del SOC (29.3%) ( $p$  0.006). Todos los grados de diarrea, náuseas y trastornos del sueño fueron significativamente menos frecuentes con DRV/r, mientras que el dolor de cabeza fue significativamente más frecuente. Seis sujetos interrumpieron debido a un evento adverso (uno en el día 10) en el grupo de DRV/r (0.6%) y cinco (en los días 5, 8, 10, 13 y 15) en el grupo de terapia estándar (3.3%). No se informó seroconversión al VIH durante el seguimiento.

La certeza en la evidencia para los desenlaces evaluados de incidencia de VIH, adherencia, eventos adversos y tolerancia, fue muy baja debido a un riesgo de sesgo serio por el diseño abierto del estudio con pérdidas en el primer día que no se conoce si estuvieron en relación con la asignación de la intervención; adicionalmente existe incertidumbre en los efectos

debido a un tamaño de muestra pequeño con bajo número de participantes y desenlaces y existe heterogeneidad dado que el riesgo de infección no es el mismo en todos los participantes debido a que la exposición fue diferente en un 21% de ellos (ocupacional).

*Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina más maraviroc (TDF/FTC/MVC) comparado con TDF/FTC más lopinavir/ritonavir (LPV/r).*

Dos estudios (Milinkovic et al.2017, Leal et al. 2016) (112,113) realizados en el Reino Unido y España respectivamente, compararon mediante ensayos clínicos con asignación aleatoria y sin cegamiento, el uso de MVC (300 mg/día) vs. LPV/r, ambos con TDF/FTC para PEP. Los participantes fueron hombres en un 92% y la exposición fue no ocupacional. Durante un rango de 90 a 180 días de seguimiento no hubo casos de seroconversión de la prueba de VIH en ambos grupos en un total de 450 individuos asignados a las intervenciones. El número de personas que terminaron el esquema de 28 días fue similar en ambos grupos (RR 1.15, IC95% 0.99; 1.33 calculado por el inverso de la varianza, método efectos fijos). Milinkovic et al reportaron que los participantes presentaron 123 eventos adversos en el brazo de MVC y 175 en el de LPV/r, que a través del análisis de regresión logística se observó una menor incidencia de eventos gastrointestinales en el brazo de MVC y menor hipercolesterolemia en el brazo de MVC ( $p > 0.001$ ). Leal et al reportaron que los pacientes que recibieron MVC presentaron menos eventos adversos en general que aquellos que recibieron LPV/r ( $p 0.003$ ), sin diferencias en eventos gastrointestinales, neuropsiquiátricos y astenia. Al combinar los brazos del estudio del Reino Unido, se reportó que el 15% de los participantes informaron 3 parejas sexuales desde el inicio al día 28 y el 37% informaron 3 parejas sexuales desde el inicio a los 4 meses. La proporción de participantes que informaron haber tenido relaciones sexuales sin protección desde el inicio fue del 8% al día 28 y del 26% a los 4 meses. 30% en MVC y 21% en LPV/r reportaron sexo no protegido a los 4 meses.

La certeza en la evidencia para los desenlaces evaluados de incidencia de VIH, adherencia, eventos adversos y tolerancia, fue baja debido a un riesgo de sesgo serio por el diseño abierto del estudio con pérdidas en el primer día que no se conoce si estuvieron en relación con la asignación de la intervención; adicionalmente existe incertidumbre en los efectos debido a un tamaño de muestra pequeño con bajo número de participantes y desenlaces.

*Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina más raltegravir (TDF/FTC/RAL) comparado con TDF/FTC más lopinavir/ritonavir (LPV/r).*

Leal et al. 2016 en España (114) compararon el uso de TDF/FTC más RAL vs. TDF/FTC vs. LPV/r en un ensayo clínico con asignación aleatoria, sin cegamiento, el cual fue realizado principalmente en hombres (90%) con exposición no ocupacional. Se asignaron 121 individuos al grupo de LPV/r y 122 al grupo de RAL. La no finalización de la PEP al día 28 fue del 43% sin diferencias significativas entre brazos. Los autores realizaron un análisis por intención a tratar (AIT) modificado que incluyó solo a los pacientes que asistieron el día 1 (n: 191); La no finalización de la PEP en este subgrupo fue mayor en el grupo de LPV/r

que en el grupo de raltegravir (34.6% versus 20.4%,  $p$  0.04), al igual que el número de pacientes perdidos durante el seguimiento el día 28 (32.6% versus 21.6%,  $p$  0.08) y la proporción de pacientes con baja adherencia (49.2% versus 30.8%,  $p$  0.03). Los eventos adversos fueron más comunes en el grupo de LPV/r (73.4% vs. 60.2%,  $p$  0.007). Hubo una seroconversión del VIH el día 90 en el brazo de raltegravir en un paciente que tuvo múltiples exposiciones potenciales de riesgo sexual antes y después de recibir PEP.

La certeza en la evidencia para los desenlaces evaluados de incidencia de VIH, adherencia, eventos adversos y tolerancia, fue baja debido a un riesgo de sesgo serio por el diseño abierto del estudio con pérdidas en el primer día que no se conoce si estuvieron en relación con la asignación de la intervención; adicionalmente existe incertidumbre en los efectos debido a un tamaño de muestra pequeño con bajo número de participantes y desenlaces.

### *Régimen basado en tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) comparado con régimen basado en zidovudina/lamivudina (AZT/3TC).*

Thomas et al., 2015 (115) realizaron un seguimiento a 3547 pacientes que consultaron por exposición no ocupacional al VIH entre los años 2000 y 2014 en Estados Unidos. 74% recibieron TDF/FTC LPV/r, 8% TDF/FTC RAL y 10% AZT/3TC LPV/r. Diez pacientes seroconvirtieron después de tomar PEP; sin embargo, los autores del estudio consideran que solo 1 caso fue un fracaso de la PEP, ya que los pacientes restantes continuaron con conductas de alto riesgo durante el seguimiento. No especifican bajo qué regímenes se dieron las seroconversiones. El 70% de los pacientes fueron adherentes a los esquemas recibidos. En comparación con TDF/FTC/LPV/r, los pacientes que tomaban AZT/3TC/LPV/r tenían menos probabilidades de adherirse al tratamiento (OR 0.58, IC95% 0.44; 0.75), mientras que no se observaron diferencias con los pacientes que tomaban TDF/FTC/RAL (OR 1.15, IC95% 0.83; 1.59). El 4% interrumpió el tratamiento, el 1% cambió a un régimen diferente, los efectos secundarios fueron la razón principal para la interrupción y el cambio de régimen (70% y 90% respectivamente). La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja debido a que es un estudio observacional que compara la exposición a tres intervenciones, no hay una hipótesis previa para contrastar, sólo se buscan diferencias en la adherencia entre las intervenciones y factores asociados a esta y reportan 24% de pérdidas; además hay diferencias en el riesgo de adquisición de la infección entre los participantes (alto riesgo 81%, bajo riesgo 18%) y a pesar que el tamaño de muestra es grande, no se especifica el desenlace de seroconversión en cada comparación por lo cual no hay datos para calcularlo.

### *Zidovudina/lamivudina más atazanavir (AZT/3TC/ATV) comparado con AZT/3TC más lopinavir/ritonavir (LPV/r).*

Díaz-Brito et al. 2011 en España (116) compararon mediante un estudio con asignación aleatoria sin cegamiento el uso de ATV (400 mg/día sin ritonavir) (n: 124) con LPV/r (n: 131), ambos con AZT/3TC como profilaxis postexposición. El 74% de los participantes fueron hombres y el 75% presentaron exposición no ocupacional. Durante los 180 días de

seguimiento no se presentaron seroconversiones de la prueba de VIH en los participantes. 55 participantes no asistieron a la consulta del día 1 de seguimiento por lo que los autores los excluyeron del análisis. La proporción de discontinuación antes del día 28 por cualquier causa fue similar entre ambos grupos (37/102 LPV/r vs. 35/98 ATV, p 0.82). Los eventos adversos fueron la razón para la suspensión o el cambio de régimen en 16/102 con LPV/r y 17/98 con ATV (p 0.84). La proporción de pacientes con eventos adversos como diarrea, náusea, vómito fue menos común en quienes recibieron ATV vs. LPV/r (RR 0.36, IC95% 0.24; 0.53). La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja debido a que es un estudio abierto sin análisis sobre impacto en las pérdidas (por ejemplo, si se dieron por conocimiento de la intervención asignada) y a que persiste la incertidumbre en desenlaces como la seroconversión y la adherencia con tamaño de muestra bajo.

### *Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina más dolutegravir (TDF/FTC/DTG).*

A pesar que no se encontraron ensayos clínicos ni estudios de cohorte o casos y controles que evaluaran PEP con DTG frente a otra intervención, guías y protocolos nacionales e internacionales (15,105) lo recomiendan como la primera elección en PEP debido a los efectos de dolutegravir en el tratamiento de las personas viviendo con VIH. Basados en lo anterior se realizó una búsqueda específica y se identificó un estudio realizado por McAllister et al. 2017 en Australia (117) en el cual realizaron seguimiento a 100 hombres que recibieron TDF/FTC/DTG como PEP. Uno de los participantes discontinuó el esquema por intolerancia. La elevación de la ALT fue común (22%) de grado 1-2. Tres participantes desarrollaron una tasa de filtración glomerular (TFGe) inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; la disminución media de la TFGe al día 28 fue de 14 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (DE 17, p 0.001). Se observaron proteinuria de grado 1-2, hematuria de grado 1-2 y glucosuria de grado 1-2 en 11%, 1% y 2% de los participantes al día 28 respectivamente. De los dos participantes con glucosuria, ninguno tenía hiperglucemia. Ningún participante que desarrolló una creatina quinasa sérica elevada tuvo mialgias o informó debilidad muscular. En las pruebas de seguimiento de los tres participantes del estudio que experimentaron una TFGe de menos de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, esta volvió a la línea de base de preestudio. Para los 98 participantes con datos disponibles, la adherencia a la medicación autoinformada para todas las dosis esperadas fue del 98%. De los 55 participantes con los correspondientes datos de cumplimiento y recuento de píldoras autoinformados, el cumplimiento también fue del 98%. En total, el 6% y el 9% de los participantes fueron diagnosticados con *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoea*, respectivamente (cuatro con ambos), el 3% con una infección primaria por el virus del herpes simple y un participante con sífilis. En el estudio no especifican el momento del diagnóstico durante el seguimiento. En este estudio la certeza de la evidencia fue calificada como muy baja debido a que no hay comparación ni asignación aleatoria ni cegada y que no hay un cálculo de tamaño de muestra ni datos para evaluar efectos frente a un comparador.

### **Confianza en la magnitud de las estimaciones del efecto de la intervención en los desenlaces priorizados**

Globalmente, la certeza de la evidencia fue calificada como muy baja. La mayoría de los estudios fueron ensayos clínicos con asignación aleatoria, pero sin cegamiento de la asignación y con pérdidas incluso mayores del 20% en el primer día de seguimiento que no es posible identificar si pudo estar en relación con la intervención recibida. Adicionalmente, existe incertidumbre en desenlaces como seroconversión de la prueba de VIH, adherencia y eventos adversos con tamaños de muestra pequeños y en algunos casos las comparaciones provienen de estudios observacionales sin hipótesis previas ni cálculos de tamaño de muestra apropiados. Para ampliar la información de la evaluación de la certeza en la evidencia, ver Anexo 4.8 Perfiles de evidencia GRADE Pregunta 2.

#### **5.2.4.1. Umbral terapéutico**

Los estudios seleccionados para evaluar la evidencia de las intervenciones en profilaxis posexposición tenían como desenlace primario la adherencia de los participantes al esquema recibido durante los 28 días necesarios para completar la profilaxis. Frente a este objetivo, los integrantes del grupo consideraron que el umbral para evaluar el efecto sobre la adherencia era un aumento del 10% con respecto al riesgo del comparador, respectivamente.

### **5.2.5. Evidencia para el marco de decisión**

#### **5.2.5.1. Balance riesgo-beneficio**

Con la certeza de la evidencia mencionada, se concluye que no hay diferencias en la efectividad (incidencia de infección por VIH posterior a la exposición ocupacional o no ocupacional) de los esquemas para los cuales se encontró evidencia. Existe mayor adherencia con TDF/FTC/EVG/c que con TDF/FTC/RAL y AZT/3TC IP. Mayor adherencia con esquemas basados en TDF/FTC frente a basados en AZT/3TC. Menos eventos adversos con esquemas basados en DRV/r, RAL o MVC frente a LPV/r.

#### **5.2.5.2. Recursos (costos) requeridos**

No se obtuvo evidencia para valorar este criterio. El panel consideró que el costo de cada esquema es muy variable. Las preferencias para la selección, pueden depender del costo y el acceso independiente de los eventos asociados. Se debe tener en cuenta las incapacidades y ausentismos laborales que puede generar la mala tolerancia a un esquema.

A pesar de las diferencias en efectos no deseados, existen limitaciones por el alto costo de MVC y posibles interacciones con otros fármacos.

#### **5.2.5.3. Valores y preferencias**

No se obtuvo evidencia para valorar este criterio. El panel consideró que las opciones de PEP deben ser de fácil adherencia y tolerancia por parte de los usuarios que la reciban para ayudar a garantizar que se cumplan los regímenes completos.



#### 5.2.5.4. Costo efectividad

Solo se encontró evidencia de un estudio de costo efectividad australiano (118) en el cual los autores concluyeron que la PEP no ocupacional no fue una intervención rentable en comparación con el umbral australiano aceptado de \$50.000 dólares australianos por AVAC. Solo fue rentable después de la exposición del coito anal receptivo sin protección a una fuente VIH positiva. Sin embargo, el panel consideró que el estudio planteado no responde a este dominio debido a la época en que se realiza (1998 a 2004), donde existe cambio en los regímenes disponibles, costos y aplicación de los mismos. No se considera evidencia extrapolable al escenario colombiano.

#### 5.2.5.5. Equidad

No se encontró evidencia acerca de este dominio. El panel consideró que la población que tiene relaciones sexuales de riesgo, incluso consentidas, están en desventaja para el acceso a la PEP en los servicios de urgencias. Esto aplica para situaciones que se presentan de manera ocasional o accidental. Cuando este tipo de eventos son frecuentes se debe enfatizar en estrategias de educación e intervenciones conductuales para esta población.

#### 5.2.5.6. Aceptabilidad

A través de la búsqueda sistemática de estudios que respondieran la pregunta acerca de PEP, se recuperaron artículos que evaluaron la aceptabilidad de esta profilaxis y se resumen a continuación:

- Un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Papavarnavas et al. 2017 (119) en trabajadores de la salud que asistían a la Clínica de Salud Ocupacional de un hospital de referencia en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, para la profilaxis posterior a la exposición (PEP) durante un período en el que el tenofovir estaba disponible evaluó la pérdida del seguimiento, la cual empeoró con visitas sucesivas: 36% a las 6 semanas, 60% a los 3 meses y 72% a los 6 meses. En el análisis multivariado en la visita a los 3 meses, la pérdida del seguimiento se asoció con la edad (*odds ratio* ajustado (ORa), 0.6 por cada 10 años de aumento de esta [IC del 95%, 0.5-0.9]), categoría de médico trabajador de la salud (ORa 2.7 [IC del 95%, 1.3-5.5]), y el tiempo desde la exposición hasta recibir PEP de más de 24 h (ORa 5.9 [IC 95%, 1.3-26.9]).
- Un segundo estudio realizado en Francia por Bentz et al. 2010 (120), con el objetivo de evaluar la eficacia de una intervención de asesoramiento para mejorar tanto la adherencia a la profilaxis posexposición (PEP) como el seguimiento de las pruebas del VIH consistió en un ensayo multicéntrico, prospectivo, controlado y aleatorizado, que comparó un grupo que recibió una intervención de asesoramiento además del

tratamiento médico tradicional (grupo de intervención frente a un grupo de control. Los pacientes del grupo de intervención recibieron intervenciones de asesoramiento interactivo centradas en la adherencia a la PEP y el seguimiento de las pruebas del VIH, dirigidas por enfermeras especialmente capacitadas. Los grupos estaban bien equilibrados al inicio del estudio por edad, sexo y circunstancias de exposición. La proporción de pacientes adherentes al 100% a la PEP fue significativamente mayor en el grupo de intervención en comparación con el grupo control (54% frente al 23%,  $p$  0.036). Los pacientes en el grupo de intervención tenían más probabilidades de completar el seguimiento de la prueba del VIH en el día 45 (86% frente a 54%,  $p$  0.023) y mes 3 (68% frente a 38%,  $p$  0.056).

- En Suráfrica Abrahams et al realizaron un estudio cualitativo (121) que incluía entrevistas en profundidad con 29 mujeres que asistían a servicios de atención por asalto sexual en un sitio urbano y rural para explorar el uso de PEP después de una violación. Mostró cómo la adherencia a la PEP era una experiencia compleja y desafiante, en la que los supervivientes experimentaban alteraciones en sus vidas y no podían adherirse a la medicación de forma adecuada. Solo nueve completaron sus regímenes de medicamentos recetados. El estigma de la violación y las percepciones de violación impactaron en la adherencia, que se convirtió en una prioridad menor si la violación fue impugnada por otras personas importantes. Ser culpado y no recibir apoyo social tuvo un profundo impacto psicológico. El estigma de la violación y el miedo al VIH jugaron un papel muy importante en el debilitamiento de la capacidad de las mujeres para tomar medicamentos para prevenir la infección por el VIH. Los autores concluyeron que se necesitan más investigaciones para apoyar el desarrollo de intervenciones que reconozcan las complejas barreras para la adherencia a la PEP después de una violación.
- En Brasil (122) Nisida et al realizaron un estudio de cohorte retrospectiva de víctimas de violencia sexual ingresadas a atención y seguimiento en el principal hospital de referencia de São Paulo dentro de las 72 h posteriores al episodio. Los pacientes elegibles fueron sometidos a un protocolo estandarizado que incluía profilaxis postexposición no ocupacional (nPEP), detección y manejo de otras infecciones de transmisión sexual, así como anticoncepción de emergencia. Se analizaron los predictores de adherencia a la nPEP durante 28 días y retención en la atención hasta el alta a los 180 días del ingreso. En general 104/160 [65%, intervalo de confianza (IC) del 95% 57-72] víctimas de violencia sexual que recibieron nPEP, fueron totalmente adherentes a nPEP hasta 28 días, mientras que 89/199 (45%, 95% IC 38-52) víctimas de violencia sexual (incluyendo aquellas que recibieron y no recibieron nPEP) fueron retenidas en el cuidado durante 180 días después de la admisión. En el análisis multivariable, los pacientes que se sometieron al menos a una consulta psicológica ( $n$ : 126) tuvieron más probabilidades de cumplir con la nPEP [razón de posibilidades ajustada (adjOR) 8.32; 95% CI 3.0-23.3] y ser retenido en cuidado durante 6 meses (adjOR 40.33; 95% CI 8.33-195.30) en comparación



con los pacientes que no reciben apoyo psicológico. Por el contrario, los resultados del estudio no se asociaron con la edad y el sexo de las víctimas ni con el tipo de agresor. En esta cohorte, la prestación de atención psicológica se asociaba con una mayor adherencia a la nPEP y la retención en la atención.

#### 5.2.5.7. Factibilidad

Los fármacos utilizados en este tipo de profilaxis están cubiertos con recursos públicos asignados a la salud, excepto EVG/c (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**)

**Tabla 2 Cobertura e indicación INVIMA de fármacos para PEP**

Medicamento	Financiamiento	Indicación autorizada por Invima
TDF/FTC	Financiado con recursos de la UPC	En combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años. Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección. El uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.
DRV/r	Financiación condicionada con recursos de la UPC "CDF"	Coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (<i>naive</i>).</li> <li>• Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir.</li> </ul> En pacientes adultos previamente tratados se deben considerar los siguientes puntos cuando se inicia la terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historial de tratamiento y, cuando estén disponibles, las pruebas genotípicas o fenotípicas deben guiar el uso de este medicamento.</li> <li>• El uso de otros agentes activos con este medicamento se asocia con una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento.</li> </ul>

Medicamento	Financiamiento	Indicación autorizada por Invima
ATV/r	Financiado con recursos de la UPC	Indicado para el tratamiento de adultos y niños que pesen al menos 39 kg infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. La elección de la combinación de dosis fija de atazanavir/ritonavir para su uso en pacientes tratados previamente, debe basarse en el historial de tratamiento de los pacientes y también, si se dispone, en pruebas individuales de resistencia viral. Se deben considerar las directrices oficiales de tratamiento para la infección por VIH-1 (por ejemplo, las de la OMS).
EVG/c	No comercializada en Colombia esta combinación (están en combinación con TDF/FTC o TAF/FTC)	N/A
RAL	Financiado con recursos de la UPC	Indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1). De este hay especificaciones en las presentaciones comerciales disponibles
LPV/r	Financiado con recursos de la UPC	Lopinavir/ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. De este medicamento hay presentación para pacientes adultos y pellets para pacientes pediátricos mayores de 14 días.
MVC	Financiado con recursos de la UPC	En combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con VIH-1 con tropismo CCR5.
TDF/FTC/DRV/r	Este esquema no se encuentra completo como CDF; se tiene TDF/FTC (financiado) y DRV/r (que es financiado condicionado "CDF")	N/A (ya se relacionó la del TDF/FTC y DRV/r)

Medicamento	Financiamiento	Indicación autorizada por Invima
TDF/FTC/EVG/c	No financiado con recursos de la UPC	Está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos que no tienen antecedentes de haber recibido tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos pacientes con supresión virológica (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml) que hayan estado bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso terapéutico ni sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales del medicamento
TDF/FTC/DTG	No se encuentra la totalidad de la combinación como CDF; pero TDF/FTC es financiado y DTG como monofármaco también es financiado	Indicación del DTG: Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana VIH-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 12 años de edad.
TDF/FTC/RAL	No se encuentra la totalidad de la combinación como CDF; pero TDF/FTC es financiado y RAL como monofármaco también es financiado	N/A (ya se relacionó la del TDF/FTC y RAL)
TDF/FTC/ATV/r	No se encuentra la totalidad de la combinación como CDF; pero TDF/FTC es financiado y ATV/r también es financiado	N/A (ya se relacionó la del TDF/FTC y ATV/r)

TDF/FTC: Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina. DRV/r: Darunavir/ritonavir. ATV/r: Atazanavir/ritonavir. EVG/c: Elvitegravir/cobicistat. RAL: Raltegravir. LPV/r: Lopinavir/ritonavir. MVC: Maraviroc. DTG: Dolutegravir.

**Fuente:** propia a partir de Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Resolución 2481 de 2020. 2020. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). POS Pópuli [Internet].

### 5.3. Referencias

1. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del VIH SIDA en Colombia 2019. Bogotá DC. 2020;
2. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014;28(10):1509–19.
3. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission . *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003255.
4. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007 Feb;369(9562):643–56.
5. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2007 Feb;369(9562):657–66.
6. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*. 2005 Nov;2(11):e298.
7. Millett GA, Flores SA, Marks G, Reed JB, Herbst JH. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Oct;300(14):1674–84.
8. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul;316(2):171–81.
9. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet (London, England)*. 2019 Jun;393(10189):2428–38.
10. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016;30(12):1973–83.
11. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010 Dec;363(27):2587–99.
12. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399–410.
13. Mayer KH, Molina J-M, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2020 Jul;396(10246):239–54.

14. Yap PK, Loo Xin GL, Tan YY, Chellian J, Gupta G, Liew YK, et al. Antiretroviral agents in pre-exposure prophylaxis: emerging and advanced trends in HIV prevention. *J Pharm Pharmacol*. 2019 Sep;71(9):1339–52.
15. WHO. Consolidated Guidelines on The Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. Recommendations for a public health approach. Second Edition. 2016.
16. Documento de Consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Feb;34(2):121.e1-121.e15.
17. BHIVA/BASHH. Guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP). 2018;
18. Cresswell F, Waters L, Briggs E, Fox J, Harbottle J, Hawkins D, et al. UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015. *Int J STD AIDS*. 2016 Aug;27(9):713–38.
19. Tan DHS, Hull MW, Yoong D, Tremblay C, O’Byrne P, Thomas R, et al. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis. *Can Med Assoc J*. 2017 Nov;189(47):E1448–58.
20. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(22):2203–13.
21. Loutfy M, Kennedy VL, Poliquin V, Dzineku F, Dean NL, Margolese S, et al. No. 354-Canadian HIV Pregnancy Planning Guidelines. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2018;40(1):94–114.
22. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. *JAMA*. 2018 Jul;320(4):379.
23. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States-2017 Update: a clinical practice guideline. 2018.
24. Announcement: Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis after Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV - United States, 2016. Vol. 65, *MMWR*. Morbidity and mortality weekly report. United States; 2016. p. 458.
25. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jan;69:225–34.
26. Chou R, Evans C, Hoverman A, Sun C, Dana T, Bougatsos C, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(22):2214–30.
27. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Aug;67(5):676–86.

28. Sidebottom D, Ekström AM, Strömdahl S. A systematic review of adherence to oral pre-exposure prophylaxis for HIV - how can we improve uptake and adherence? *BMC Infect Dis.* 2018 Nov;18(1):581.
29. Huang X, Hou J, Song A, Liu X, Yang X, Xu J, et al. Efficacy and safety of oral TDF-based pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2018;9(SEP).
30. Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D, Konstantinidis I, Boueilh A, Grant RM, et al. Elevations in serum creatinine with tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(4):e115–8.
31. Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul;11(7):50.
32. Joseph Davey DL, Pintye J, Baeten JM, Aldrovandi G, Baggaley R, Bekker L-G, et al. Emerging evidence from a systematic review of safety of pre-exposure prophylaxis for pregnant and postpartum women: where are we now and where are we heading? *J Int AIDS Soc.* 2020;23(1).
33. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug Resistance During HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *Drugs.* 2019 Apr;79(6):609–19.
34. Pilkington V, Hill A, Hughes S, Nwokolo N, Pozniak A. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J virus Erad.* 2018 Oct;4(4):215–24.
35. Musekiwa A, Fernando NB, Abariga SA. Effectiveness of vaginal microbicides in preventing HIV transmission. *Trop Med Int Heal.* 2020 Jul;25(7):790–802.
36. Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis. Mugo PM, editor. *PLoS One.* 2018 Dec;13(12):e0208107.
37. Marrasso JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med.* 2015 Feb;372(6):509–18.
38. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate for Prevention of HIV Infection in Women: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PLoS Clin Trials.* 2007 May;2(5):e27.
39. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012 Aug;367(5):411–22.
40. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med.* 2016 Dec;375(22):2121–32.
41. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker L-G, Gama C, Gill K, et al. Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. *N Engl J Med.* 2016 Dec;375(22):2133–43.
42. Delany-Moretlwe S, Lombard C, Baron D, Bekker LG, Nkala B, Ahmed K, et al.

- Tenofovir 1% vaginal gel for prevention of HIV-1 infection in women in South Africa (FACTS-001): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1241–50.
43. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science* (80- ). 2010 Sep;329(5996):1168–74.
  44. Gulick RM, Wilkin TJ, Chen YQ, Landovitz RJ, Amico KR, Young AM, et al. Safety and Tolerability of Maraviroc-Containing Regimens to Prevent HIV Infection in Women. *Ann Intern Med.* 2017 Sep;167(6):384.
  45. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9883):2083–90.
  46. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012 Aug;367(5):423–34.
  47. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD, et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1055–64.
  48. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH, et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64(1):79–86.
  49. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2237–46.
  50. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RCA, Matser A, Schim van der Loeff MF, Boyd A, et al. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPREP: 2 year results from a demonstration study. *Lancet HIV.* 2019 Jul;6(7):e447–55.
  51. Vuylsteke B, Reyniers T, De Baetselier I, Nöstlinger C, Crucitti T, Buyze J, et al. Daily and event-driven pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in Belgium: results of a prospective cohort measuring adherence, sexual behaviour and STI incidence. *J Int AIDS Soc.* 2019 Oct;22(10):e25407.
  52. Gulick RM, Wilkin TJ, Chen YQ, Landovitz RJ, Amico KR, Young AM, et al. Phase 2 Study of the Safety and Tolerability of Maraviroc-Containing Regimens to Prevent HIV Infection in Men Who Have Sex With Men (HPTN 069/ACTG A5305). *J Infect Dis.* 2017 Jan;215(2):238–46.
  53. De La Hoz-Restrepo F, Alvis-Zakzuk N, Tolosa Pérez N, Buitrago Gutierrez G AMC. Evaluación del impacto presupuestal de la estrategia PREP y del autotest para la prevención de la infección por VIH en Colombia. Bogotá DC, Colomb Grup Epidemiol y Evaluación en Salud Pública-Facultad Med Univ Nac Colomb 2019, p 50.
  54. Koechlin FM, Fonner VA, Dalglis SL, O'Reilly KR, Baggaley R, Grant RM, et al.

Values and Preferences on the Use of Oral Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention Among Multiple Populations: A Systematic Review of the Literature. *AIDS Behav.* 2017;21(5):1325–35.

55. Wingood GM, Dunkle K, Camp C, Patel S, Painter JE, Rubtsova A, et al. Racial differences and correlates of potential adoption of preexposure prophylaxis: results of a national survey. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Jun;63 Suppl 1(0 1):S95-101.
56. Mills LA, Kwaro D OF et al. Acceptability of novel ARV-based HIV prevention methods in a rural Kenyan health and demographic surveillance community. Paper presented at: AIDS 2012 Conference Poster. Washington, 2012 [Abstract THPE121].
57. Auerbach JD, Kinsky S, Brown G, Charles V. Knowledge, Attitudes, and Likelihood of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Use Among US Women at Risk of Acquiring HIV. *AIDS Patient Care STDS.* 2015 Feb;29(2):102–10.
58. Whiteside YO, Harris T, Scanlon C, Clarkson S, Duffus W. Self-Perceived Risk of HIV Infection and Attitudes About Preexposure Prophylaxis Among Sexually Transmitted Disease Clinic Attendees in South Carolina. *AIDS Patient Care STDS.* 2011 Jun;25(6):365–70.
59. Mack N, Evens EM, Tolley EE, Brelsford K, Mackenzie C, Milford C, et al. The importance of choice in the rollout of ARV-based prevention to user groups in Kenya and South Africa: a qualitative study. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(3 Suppl 2):19157.
60. Scherer ML, Douglas NC, Churnet BH, Grossman LC, Kline M, Yin MT, et al. Survey of HIV care providers on management of HIV serodiscordant couples - assessment of attitudes, knowledge, and practices. *AIDS Care.* 2014;26(11):1435–9.
61. Smith DK, Toledo L, Smith DJ, Adams MA, Rothenberg R. Attitudes and program preferences of African-American urban young adults about pre-exposure prophylaxis (PrEP). *AIDS Educ Prev Off Publ Int Soc AIDS Educ.* 2012 Oct;24(5):408–21.
62. Mijiti P, Yahepu D, Zhong X, Sun Y, Zhao T, Zhao Z, et al. Awareness of and willingness to use oral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among HIV-serodiscordant heterosexual couples: a cross-sectional survey in Xinjiang, China. *PLoS One.* 2013;8(7):e67392.
63. Schwartz SR, Bassett J, Sanne I, Phofa R, Yende N, Van Rie A. Implementation of a safer conception service for HIV-affected couples in South Africa. *AIDS.* 2014 Jul;28(Supplement 3):S277–85.
64. Peng B, Yang, Dai, Liang, Zou, Peng, et al. Willingness to use pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among female sex workers: a cross-sectional study in China. *HIV/AIDS - Res Palliat Care.* 2012 Sep;4:149.
65. Ye L, Wei S, Zou Y, Yang X, Abdullah AS, Zhong X, et al. HIV pre-exposure prophylaxis interest among female sex workers in Guangxi, China. *PLoS One.* 2014;9(1):e86200.
66. Zhao Z, Sun Y, Xue Q, Meng F, Zhao T, Zai Y, et al. [Acceptability of pre-exposure prophylaxis among female sex workers in Xinjiang]. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = J Zhejiang Univ Med Sci.* 2011 May;40(3):281–5.
67. Eisingerich AB, Wheelock A, Gomez GB, Garnett GP, Dybul MR, Piot PK. Attitudes and acceptance of oral and parenteral HIV preexposure prophylaxis among potential user groups: a multinational study. *PLoS One.* 2012;7(1):e28238.



68. Galea JT, Kinsler JJ, Salazar X, Lee S-J, Giron M, Sayles JN, et al. Acceptability of pre-exposure prophylaxis as an HIV prevention strategy: barriers and facilitators to pre-exposure prophylaxis uptake among at-risk Peruvian populations. *Int J STD AIDS*. 2011 May;22(5):256–62.
69. Escudero DJ, Kerr T, Wood E, Nguyen P, Lurie MN, Sued O, et al. Acceptability of HIV Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Among People Who Inject Drugs (PWID) in a Canadian Setting. *AIDS Behav*. 2015 May;19(5):752–7.
70. Peinado J, Lama JR, Galea JT, Segura P, Casapia M, Ortiz A, et al. Acceptability of oral versus rectal HIV preexposure prophylaxis among men who have sex with men and transgender women in Peru. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013;12(4):278–83.
71. Weathers N, Nwagwu G. Perceptions of HIV pre-exposure chemoprophylaxis in high-risk men. *Commun Nurs Res*. 2013;46:268.
72. Yang D, Chariyalertsak C, Wongthanee A, Kawichai S, Yotruean K, Guadamuz T, et al. Acceptability of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) with Truvada among men who have sex with men (MSM) and male-to-female transgender persons (TG) in northern Thailand. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:139.
73. Prem Kumar SG, Kumar GA, Poluru R, Schneider JA, Dandona L, Vemu L, et al. Contact with HIV prevention programmes & willingness for new interventions among truckers in India. *Indian J Med Res*. 2013 Jun;137(6):1061–71.
74. Schneider J, Kumar R, Dandona R, Kumar P, Kumar A, Lakshmi V, et al. Social Network and Risk-Taking Behavior Most Associated with Rapid HIV Testing, Circumcision, and Preexposure Prophylaxis Acceptability Among High-Risk Indian Men. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Oct;26(10):631–40.
75. Schneider JA, Dandona R, Pasupneti S, Lakshmi V, Liao C, Yeldandi V, et al. Initial Commitment to Pre-Exposure Prophylaxis and Circumcision for HIV Prevention amongst Indian Truck Drivers. Shea BJ, editor. *PLoS One*. 2010 Jul;5(7):e11922.
76. Zimmermann HM, Eekman SW, Achterbergh RC, Schim van der Loeff MF, Prins M, Vries HJ, et al. Motives for choosing, switching and stopping daily or event-driven pre-exposure prophylaxis – a qualitative analysis. *J Int AIDS Soc*. 2019 Oct;22(10):e25389.
77. Biello KB, Hosek S, Drucker MT, Belzer M, Mimiaga MJ, Marrow E, et al. Preferences for Injectable PrEP Among Young U.S. Cisgender Men and Transgender Women and Men Who Have Sex with Men. *Arch Sex Behav*. 2018 Oct;47(7):2101–7.
78. Torres TS, Konda KA, Vega-Ramirez EH, Elorreaga OA, Diaz-Sosa D, Hoagland B, et al. Factors Associated With Willingness to Use Pre-Exposure Prophylaxis in Brazil, Mexico, and Peru: Web-Based Survey Among Men Who Have Sex With Men. *JMIR Public Heal Surveill*. 2019 Jun;5(2):e13771.
79. Bernard CL, Brandeau ML, Humphreys K, Bendavid E, Holodniy M, Weyant C, et al. Cost-Effectiveness of HIV Preexposure Prophylaxis for People Who Inject Drugs in the United States. *Ann Intern Med*. 2016 Jul;165(1):10.
80. Luz PM, Osher B, Grinsztejn B, Maclean RL, Losina E, Stern ME, et al. The cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women at high risk of HIV infection in Brazil. *J Int AIDS Soc*. 2018 Mar;21(3):e25096.
81. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of

preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med.* 2012 Apr;156(8):541–50.

82. Walensky RP, Horn T, McCann NC, Freedberg KA, Paltiel AD. Comparative Pricing of Branded Tenofovir Alafenamide-Emtricitabine Relative to Generic Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine for HIV Preexposure Prophylaxis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2020 May;172(9):583–90.
83. Glaubius R, Ding Y, Penrose KJ, Hood G, Engquist E, Mellors JW, et al. Dapivirine vaginal ring for HIV prevention: modelling health outcomes, drug resistance and cost-effectiveness. *J Int AIDS Soc.* 2019 May;22(5):e25282.
84. Durand-Zaleski I, Mutuon P, Charreau I, Tremblay C, Rojas D, Pialoux G, et al. Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM. *AIDS.* 2018 Jan;32(1):95–102.
85. Cambiano V, Miners A, Dunn D, McCormack S, Ong KJ, Gill ON, et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan;18(1):85–94.
86. Bradley E, Forsberg K, Betts JE, DeLuca JB, Kamitani E, Porter SE, et al. Factors Affecting Pre-Exposure Prophylaxis Implementation for Women in the United States: A Systematic Review. *J Women's Heal.* 2019 Sep;28(9):1272–85.
87. Pleuhs B, Quinn KG, Walsh JL, Petroll AE, John SA. Health Care Provider Barriers to HIV Pre-Exposure Prophylaxis in the United States: A Systematic Review. *AIDS Patient Care STDS.* 2020 Mar;34(3):111–23.
88. Corneli A, Perry B, McKenna K, Agot K, Ahmed K, Taylor J, et al. Participants' Explanations for Nonadherence in the FEM-PrEP Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Apr;71(4):452–61.
89. Corneli A, Perry B, Agot K, Ahmed K, Malamatscho F, Van Damme L. Facilitators of Adherence to the Study Pill in the FEM-PrEP Clinical Trial. Garcia-Lerma JG, editor. *PLoS One.* 2015 Apr;10(4):e0125458.
90. Montgomery ET, Stadler J, Naidoo S, Katz AWK, Laborde N, Garcia M, et al. Reasons for nonadherence to the dapivirine vaginal ring: narrative explanations of objective drug-level results. *AIDS.* 2018 Jul;32(11):1517–25.
91. Rubtsova A, Wingood G, Dunkle K, Camp C, DiClemente R. Young Adult Women and Correlates of Potential Adoption of Pre-exposure Prophylaxis (PrEP): Results of a National Survey. *Curr HIV Res.* 2014 Mar;11(7):543–8.
92. Ware NC, Wyatt MA, Haberer JE, Baeten JM, Kintu A, Psaros C, et al. What's love got to do with it? Explaining adherence to oral antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV-serodiscordant couples. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Apr;59(5):463–8.
93. Fowler N, Arkell P, Abouyannis M, James C, Roberts L. Attitudes of serodiscordant couples towards antiretroviral-based HIV prevention strategies in Kenya: a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS.* 2015 Jan;29(1):33–42.
94. Montgomery ET, van der Straten A, Stadler J, Hartmann M, Magazi B, Mathebula F, et al. Male Partner Influence on Women's HIV Prevention Trial Participation and Use of Pre-exposure Prophylaxis: the Importance of "Understanding". *AIDS Behav.* 2015 May;19(5):784–93.

95. Van der Elst EM, Mbogua J, Operario D, Mutua G, Kuo C, Mugo P, et al. High acceptability of HIV pre-exposure prophylaxis but challenges in adherence and use: qualitative insights from a phase I trial of intermittent and daily PrEP in at-risk populations in Kenya. *AIDS Behav.* 2013 Jul;17(6):2162–72.
96. Mack N, Odhiambo J, Wong CM, Agot K. Barriers and facilitators to pre-exposure prophylaxis (PrEP) eligibility screening and ongoing HIV testing among target populations in Bondo and Rarieda, Kenya: Results of a consultation with community stakeholders. *BMC Health Serv Res.* 2014 Dec;14(1):231.
97. Stein M, Thurmond P, Bailey G. Willingness to use HIV pre-exposure prophylaxis among opiate users. *AIDS Behav.* 2014 Sep;18(9):1694–700.
98. Cunningham W, Galea J, Kinsler J, Al. E. The acceptability of pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention in Lima, Peru. *AIDS 2008—17th International AIDS Conference.* Mexico, 2008 [Abstract no. WEPE0260].
99. Nwagwu G, Georges J, Weathers N. Perceived barriers to adoption of pre-exposure HIB therapy among Mff-TG youths. *Commun Nurs Res.* 2013;46:471.
100. Yang D, Chariyalertsak C, Wongthanee A, Kawichai S, Yotruean K, Saokhieo P, et al. Acceptability of pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men and transgender women in Northern Thailand. *PLoS One.* 2013;8(10):e76650.
101. Hosek SG, Landovitz RJ, Kapogiannis B, Siberry GK, Rudy B, Rutledge B, et al. Safety and Feasibility of Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Adolescent Men Who Have Sex With Men Aged 15 to 17 Years in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017 Nov;171(11):1063–71.
102. Hosek SG, Siberry G, Bell M, Lally M, Kapogiannis B, Green K, et al. The acceptability and feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(4):447–56.
103. Comisión revisora sala especializada de Moléculas nuevas nuevas indicaciones y productos biológicos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Acta No 9 de 2020. Sesión ordinaria - Sesión extraordinaria. 2020. p. 160–97.
104. Irvine C, Egan KJ, Shubber Z, Van Rompay KKA, Beanland RL, Ford N. Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies. *Clin Infect Dis.* 2015 Jun;60(suppl\_3):S165–9.
105. Ministerio de salud y Protección Social. Protocolo para la atención por exposición de riesgo biológico laboral o no laboral, ante las infecciones de transmisión sexual, el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C. 2017;
106. Gupta AK, Gupta AC, Gupta A, Ranga SS, Rewari BB, Bansal AP. Implementation and impact of a post-exposure prophylaxis helpline. *Occup Med (Chic Ill).* 2015 Jul;65(5):398–401.
107. Eticha EM, Gameda AB. Knowledge, Attitude, and Practice of Postexposure Prophylaxis against HIV Infection among Healthcare Workers in Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia. *AIDS Res Treat.* 2019 Feb;2019:1–6.
108. Fernández I, de Lazzari E, Inciarte A, Diaz-Brito V, Milinkovic A, Arenas-Pinto A, et al. Network meta-analysis of post-exposure prophylaxis randomized clinical trials.

HIV Med. 2020 Oct;

109. Mayer KH, Jones D, Oldenburg C, Jain S, Gelman M, Zaslow S, et al. Optimal HIV Postexposure Prophylaxis Regimen Completion With Single Tablet Daily Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Compared With More Frequent Dosing Regimens. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Aug;75(5):535–9.
110. Inciarte A, Leal L, González E, León A, Lucero C, Mallolas J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus ritonavir-boosted lopinavir or cobicistat-boosted elvitegravir as a single-tablet regimen for HIV post-exposure prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Oct;72(10):2857–61.
111. Fätkenheuer G, Jessen H, Stoehr A, Jung N, Jessen A, Kümmerle T, et al. PEPDar: A randomized prospective noninferiority study of ritonavir-boosted darunavir for HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med*. 2016 Jun;17(6):453–9.
112. Milinkovic A, Benn P, Arenas-Pinto A, Brima N, Copas A, Clarke A, et al. Randomized controlled trial of the tolerability and completion of maraviroc compared with Kaletra® in combination with Truvada® for HIV post-exposure prophylaxis (MiPEP Trial). *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jun;72(6):1760–8.
113. Leal L, León A, Torres B, Inciarte A, Lucero C, Mallolas J, et al. A randomized clinical trial comparing ritonavir-boosted lopinavir versus maraviroc each with tenofovir plus emtricitabine for post-exposure prophylaxis for HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jul;71(7):1982–6.
114. Leal L, León A, Torres B, Inciarte A, Lucero C, Mallolas J, et al. A randomized clinical trial comparing ritonavir-boosted lopinavir versus raltegravir each with tenofovir plus emtricitabine for post-exposure prophylaxis for HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jul;71(7):1987–93.
115. Thomas R, Galanakis C, Vézina S, Longpré D, Boissonnault M, Huchet E, et al. Adherence to Post-Exposure Prophylaxis (PEP) and Incidence of HIV Seroconversion in a Major North American Cohort. *Apetrei C, editor. PLoS One*. 2015 Nov;10(11):e0142534.
116. Diaz-Brito V, León A, Knobel H, Peraire J, Domingo P, Clotet B, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther*. 2011;17(2):337–46.
117. McAllister JW, Towns JM, McNulty A, Pierce AB, Foster R, Richardson R, et al. Dolutegravir with tenofovir disoproxil fumarate–emtricitabine as HIV postexposure prophylaxis in gay and bisexual men. *AIDS*. 2017 Jun;31(9):1291–5.
118. Guinot D, Ho M, Poynten I, McAllister J, Pierce A, Pell C, et al. Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Med*. 2009 Apr;10(4):199–208.
119. Papavarnavas NS, Manning K, Conrad F, Govender M, Maartens G. Factors associated with loss to follow-up after occupational HIV exposure in Cape Town, South Africa: a retrospective cohort study. *AIDS Res Ther*. 2017 Dec;14(1):23.
120. Bentz L, Enel P, Dunais B, Durant J, Poizot-Martin I, Tourette-Turgis C, et al. Evaluating counseling outcome on adherence to prophylaxis and follow-up after sexual HIV-risk exposure: a randomized controlled trial. *AIDS Care*. 2010 Dec;22(12):1509–16.

121. Abrahams N, Jewkes R. Barriers to post exposure prophylaxis (PEP) completion after rape: a South African qualitative study. *Cult Health Sex*. 2010 Jun;12(5):471–84.
122. Nisida IVV, Boulos M-IC, da Silva LMB, Mayaud P, Avelino-Silva VI, Segurado AC. Predictors of Adherence to HIV Post-Exposure Prophylaxis and Retention in Care After an Episode of Sexual Violence in Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 2019 Sep;33(9):399–405.
123. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017;87:4–13.
124. Cardona-Arias JA, Correa JCC, Higueta-Gutiérrez LF. Hiv prevalence and associated factors in key groups and general population treated at a health care institution in colombia in 2019: A cross-sectional study. *HIV/AIDS - Res Palliat Care*. 2020;12:381–91.
125. Mendoza MLR, Jacobson JO, Morales-Miranda S, Alarcón CÁS, Núñez RL. High HIV burden in men who have sex with men across Colombia's largest cities: Findings from an integrated biological and behavioral surveillance study. *PLoS One*. 2015;10(8):1–15.
126. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
127. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Resolución 2481 de 2020. 2020.
128. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). POS Pópuli.
129. Zimmermann HM, Eekman SW, Achterbergh RC, Schim van der Loeff MF, Prins M, de Vries HJ, et al. Motives for choosing, switching and stopping daily or event-driven pre-exposure prophylaxis - a qualitative analysis. *J Int AIDS Soc*. 2019 Oct;22(10):e25389.

## 6 DIMENSIÓN DIAGNÓSTICO

### 6.1 Pregunta clínica 3

¿Cuál es la mejor estrategia (acceso y algoritmo) para el diagnóstico oportuno de infección por VIH en adultos, gestantes y adolescentes?

#### Sub-pregunta 3.1

¿Es el autotest una estrategia complementaria que fortalece el acceso a un diagnóstico oportuno versus la realización de pruebas convencionales para el diagnóstico de VIH en adultos, gestantes y adolescentes en entornos clínicos y no clínicos?

#### Autotest versus pruebas convencionales

##### 6.1.1 Antecedentes

Según datos de ONUSIDA, durante 2019 en Colombia vivieron 190000 personas mayores de 15 años con VIH (160000 a 240000) y la prevalencia nacional de personas viviendo con VIH fue de 0.5% (0.4% a 0.6%) (1). De acuerdo con el informe de evento del INS para VIH/SIDA, período epidemiológico XIII, con fecha 2020<sup>1</sup>, la proporción de hombres correspondió al 80.6% (2). A pesar de que se ha descrito una disminución de los nuevos casos, Colombia aún se encuentra lejos de la meta de 90/90/90<sup>2</sup> propuesta por ONUSIDA para el 2020 y del 95/95/95 para el 2030, especialmente en cuanto al diagnóstico de las personas viviendo con VIH (en 2019 se estimó que este porcentaje era del 60%) (3). Según esto, la evaluación e introducción de tecnologías y estrategias diagnósticas son de primera importancia a la hora de esta actualización de la GPC 2014. La asesoría ha sido identificada como una barrera en la implementación de las pruebas de VIH (tanto por preferencias de los usuarios, como de los trabajadores de la salud), por lo tanto, es relevante evaluar la efectividad de nuevos abordajes de esta intervención.

##### 6.1.2 Recomendaciones



#### Recomendación 7:

Se recomienda el autotest como una opción diagnóstica para la tamización de VIH en adultos, adolescentes y gestantes. La confirmación del diagnóstico será realizada de acuerdo al algoritmo vigente (ver “*Algoritmo diagnóstico mayores de 18 meses y Algoritmo diagnóstico mujeres gestantes*”).

<sup>1</sup> Datos preliminares para el 2020, consultado el 25 de marzo de 2021.

<sup>2</sup> Que en 2020: el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su diagnóstico respecto al VIH, el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretrovírica continuada y, el 90% de las personas que reciben terapia antirretrovírica tengan supresión viral.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

**Justificación:**

El autotest es una alternativa a la tamización contemplada en el algoritmo diagnóstico, con lo cual se busca alcanzar la meta del primer 95 propuesta por ONUSIDA para el 2030. El desempeño diagnóstico asociado a los autotest ha demostrado ser adecuado en términos de sensibilidad y especificidad mayores a 90% en diferentes prevalencias, sin que se hayan encontrado diferencias en cuanto a verdaderos positivos y verdaderos negativos cuando se comparan con otras pruebas de tamización (pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud) por lo tanto, su uso puede ser recomendado como parte de la primera prueba de acceso al diagnóstico de VIH.

En cuanto a los falsos negativos (considerado el escenario con mayor impacto de acuerdo al resultado de las pruebas diagnósticas), se encuentra que las diferencias no son clínicamente significativas, esto quiere decir que puede ser utilizada en toda la población, incluyendo población general y población clave. Adicionalmente, se encontró evidencia que permite comprobar que estas pruebas realizadas por las personas tienen una alta concordancia comparadas con aquellas realizadas por trabajadores de la salud utilizando el mismo tipo de prueba.

El balance neto de riesgo-beneficio apunta a que sí hay un beneficio en cuanto a la implementación de esta prueba en la población general, sin embargo, en ciertos subgrupos este balance neto no indicó mayor beneficio con las pruebas de autotest (personas de 15 – 24 años y personas en trabajo sexual o personas en contextos de prostitución en los que se encuentra un riesgo de no vincularse con el cuidado o la atención). Esto indica que en algunas poblaciones es indispensable que el autotest se apoye en una estrategia de implementación que garantice que estas poblaciones se vinculen al sistema de atención para así lograr un mayor beneficio de su uso.

Existe evidencia de costo-efectividad para el uso de la prueba, sin embargo, es necesario garantizar su cobertura tal como se ha recomendado a nivel mundial. La información de valores y preferencias permite constatar que esta prueba contiene lo necesario en una prueba de tamización: que logre captar masivamente a personas viviendo con VIH, facilidad de realización e interpretación, confianza en el desempeño diagnóstico, experiencia en entornos de alta y baja prevalencia y posibilidades de distribución diferentes a las tradicionales.

Los autotest han demostrado ser pruebas que facilitan el acceso y se asocian a una alta proporción de personas que las realizan, la cual es superior a la encontrada en el estándar de cuidado, lo que indica su utilidad clínica. El panel consideró que, si bien los estudios de factibilidad y aceptabilidad fueron desarrollados en otros países, se encuentra variabilidad en las preferencias respecto al autotest, pero también se identifican algunas características comunes entre las que se incluyen facilidades en la distribución, confidencialidad y realización percibida como simple. Estas características hacen que se pueda recomendar su uso en nuestro contexto. Las

estrategias de implementación deben ser claras en cuanto al actor que asumirá el costo de las pruebas pues se encontró que de ello dependerá en gran medida su aceptabilidad y factibilidad. Además, el panel consideró que los kits se pueden aprovechar para mejorar la equidad y llegar a quienes de otra manera no podrían realizar la prueba.

Por todo lo descrito en esta justificación, y a pesar de la baja certeza en la evidencia, el panel consideró que la recomendación debe ser fuerte dado que es evidente el beneficio del autotest.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	A favor del uso de la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Probablemente moderados.
Valores y preferencias	A favor de la intervención.
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención.
Equidad	Probablemente incrementa la equidad.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Sí.

### **6.1.3 Identificación de la evidencia**

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de los estudios y los perfiles de evidencia GRADE, para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el Anexo 5.8. Para responder a la pregunta clínica sobre efectividad y seguridad se incluyeron dos RSL realizadas por los servicios diagnósticos para VIH de la OMS 2019 (4,5).

Además de estas mismas fuentes de información, para realizar el análisis de los criterios del marco de la evidencia a la decisión (EtD), se incluyó la siguiente evidencia. Para el análisis de uso de recursos: un análisis de impacto presupuestal realizado en Colombia (6), el informe del panorama tecnológico y de mercado de los autotest descrito por la OMS en el 2018 (7), un modelo matemático de 2015 basado en datos de Zimbabwe (8) y un modelo matemático basado en datos de Malawi (9); para el análisis de valoraciones y preferencias: un informe realizado por la OMS (10) y una RSL (11); para el análisis de costo-efectividad: un estudio de costo-efectividad (12) y una revisión de estudios de costo-efectividad de la tamización para VIH en mujeres embarazadas (13); para el análisis de equidad se incluyó el reporte de la TMI VIH en Colombia, hecho por el Ministerio de Salud y Protección Social con los datos de la cohorte 2018 (14), una revisión sistemática narrativa (15) y una revisión narrativa de estudios cualitativos de autotest (16); para el análisis de aceptabilidad se incluyó una RSL en adolescentes (17), estudios en trabajadores de la salud (18–22), una



RSL en adolescentes y adultos hasta los 25 años (23) y una cohorte de adultos en Tanzania (24); en relación con el análisis de factibilidad se incluyó un estudio desarrollado en Kenia (25), un ECA en parejas de gestantes que asisten a control prenatal (26), el informe general “Identificando la normatividad relacionada con VIH que propician estigma y discriminación” realizado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo y publicado en junio de 2020 (27) y se incluyó la Resolución 2338 de junio de 2013 y la Resolución 1314 de 2020 relacionadas con la realización de las pruebas rápidas para VIH (28,29).

#### **6.1.4 Síntesis de la evidencia**

Las características de las RSL desarrolladas para las guías consolidadas de servicios diagnósticos de la OMS 2019 se presentan a continuación:

##### **1. Revisión sistemática de la literatura que compara la efectividad del autotest vs. estándar de cuidado en el diagnóstico de la infección por VIH y el vínculo con la atención**

La RSL desarrollada por el equipo de la OMS (5) evaluó los efectos del uso de las pruebas de autotest comparadas con el estándar de cuidado (pruebas de laboratorio, pruebas rápidas en el sitio de atención) en términos de diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH), inicio temprano de tratamiento antirretroviral (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH entre personas viviendo con VIH) (25). Esta RSL incluyó un total de 32 ECA, 11 de ellos evaluaron los resultados en población clave (8 estudios fueron desarrollados con hombres que tienen sexo con hombres (15,16,25–34) y 3 en personas en trabajo sexual o personas en contextos de prostitución (51–53) y 21 de ellos en la población general (30–33,35–39,41–44,46–50,54–56). Los desenlaces se evaluaron de acuerdo al tipo de población, por lo tanto, el resumen de la evidencia será presentado de la misma forma (ver perfiles de evidencia GRADE Consolidated guidelines on HIV testing services). Los grupos poblacionales contemplados para la síntesis de la evidencia son los siguientes:

- Población general (se incluyen a quienes acuden a urgencias y a quienes se realizan las pruebas, a las parejas de mujeres embarazadas en control prenatal, a las parejas de personas viviendo con VIH, conductores de camiones, mujeres jóvenes).
- Población clave: hombres que tienen sexo con hombres y personas en trabajo sexual o personas en contextos de prostitución.
- Hombres.
- Mujeres.
- Jóvenes (15 – 24 años).

No se encontraron ECA realizados exclusivamente en otras poblaciones clave como personas transgénero, usuarios de drogas inyectables o personas privadas de la libertad.

Los estudios fueron realizados en su mayoría en África Subsahariana (n = 23/32). Los países en los que se desarrollaron los estudios fueron Zambia (36,48,51,56), Australia (57),

Estados Unidos (58–62), Kenia (42,44,45,52,63), Uganda (30,64), China (65,66), Hong Kong (67), Zimbabwe (39,41,43), Malawi (32–34,46,50,68–71) y Sudáfrica (38,72).

En cuanto al autotest, todos los ECA incluyeron kits de autotest con muestras de cavidad oral, excepto un ECA que incluyó prueba con fluidos orales y de sangre (73). Se evidenció una alta variabilidad en el uso de los autotest, tanto en su modalidad de realización como en la forma de distribución. Así, se encontraron estudios en los que se supervisó la realización de los autotest, en los que el autotest se realizó en las casas de las personas, en los que las pruebas de autotest se ofrecieron puerta a puerta o en los que las pruebas de autotest se realizaron en instituciones de salud. En cuanto a los métodos de distribución se encontró que incluyeron la entrega a domicilio, retiro en farmacias o en máquinas expendedoras, entrega durante campañas comunitarias, entrega por sus pares o parejas, distribución por pares o distribución basada en redes sociales.

A continuación, se describen las características más relevantes de la población e intervenciones incluidas en cada grupo de interés:

#### *Población general*

- El metanálisis de 13 ECA que evaluó el diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en población general cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 43999 personas. Entre ellas, se encuentran personas seleccionadas de la población general (Dovel et al. 2019 (32), Indravudh et al. 2019 (35), Mulubwa et al. 2019 (48) y Tsamwa et al. 2018 (56)), parejas masculinas de embarazadas que acuden a control prenatal (Choko et al. 2018 (69), Choko et al. 2019 (68), Gichangi et al. 2018 (42) y Masters et al. 2016 (63), parejas de personas viviendo con VIH (Choko et al. 2018 (69), Dovel et al. 2019 (33)), conductores de camiones (Kelvin et al. 2018 (44) y 2019(54)), personas que acudieron a urgencias (Patel et al. 2019 (49)) y mujeres jóvenes (Pettifor et al. 2016 (37)).
- El metanálisis de 11 ECA que evaluó el inicio temprano de la TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH entre personas viviendo con VIH) en población general cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 552 participantes entre las cuales se encuentran parejas masculinas de embarazadas que acuden a control prenatal (Choko et al. 2018 (69), Choko et al. 2019 (68)) y población general (Chanda et al. 2017 (51), Ortblad et al. 2017 (64)). Estos estudios tenían más de un brazo de intervención por lo tanto fueron incluidos los resultados como si fueran estudios diferentes.

#### *Hombres que tienen sexo con hombres*

- El metanálisis de 7 ECA que evaluaron el diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en HSH cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 6697 personas (Jamil et al. 2017 (57), Katz et al. 2018 (58), MacGowan et al. 2020 (73), Merchant et al. 2018 (60), Tang et al. 2018 (65), Wang et al. 2018 (67), Wray et al. 2017 (61)).
- El metanálisis de 3 ECA que evaluó el inicio temprano de la TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH entre personas viviendo con VIH) en HSH cuando

la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 10 pacientes (Jamil et al. 2017 (57), Katz et al. 2018 (58), Wang et al. 2018 (67)).

#### *Hombres*

- El metanálisis de 17 ECA que evaluó el diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en hombres cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó un total de 22586 hombres provenientes de estudios de población general (Dovel et al. 2018 (33), Indravudh et al. 2018 (34) y 2019 (35), Mulubwa et al. 2019 (48)), parejas hombres de embarazadas que asisten a control prenatal (Choko et al 2018 (69) y 2019 (68)), hombres que tienen sexo con hombres (Jamil et al. 2017 (57), Katz et al. 2018 (58), MacGowan et al. 2020 (73), Merchant et al. 2018 (60), Tang et al. 2018 (65), Wang et al. 2018 (67), Wray et al. 2018 (61)), parejas de personas viviendo con VIH (Dovel 2019 (32)) y conductores de camiones (Kelvin et al 2018 (54) y 2019 (44)).
- El metanálisis de 8 ECA que evaluaron el inicio temprano de la TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH entre personas viviendo con VIH) en hombres cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 132 personas (Dovel et al. 2018 (33), Choko et al. 2018 (69), Masters et al. 2016 (63), Jamil et al. 2017 (57), Katz et al. 2018 (58), Wang et al. 2018 (67), Dovel et al. 2019 (32)).

#### *Jóvenes de 15 a 24 años*

- El metanálisis de 5 ECA que evaluó el diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en jóvenes cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 2057 personas provenientes de la población general (Indravudh et al 2018 (34) y 2019 (35), Dovel et al 2018 (33)), un estudio de hombres que tienen sexo con hombres incluyó esta población (Merchant et al (60) y el quinto estudio incluyó solo mujeres jóvenes (Pettifor et al 2020 (72)).
- El metanálisis de los datos de 2 ECA que evaluaron el inicio temprano de la TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH entre personas viviendo con VIH) en jóvenes cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 11 personas en este rango de edad (Dovel et al 2018 (33) y 2019(32)).

#### *Personas en trabajo sexual o personas en contextos de prostitución*

- El metanálisis de 3 ECA que evaluaron el diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en mujeres en situación de prostitución cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 3371 personas. Los datos fueron extraídos de ECA realizados en esta población en específico (Chanda et al 2017 (51), Kelvin et al (52), Ortblad et al 2017 (53,64)).
- El metanálisis de 2 ECA que evaluaron el inicio temprano de la TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH entre personas viviendo con VIH) en mujeres en situación de prostitución cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 278 personas (Chanda et al. 2018 (51), Ortblad et al. 2017(64)).

#### *Mujeres*

- El metanálisis de 7 ECA que evaluaron el diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en mujeres cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 8235 personas. Las mujeres de estos ECA fueron incluidas en estudios realizados en mujeres en situación de prostitución (Chanda et al 2017 (51), Kelvin et al. 2018 (52), Ortblad et al. 2017 (64)), población general (Dovel et al. 2019 (32), Indravudh et al. 2019 (35), Mulubwa et al. 2019 (48)) y el séptimo estudio incluyó mujeres jóvenes (Pettifor et al. 2020 (72)).
- El metanálisis de 4 ECA que evaluó el inicio temprano de TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH entre personas viviendo con VIH) en mujeres cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención incluyó 289 personas (Chanda et al. 2018 (74), Ortblad et al. 2017 (64), Dovel et al 2018 (33) y 2019 (32)).

## **2. Revisión sistemática de la literatura que evalúa la exactitud diagnóstica de las pruebas rápidas realizadas por autotest vs. realizadas por trabajadores de la salud**

En 2018 fue publicada una RS desarrollada por Figueroa et al, cuyo objetivo era evaluar la confiabilidad y realización de pruebas de diagnóstico rápido del VIH cuando se utilizan por auto-evaluadores, en comparación con las realizadas por trabajadores de la salud en 14032 pruebas realizadas. Así mismo, evaluó la concordancia entre la prueba realizada por los autoevaluadores y los trabajadores de la salud (4). La revisión sistemática fue desarrollada en el marco de la guía seleccionada de la OMS con el objetivo de informar la formulación de la recomendación del uso del autotest. Esta revisión seleccionó 25 estudios (23 observacionales y dos transversales), de los cuales 15 evaluaron sensibilidad y especificidad y a partir de esta información se realizó un metanálisis con el objetivo de identificar los datos agrupados de los autotest cuando son comparados con las pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud. Los estudios seleccionados utilizaron kits diagnósticos basados en muestras orales y de sangre, o ambas. Los países donde fueron realizados los estudios fueron Francia, Sudáfrica, Estados Unidos, Malawi, China, India, Canadá, Uganda, Singapur, Kenia, Zimbabwe y España. La revisión utilizó QUADAS 2 para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos (ver perfil de evidencia GRADE Estudio de Figueroa et al 2018).

### **Descripción del problema**

Según datos de ONUSIDA, durante 2019 en Colombia vivieron 190000 personas mayores de 15 años con VIH (160000 a 240000) y la prevalencia nacional de personas viviendo con VIH fue de 0.5% (0.4% a 0.6%) (1). De acuerdo con el informe de evento del INS para VIH/SIDA, período epidemiológico XIII, con fecha 2020<sup>3</sup>, la proporción de hombres correspondió al 80.6% (2). A pesar de que se ha descrito una disminución de los nuevos casos, Colombia aún se encuentra lejos de la meta de 90/90/90 propuesta por ONUSIDA para el 2020 y del 95/95/95 para el 2030, especialmente en cuanto al diagnóstico de las personas viviendo con VIH (en 2019 se estimó que este porcentaje era del 60%) (3). Según

<sup>3</sup> Datos preliminares para el 2020, consultado el 25 de marzo de 2021.

esto, la evaluación e introducción de tecnologías y estrategias diagnósticas son de primera importancia a la hora de esta actualización de la GPC 2014. Dentro de las tecnologías diagnósticas, el uso de pruebas en escenarios diferentes a las instituciones de salud y del autotest como estrategia diagnóstica de entrada, es uno de los temas más estudiados en los últimos años (75,76). El autotest se define como un proceso donde un individuo recolecta su propia muestra, realiza una prueba diagnóstica e interpreta su propio resultado (75). La implementación de los autotest ha crecido rápidamente a nivel mundial. A julio de 2019, 77 países tenían políticas nacionales que apoyan estos instrumentos, de estos, 38 están implementando los kits, 47 tienen políticas en desarrollo y 33 están poniendo a prueba autotest para generar experiencia local e informar el desarrollo y la implementación de políticas (75). Sin embargo, existen disparidades en la implementación a nivel mundial.

### *Exactitud diagnóstica*

La exactitud diagnóstica de las pruebas de autotest fue evaluada por medio de la comparación con las pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud en la revisión sistemática de Figueroa et al 2018 (ver perfiles de evidencia Estudio de Figueroa et al 2018). Por medio de un metanálisis de los estudios que reportaron sensibilidad y especificidad, se evaluó el desempeño diagnóstico comparativo de estas pruebas. Los resultados de exactitud diagnóstica se presentan a continuación:

- Se realizó un metanálisis de pruebas diagnósticas por el GDG de esta guía, utilizando modelos de efectos aleatorios. La sensibilidad agrupada calculada de los estudios que evaluaron el autotest comparado con pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud fue 0.95 (IC95% 0.92; 0.97). La sensibilidad resultante es alta dado que los valores se encuentran superiores a 0.8.
- La especificidad agrupada calculada por medio de un metanálisis de pruebas diagnósticas realizado por el GDG usando con modelos de efectos aleatorios de los estudios que evaluaron el autotest comparado con pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud fue 0.99 (IC95% 0.99; 1.00). Se considera una especificidad alta dado que los valores se encuentran superiores a 0.8. El valor de especificidad de las pruebas de referencia (prueba rápida realizada por un trabajador de la salud) fue de 0.99 (IC95% 0.98; 0.99) por lo que no se consideraron diferencias.

## **6.1.5 Evidencia para el marco de decisión**

### *6.1.5.1 Balance riesgo-beneficio*

El GDG hizo un análisis sobre el impacto de la prueba diagnóstica en los desenlaces en salud, utilizando diferentes escenarios que consideran los resultados verdaderos de la prueba (verdaderos positivos y verdaderos negativos) y los falsos resultados (falsos positivos y falsos negativos). Después de una deliberación, se consideró que si bien los falsos positivos (FP) pueden tener un impacto ligado a un diagnóstico provisional positivo, estas personas serán expuestas a una segunda prueba en la cual se podrá descartar el diagnóstico. De otro lado, el mayor impacto se dará en quienes fueron diagnosticados como falsos negativos (FN), pues no accederán a intervenciones que pudiesen modificar el curso clínico de la enfermedad con consecuencias potencialmente catastróficas. Esta explicación

se describe en la Tabla 1, donde se encuentran algunas posibles consecuencias derivadas de cada escenario. Para la evaluación de los efectos del uso de la prueba se consideró de mayor importancia los resultados falsos negativos para lo cual se construyeron umbrales diagnósticos.

**Tabla 1. Impacto de las pruebas diagnósticas en los desenlaces en salud**

VP*	FN	FP	VN
Acceso al tratamiento	Enfermedades oportunistas	Calidad de vida	Calidad de vida
Calidad de vida	Infecciones	Realización de prueba confirmatoria	Enlace con el sistema de salud
Enlace con el sistema de salud	Hospitalizaciones	Implicaciones en la salud mental	Acceso a otros diagnóstico ITS
Toxicidad	Transmisión	Riesgo de violencia intrafamiliar	----
Reducción transmisión	Muerte	Estigmatización	----

\*VP: verdaderos positivos, FN falsos negativos, FP falsos positivos, VN verdaderos negativos.

Fuente: elaboración propia a partir de juicio de expertos.

El GDG discutió cuál es el umbral que es significativo para considerar diferencias clínicas en los resultados de una u otra prueba diagnóstica: se determinó en 50 por cada 1000 personas como el umbral clínicamente significativo. Esto aplica para los desenlaces de exactitud diagnóstica como a los desenlaces de realización de la prueba y vinculación a la atención.

El ejercicio del cálculo del desempeño diagnóstico de acuerdo a contextos con diferentes prevalencias de la infección por VIH fue realizado teniendo en cuenta valores de prevalencia baja, intermedia y alta con el fin de evaluar el desempeño de la prueba en el rango más amplio de población objetivo. Los valores de prevalencia corresponden a: valor de la prevalencia nacional en Colombia al final de 2019 (0.5%), prevalencia intermedia en población clave HSH (11%) proveniente de un estudio de comportamiento sexual y prevalencia de VIH en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en tres ciudades de Colombia: Bogotá, Medellín y Santiago de Cali realizado en 2016 (77) y prevalencia alta en población clave mujeres transgénero (22%) de acuerdo con un estudio de vulnerabilidad al VIH y prevalencia de VIH en mujeres transgénero (78).

A continuación, se describen los hallazgos en cuanto a beneficios y riesgos derivados tanto de la exactitud diagnóstica como de los resultados de los otros desenlaces.

## Beneficios

### *Desempeño diagnóstico*

### Población general

- El metanálisis de sensibilidad de los 15 estudios con datos provenientes de la revisión sistemática desarrollada por Figueroa et al, indica que no existen diferencias en cuanto a VP cuando se compara el autotest y las pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud en contextos con prevalencias de 0.5% (4). Sin embargo, al aumentar la prevalencia a 11% (encontrada en HSH), se encuentra que, debido a una menor sensibilidad del autotest comparada con la prueba rápida, se encuentran 5 VP menos cuando se compara con pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud (VP por cada 1000 personas tamizadas: en autotest 105 (IC95% 101 a 107); en prueba rápida realizada por trabajador de la salud: 110 (IC95% 108 a 110); diferencia: 5 menos). El número absoluto de VP aumenta en contextos con una mayor prevalencia (22%), donde se encuentran 11 menos VP por cada 1000 personas tamizadas (VP por cada 1000 personas tamizadas: en autotest 209 (IC95% 202 a 1213); en prueba rápida realizada por trabajador de la salud: 220 (IC95% 216 a 220); diferencia: 11 menos) (4). Esto indica que, a mayor prevalencia, el autotest identifica menos VP comparado con las pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud. Sin embargo, estos resultados deben ser evaluados a la luz del umbral de significancia clínica definido por los expertos temáticos (50 de cada 1000), ante lo cual no se consideran diferencias significativas desde el punto de vista clínico y se consideran pruebas comparables en cuanto a la identificación de VP (personas viviendo con VIH correctamente diagnosticadas) (4). En la tabla 2 se presenta un resumen de estos resultados.

**Tabla 2. Verdaderos positivos según la prevalencia cuando se compara el autotest con las pruebas rápidas**

Prevalencia (%)	Autotest		Pruebas rápidas		Observación
	S (0.95)	E (0.99)	S (1.0)	E (0.99)	
0.5	No hay diferencias entre el autotest y las pruebas rápidas			0 diferencias de VP	
11*	105	(IC95% 101 a 107)	110	(IC95% 108 a 110)	Diferencia de 5 VP menos
22	209	(IC95% 202 a 1213)	220	(IC95% 216 a 220)	Diferencia de 11 VP menos

**Abreviaturas:** S: sensibilidad; E: especificidad; VP: verdaderos positivos; IC: intervalo de confianza. \*Esta prevalencia fue encontrada en hombres que tienen sexo con hombres

- El metanálisis de especificidad de los 15 estudios con datos provenientes de la revisión sistemática desarrollada por Figueroa et al, indica que no existen diferencias en cuanto a verdaderos negativos (VN) cuando se compara el autotest y las pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud en contextos con prevalencias de 0.5%, 11% o 22%, esto debido a la especificidad alta y muy similar entre las dos pruebas (4). Por lo tanto, se considera que las pruebas son comparables en cuanto a la identificación de VN (personas sin la infección cuya prueba por autotest o prueba rápida realizada por trabajadores de la salud es negativa) y que pueden ser utilizadas

como pruebas de tamización (4). Los resultados detallados se presentan en el anexo 5 (Estudio de Figueroa et al 2018).

### *Desenlaces clínicos*

#### *Población general*

- Al evaluar el diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en población general cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención se encontró una mayor realización de la prueba de VIH si esta se realiza por autotest (efectos absolutos: 436 más por cada 1000 personas, rango de 276 más a 632 más). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al inicio temprano de TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH en personas viviendo con VIH) en población general (efectos absolutos 32 menos por cada 1000 personas, rango de 101 menos a 48 más) (4). Los resultados detallados se presentan en el anexo 5 (Estudio de Figueroa et al 2018).

#### *Hombres que tienen sexo con hombres*

- Al evaluar el diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en HSH cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención se encontró una mayor realización de la prueba de VIH si esta se realiza por autotest (efectos absolutos 156 más por cada 1000 personas, rango de 80 más a 241 más) (4). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al inicio temprano de TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH en personas viviendo con VIH) en esta población (efectos absolutos de 140 más por cada 1000 personas, rango de 330 menos a 970 más) (4). Los resultados detallados se presentan en el anexo 5 (Estudio de Figueroa et al 2018).

#### *Hombres*

- La evaluación del diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en hombres cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención, encontró una mayor realización de la prueba de VIH si esta se realiza por autotest (efectos absolutos de 335 más por cada 1000 personas, rango de 231 más a 459 más) (4). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al inicio temprano de TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH en personas viviendo con VIH) en esta población (efectos absolutos de 106 menos por cada 1000 personas, rango de 309 menos a 176 más) (4). Los resultados detallados se presentan en el anexo 5 (Estudio de Figueroa et al 2018).

#### *Jóvenes de 15 a 24 años*

- En esta población, se encontró que si bien existe una mayor realización de la prueba de VIH si esta se realiza por autotest cuando se compara con el estándar de atención (efectos absolutos de 374 más por cada 1000 personas, rango de 123 más a 759 más), no existe una asociación entre la realización de autotest y la vinculación con el inicio de la TAR o con la atención del VIH (efectos absolutos de 410 menos por cada 1000 personas, rango de 790 menos a 650 más) (4). Los resultados detallados se presentan en el anexo 5 (Estudio de Figueroa et al 2018).



### *Personas en trabajo sexual o personas en contextos de prostitución*

- La evaluación del diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en mujeres en situación de prostitución cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención no encontró diferencias en la realización de las pruebas de VIH si estas se realizan por autotest (efectos absolutos de 63 más por cada 1000 personas, rango de 8 menos a 142 más). En cuanto al vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH entre las mujeres con resultados positivos, el cálculo del riesgo relativo tampoco evidencia diferencias entre las dos intervenciones (efectos absolutos de 136 más por cada 1000 personas, rango de 236 menos a 16 más) (4). Los resultados detallados se presentan en el anexo 5 (Estudio de Figueroa et al 2018).

### *Mujeres*

- La evaluación del diagnóstico temprano (realización de la prueba del VIH) en mujeres cuando la prueba es por autotest vs. el estándar de atención, encontró una mayor realización de la prueba de VIH si esta se realiza por autotest (efectos absolutos de 186 más por cada 1000 personas, rango de 54 más a 355 más), sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al inicio temprano de TAR (vínculo con el inicio de la TAR o con la atención del VIH en personas viviendo con VIH) en esta población (efectos absolutos de 115 menos por cada 1000 personas, rango de 217 menos a 45 más) (4). Los resultados detallados se presentan en el anexo 5 (Estudio de Figueroa et al 2018).

## **Riesgos**

### *Desempeño diagnóstico*

- El metanálisis de especificidad de los 15 estudios con datos provenientes de la revisión sistemática desarrollada por Figueroa et al, indica que no existen diferencias en cuanto a FN cuando se compara el autotest y las pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud en contextos con prevalencias de 0.5%(4). Sin embargo, al aumentar la prevalencia a 11% (encontrada en HSH), se encuentra que, debido a una menor sensibilidad del autotest comparada con la prueba rápida, se encuentran 5 FN más cuando se compara con pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud (FN por cada 1000 personas tamizadas: en autotest 5 (IC95% 3 a 9); en prueba rápida realizada por trabajador de la salud: 0 (IC95% 0 a 2); diferencia: 5 más) (4). El número absoluto de FN aumenta en contextos con una mayor prevalencia (22%), donde se encuentran 11 más FN por cada 1000 personas tamizadas (FN por cada 1000 personas tamizados: en autotest 11 (IC95% 7 a 18); en prueba rápida realizada por trabajador de la salud: 0 (IC95% 0 a 4); diferencia: 11 más). Esto indica que, a mayor prevalencia, puede aumentar el número de FN comparado con las pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud. Sin embargo, estos resultados deben ser evaluados a la luz del umbral de significancia clínica definido por los expertos temáticos (50 de cada 1000), ante lo cual no se consideran diferencias significativas desde el punto de vista clínico en el número de FN (personas viviendo con VIH incorrectamente diagnosticadas) (4). Los resultados detallados se presentan en el anexo 5 (Estudio de Figueroa et al 2018).

- El metanálisis de especificidad de los 15 estudios con datos provenientes de la revisión sistemática desarrollada por Figueroa et al, indica que no existen diferencias en cuanto a falsos positivos (FP) cuando se compara el autotest y las pruebas rápidas realizadas por trabajadores de la salud en contextos con prevalencias de 0.5%, 11% o 22%, esto debido a la especificidad alta y muy similar entre las dos pruebas. En término de umbrales de utilidad clínica tampoco existen diferencias en cuanto al número de FP (personas sin la infección cuya prueba por autotest o prueba rápida realizada por trabajadores de la salud es positiva) (4). Los resultados detallados se presentan en el anexo 5 (Estudio de Figueroa et al 2018).

### *Desenlaces clínicos*

- En la revisión sistemática de la evidencia se encontró que 8 ECA informaron acerca de perjuicios sociales o eventos adversos (no incluidos como desenlaces críticos en la GPC) (4). Seis de estos estudios evidenciaron que el autotest puede tener poca o ninguna diferencia en comparación con la opción estándar en cuanto a daños sociales o eventos adversos (RR: 1.89; IC95% 0.54; 6.54) (4). Estos estudios fueron realizados en la población general e incluyeron la distribución secundaria de kits de autotest. Los eventos adversos informados incluyeron violencia de pareja íntima (4 ECA), abuso verbal (1 ECA) y ruptura temporal de la relación (1 ECA). Se informó que muchos de los daños y eventos adversos eran de naturaleza temporal y se resolvieron en unos días. Un ECA informó que los daños sociales se vieron agravados por condiciones preexistentes dentro de las parejas, como el abuso de alcohol y los antecedentes de violencia de género. No se informó ningún suicidio en los ECA incluidos (4).

#### *6.1.5.2 Recursos (costos) requeridos*

Un estudio desarrollado en 2019 estimó el impacto en el presupuesto del sistema de salud colombiano de implementar una estrategia de prevención combinada (PrEP y Autotest) en el control del VIH en Colombia (De la Hoz et al, 2019)(6). Este estudio se realizó desde la perspectiva de un tercer pagador, en este caso el Sistema General de Seguridad Social en Salud contando con un horizonte temporal de 3 años, y utilizando un método de modelación adaptado que originalmente determinó el impacto presupuestal de utilizar la estrategia PrEP en poblaciones claves (HSH y mujeres trans), mediante el refinamiento de la población por la incidencia del VIH en estos grupos poblacionales. La principal fuente de datos para las proyecciones poblacionales fue el registro del departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Para la valoración de los costos se realizó una búsqueda de la literatura que permitió estimar las frecuencias de los usos de los servicios de salud asociados a la implementación de un programa PrEP. Para presentar los resultados del estudio se asumió una incidencia del 4.5% para los escenarios donde se simuló la introducción de un programa PrEP, utilizando en la modelación coberturas del 2%, 20% y del 80%; específicamente para la población trans y HSH y en cuanto al método del autotest el análisis de impacto presupuestal fue la carga económica que representaba ofrecer el autotest en la población objeto dependiendo de la cobertura que se decidiese implementar. *Por el lado del impacto en el presupuesto del autotest, si el 80% de los HSH accede a esta prueba, el impacto estaría entre \$1.022 - \$2.044 millones de pesos. En el caso de las mujeres trans este*

*impacto sería de \$118-235 millones de pesos.* Esta es una medición del impacto presupuestal de la implementación de la prueba (6).

Según el informe del panorama tecnológico y de mercado de los autotest descrito por la OMS en el 2018 a través de datos a nivel mundial, el costo de los kits de calidad garantizada oscila entre 2 y 40 dólares americanos/por unidad (7). Aunque los precios suelen ser más bajos en los países de ingresos bajos y medianos y para las adquisiciones del sector público, los costos varían ampliamente (países de ingresos bajos y medianos: sector público: 2 a 12 dólares americanos/ sector privado: US \$ 7 – 12; países de ingresos altos: sector público: USD 7,5 - 15; sector privado: US \$ 20 – 40).

Según el informe mencionado en el párrafo anterior, en países de ingresos bajos y medianos, la adquisición contará con el apoyo de gobiernos y donantes, y un kit de menor costo puede ser clave para lograr la ampliación tanto en el sector público como en el privado. Así mismo, es importante considerar el costo total de la prestación del servicio, especialmente cuando se compara el costo de los autotest con otros métodos diagnósticos. Esto se debe a que el costo unitario por kit probablemente sea más alto que el costo unitario por pruebas convencionales de uso profesional, pero no significa que la prestación de servicios del kit sea siempre más costosa que otros enfoques de pruebas que utilizan pruebas convencionales del VIH de uso profesional. De acuerdo con este informe, otros estudios muestran que los costos del programa con métodos convencionales por persona examinada varían ampliamente según el entorno, la población y el enfoque (mediana: 28 dólares; rango: 2 a 1642 dólares estadounidenses). Incluso para una sola población y entorno, los costos variaron según el tipo de enfoque (7).

Los costos varían ampliamente en los estudios que evalúan los recursos requeridos para implementar los autotest. Esto se relaciona con el método utilizado (prueba con muestra de la cavidad oral, prueba con muestra de sangre) y el entorno de administración de los kits (realización en sitios de atención, ambientes comunitarios, campañas de tamización, envío a domicilio entre otros).

#### *Rentabilidad de los autotest*

Un modelo matemático de 2015 basado en datos de Zimbabwe sugiere que los autotest pueden ser rentables a US \$3 por kit y que su implementación tendría un aumento moderado (20%) en las pruebas del VIH. El modelo muestra que los autotest realizados en la comunidad ahorrarían US \$75 millones en costos de atención médica y evitarían aproximadamente 7000 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) durante 20 años. Una actualización del modelo demostró que en escenarios con cobertura de pruebas diagnósticas superior al 85% (porcentaje de personas con la infección que están diagnosticadas) muchos enfoques de los métodos estándar no serían rentables (8). El modelo sugirió que los kits pueden ser rentables (con un umbral de rentabilidad de US \$500) cuando se administran de manera focalizada, como la distribución secundaria a parejas masculinas, la distribución basada en farmacias y la distribución comunitaria a mujeres en situación de prostitución. Una iteración más reciente (2019) del modelo matemático anterior sugirió que la distribución de autotest dirigida y por tiempo limitado puede ser rentable en el África subsahariana (por ejemplo, la distribución basada en la comunidad centrada en

hombres o mujeres en situación de prostitución y si se implementa por un período breve (5 años o hasta que la prevalencia de la población no diagnosticada caiga por debajo del 3%) (79).

Otro modelo matemático basado en datos de Malawi sugirió que la adición de autotest a las pruebas estándar en instalaciones puede ser rentable en este entorno (US \$254 por año de vida ganado, ajustado por calidad) (9).

La certeza en esta evidencia sobre los recursos requeridos es alta.

### *6.1.5.3 Valores y preferencias*

En la revisión sistemática de valores y preferencias se incluyeron 74 estudios realizados en 23 países para garantizar la representatividad de todas las regiones (5). Los estudios incluidos estudiaron las preferencias en grupos clave y algunos en población general.

#### *Preferencias en cuanto a las características de los autotest*

Treinta y cinco estudios informaron las preferencias de los kits de autotest, los participantes expresaron su preferencia por los kits con instrucciones claras y sencillas y un diseño y empaque discreto. Muchos participantes desearon tener kits de bajo costo y algunos solo accederían si estuvieran disponibles sin costo. No hubo una predilección clara por pruebas realizadas en una muestra biológica en específico. No obstante, algunos participantes prefirieron la prueba oral por ser indolora y porque se percibía como simple, mientras que otros consideraban que la sangre era más precisa. El grupo de HSH evaluado en los estudios describió que deseaban kits con alta precisión y un período de ventana corto.

#### *Preferencia de métodos de distribución de autotest en poblaciones clave*

##### *Estrategias de distribución de los autotest*

- La RSL desarrollada por Figueroa et al evaluó la confiabilidad y realización de pruebas de diagnóstico rápido del VIH cuando se utilizan por autotest, en comparación con los trabajadores de la salud. Así mismo, evaluaron la concordancia de los resultados de la prueba entre los autoevaluadores y los trabajadores de la salud (4). También fue evaluada la aceptación de la prueba del VIH de acuerdo a diferentes métodos de distribución. Los estudios incluidos fueron 20, de los cuales 15 evaluaron la sensibilidad y especificidad de las pruebas. Se encontró mayor aceptación de la prueba cuando la distribución se hizo en línea y por correo comparada con la distribución asociada al estándar de atención (RR 1.47, IC95% 1.30; 1.66, certeza en la evidencia moderada por riesgo serio de sesgos en los estudios incluidos). También, la realización de autotest en las instalaciones estuvo asociada a mayor realización de la prueba (RR 2.14, IC95% 1.22; 3.74, certeza en la evidencia baja por riesgo de sesgo muy serio en los estudios incluidos). Así mismo, la distribución secundaria por mujeres a parejas masculinas también estuvo asociada a mayor aceptación del autotest (RR 2.63, IC95% 1.81; 3.82, certeza en la evidencia moderada por riesgo serio de sesgos en los estudios incluidos) o distribución secundaria de personas viviendo con VIH a parejas (RR 2.03, IC95% 1.01; 4.09, certeza en la evidencia baja dada por riesgo muy serio de sesgo en los estudios incluidos).

- El mismo resultado fue encontrado cuando se realizó apoyo o supervisión virtual en tiempo real del autotest (RR 1.77, IC95% 1.54; 2.04, certeza en la evidencia baja por riesgo serio de sesgos e inconsistencia seria en el estudio incluido) u observación o supervisión en persona (RR 1.69, IC95% 1.07; 2.67, certeza en la evidencia moderada por riesgo de sesgo muy serio en los estudios incluidos). Se encontró un aumento discreto de la realización del autotest cuando se realizó una demostración grupal de cómo hacer la prueba (RR 1.26, IC95% 1.01; 1.58, certeza en la evidencia baja por riesgo de sesgo serio e inconsistencia seria en los estudios incluidos) (4).
- No se encontraron diferencias significativas cuando se comparó la distribución secundaria por pares (RR 1.19, IC95% 0.97; 1.47, certeza en la evidencia moderada por riesgo de sesgo serio en los estudios incluidos), distribución en la comunidad o en el hogar (RR 1.43, IC95% 0.96; 2.13, certeza en la evidencia baja por riesgo de sesgo muy serio en los estudios incluidos) y demostración o capacitación en persona (RR 1.31, IC95% 0.93; 1.86, certeza en la evidencia moderada por riesgo de sesgo serio en los estudios incluidos) (4).

De forma general, se encontró que las poblaciones clave no deseaban recibir asesoramiento, sino que preferían el apoyo a través de sistemas que no requerían asistir presencialmente, como teléfonos o sistemas automatizados de seguimiento.

- *Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)*: en 5 estudios, los HSH expresaron preferencia por ciertos modelos de entrega y seguimiento de resultados que incluían distribución en línea y por correo, basada en la comunidad, distribuida en instituciones de salud y basada en pares (4). A esto se suman métodos que reemplazan la asistencia a la atención presencial en instituciones, como por ejemplo llamadas telefónicas o mensajes de texto para evitar el estigma y la discriminación.
- *Personas en trabajo sexual o personas en contextos de prostitución*: dos estudios entre mujeres en situación de prostitución en Zimbabwe señalaron la preferencia por la distribución basada en instalaciones y referidas por pares (4). Dentro de las barreras para acceder a las pruebas en esta población se encontraron limitaciones de tiempo, pagos informales y estigma y discriminación atadas a su situación. El soporte social especialmente el de parejas y pares facilitó la realización de las pruebas.
- *Mujeres transgénero*: un estudio describió la preferencia por acceder a los kits en farmacias (39%), recogida en clínicas (27%), distribución comunitaria (18%) y distribución en línea y por correo (14%) (4). Las mujeres transgénero expresaron que estaban en riesgo de violencia debido a la dinámica de género y poder, sin embargo, sintieron que ofrecer kits de autotest a sus parejas fue cada vez más fácil (4).

**Adolescentes**: un estudio desarrollado en Mozambique informó que el 85% de los participantes prefirieron los autotest asistidos a las pruebas estándar del VIH (4). Otro estudio realizado en Singapur entre personas con VIH y personas de alto riesgo que desconocen su estado serológico, informó que la mayoría de los participantes (90%) deseaba acceder a los kits sin receta en las farmacias.

Un informe realizado por la OMS en el que indagaron acerca de preferencias de los adolescentes en cuanto a pruebas diagnósticas de infecciones de transmisión sexual, señala que este grupo de adolescentes de diferentes edades manifiesta su deseo de acceder a las pruebas, pero que considera que debe ser reconocida su disposición a realizarlas para sentirse involucrados en las mismas (10). Dentro de las estrategias dirigidas a superar las barreras se encuentran actividades en su entorno, que sientan cercanías, en las que los asesores los escuchen y los informen y se resuelvan dudas a través de discusiones.

**Mayores de 50 años:** una revisión sistemática identificó que los trabajadores de la salud de algunos contextos consideran que las personas mayores de 50 años no están en riesgo de infectarse, o se sienten incómodos tratando temas de sexualidad con esta población. Estas creencias y actitudes fueron consideradas barreras para ofrecer las pruebas de VIH. Las personas a su vez, se sentían cohibidas para solicitar la prueba, sin embargo, la oferta por parte de trabajadores de la salud fue un facilitador obvio de la realización de autotest (11).

#### *Disposición a pagar*

La disposición a pagar por kits en 14 estudios entre poblaciones clave osciló entre US \$0,5 y US \$42; sin embargo, todos los estudios se realizaron en entornos de ingresos altos (78%) o de ingresos medios-altos (22%).

Los trabajadores de la salud hicieron énfasis en que los kits deben ser de la más alta calidad. Seis estudios entre trabajadores de la salud informaron una baja disposición a pagar (entre US \$0,1 y US \$6,3). Algunos trabajadores de la salud sintieron que se deberían proporcionar a un costo mínimo posible y el gobierno debería ser responsable de la adquisición de los kits y de la regulación de los precios.

#### *6.1.5.4 Costo efectividad*

En un estudio de costo-efectividad se identificó que en población de HSH jóvenes provenientes de Estados Unidos, la tamización cada 3 meses comparado con otras frecuencias más espaciadas, fue más costo-efectivo y mejoraba los desenlaces en salud de este grupo (12).

Una revisión de estudios de costo efectividad de la tamización para VIH en mujeres embarazadas publicada en 2017, confirmó que la tamización es costo efectiva en diferentes momentos de la gestación en países desarrollados y en vías de desarrollo (13). Esto aplica en escenarios de prevalencia de VIH muy baja. Sin embargo, esto debe ir de la mano de la cobertura lo cual es una prioridad a nivel mundial. Este estudio señala la importancia de hacer tamización en población clave para mejorar la razón costo – efectividad de las pruebas.

#### *6.1.5.5 Equidad*

Según el reporte de la TMI VIH en Colombia, hecho por el Ministerio de Salud y Protección Social con los datos de la cohorte 1028, de las 815 gestantes la mayoría se encontraba en el régimen subsidiado con un 71% y aquellas no aseguradas representaron el 0.5%; según la tipificación étnica a pesar de que el grupo indígena evidenció un aumento en los casos

de gestantes con VIH reportadas con respecto al año 2017 (3.2%) el grupo raizal y palenquero representaron el menor número reportado (1.2%); así mismo 23 gestantes pertenecían a la población migrante (información del Sivigila y del sistema de información de la Estrategia). El 56.3% de las gestantes con VIH asistieron a su primer control prenatal en el primer trimestre de la gestación, observándose un incremento de 5.8 puntos porcentuales con referencia al 2017, sin embargo, la edad promedio de inicio del primer control prenatal fue de 14 semanas, es decir, en el segundo trimestre de la gestación (semana 14 a la 27); no se observaron cambios importantes en la captación en el control prenatal ya que 69 mujeres (8.5%) no accedieron a este servicio, aumentando la probabilidad de TMI del VIH a sus hijos e hijas.

En cuanto a las pruebas realizadas para el diagnóstico de VIH, la mayoría correspondió a carga viral ARN (46,0%), seguido de Western Blot (22,0%), en 22% de los casos no se logró identificar el tipo o fecha de la prueba, y el 13% fueron diagnosticadas con prueba ELISA o rápida (de estas gestantes, a 2 se les realizó una prueba de anticuerpos para su diagnóstico durante la gestación actual). Es relevante anotar que en 4 casos, las niñas y niños quedaron sin clasificación frente al VIH pues las personas no pudieron ser ubicadas (14).

La revisión sistemática desarrollada en la Guía de diagnóstico de la OMS 2019, señaló que los autotest parecían facilitar el acceso a las personas que necesitaban la prueba del VIH, especialmente a poblaciones clave que no han sido bien cubiertas por los programas con diagnóstico tradicional, entre las cuales se encuentran los adolescentes, HSH, mujeres trans y mujeres en situación de prostitución (5). Además, según lo encontrado por una revisión sistemática narrativa cuyo objetivo era compilar los métodos para verificar el uso de los autotest y sus resultados, se encontró que el autotest fue preferido especialmente por poblaciones estigmatizadas como las ya mencionadas (15). Al mismo tiempo, es poco probable que se presente coerción por parte de las parejas (especialmente masculinas) de mujeres que deseen realizarse la prueba según una revisión narrativa de estudios cualitativos de autotest (16).

#### *6.1.5.6 Aceptabilidad*

En la revisión sistemática de la OMS se encontró una alta disposición a usar el autotest (67% - 99%) (5). Dentro de los factores asociados a estos porcentajes, se encuentran la facilidad y simplicidad del uso. También se encontró que el autotest ofrecía mayor privacidad y confidencialidad con resultados rápidos. Así mismo, los participantes informaron altos niveles de confianza (> 73%) en los resultados de las pruebas y en la capacidad de interpretar los resultados. De otro lado, algunos participantes expresaron miedo y ansiedad relacionados con los resultados reactivos. Rara vez se informaron daños sociales, violencia o eventos adversos. No se informó ningún suicidio directamente relacionado con los autotest.

En cuanto a los adolescentes, una revisión sistemática tenía como objetivo identificar las estrategias dirigidas especialmente hacia esta población que mejoraran la aceptabilidad de las pruebas de VIH (17). Se encontraron estrategias adaptadas a adolescentes (programas de prevención del VIH en adolescentes que usaron juegos de rol, videos, juegos y actividades de desarrollo de habilidades, ejercicios con pares, programas de manejo de



autoestima, campañas para incrementar el conocimiento del VIH en esta población, cuestionarios interactivos, mensajes de texto, uso de redes sociales para promover el diagnóstico y la prevención, movilizaciones a nivel comunitario, entrevistas periódicas para conocer factores de riesgo para la infección por VIH, uso de incentivos monetarios y de otro tipo), y no encontraron diferencia entre una u otra, aunque al parecer la aceptabilidad mejoró levemente con la inclusión de seguimiento virtual, incentivos y manejo comunitario. Los autores propusieron hacer estudios combinando las estrategias para evaluar su efectividad.

En el grupo de trabajadores de la salud, los estudios de aceptabilidad de las pruebas de autotest reportaron que la gran mayoría acogieron la introducción del autotest (64% -73%) ya que se percibió que brindaba una experiencia de prueba segura y era potencialmente accesible especialmente para las poblaciones de mayor riesgo (18–21). También expresaron preocupaciones sobre el potencial de suicidio y violación de los derechos humanos (violencia por parte de la pareja o coerción); otros trabajadores consideraron inconveniente la falta de asesoría con este tipo de pruebas y la percibieron como una amenaza para sus trabajos (22).

Una revisión sistemática evaluó la aceptabilidad de las pruebas de tamización en adolescentes y adultos hasta los 25 años según el tipo de distribución (23). La aceptación fue mayor en la población que recibió la oferta de la prueba en atención de urgencias (pediátricas y de adultos). Esto sugiere que los adolescentes y adultos jóvenes aceptan la prueba incluso si no se tiene una relación proveedor-paciente. Un resultado similar se encontró en una cohorte de adultos en Tanzania, donde se tuvo una alta aceptabilidad y factibilidad en las pruebas ofrecidas en atención de urgencias (24).

#### *6.1.5.7 Factibilidad*

##### *Métodos de distribución*

En cuanto a los métodos de distribución de los autotest, un estudio desarrollado en Kenia reportó que el 47% de los participantes pensó en las farmacias como un lugar adecuado para acceder a los kits, mientras que en China, el 66% de los participantes prefirió acceder a los kits por medio de máquinas expendedoras y el 42% en las tiendas minoristas. Las personas que realizaron la prueba en casa (autotest, o pruebas a domicilio), provenientes de una cohorte surafricana, señalaron que el estigma fue mínimo. Sin embargo, este abordaje es limitado para adaptar la asesoría a las condiciones de riesgo de cada persona (25).

Un ECA evaluó la efectividad de la distribución de kits de autotest en parejas de gestantes que asisten a control prenatal vs. el estándar de atención (pruebas solicitadas en instituciones y realizadas por personal médico a solicitud de la persona) (26). El autotest fue realizado en 90.8% en las que recibieron las pruebas a través de las gestantes, comparado con 51.7% de los participantes en el grupo estándar de atención.

##### *Normatividad colombiana*

El informe general “Identificando la normatividad relacionada con VIH que propician estigma y discriminación” realizado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo y publicado en junio de 2020, realizó un análisis de la normatividad y las posibles barreras



para actividades relacionadas con el diagnóstico y la atención del VIH en Colombia (27). En este informe se encontraron las siguientes barreras:

- Consentimiento informado: *el Decreto 1543 de 1997 establece como requisito de la realización de una prueba diagnóstica del VIH el consentimiento informado de las personas por escrito luego de la consejería PrEP prueba (art 2, 4, 37). Al introducirse el autotest, dependiendo su forma de distribución, ejemplo si es de venta libre en farmacias y/o si va a hacer distribuido por organizaciones de base comunitaria y/o por medio de hospitales se debe evaluar la modificación de este artículo o la inclusión de una excepción a la norma en cuanto se trate de autotest. Cabe aclarar que aunque el consentimiento en el autotest se considere como tácito, se debe aclarar y especificar este tipo de consentimiento.*
- Asesoría pre-test: esta información será ampliada en la sección de la duración de la asesoría.
- Algoritmo diagnóstico: el informe propone incluir el autotest como prueba diagnóstica de VIH en Colombia con el diseño de algoritmos diagnósticos alternativos.

Es preciso mencionar la Resolución 2338 de junio de 2013 y la Resolución 1314 de 2020 relacionadas con la realización de las pruebas rápidas para VIH (28,29): en la primera se indica que las pruebas rápidas pueden ser realizadas fuera del contexto del laboratorio, por profesionales de la salud en medicina, enfermería y auxiliares de enfermería, debidamente certificados por los laboratorios de salud pública, favoreciendo así, la reducción de la gran brecha al diagnóstico oportuno, especialmente en poblaciones más expuestas a factores de vulnerabilidad frente al VIH. Esto, sumado a la Resolución 1314 de 2020, genera condiciones para la realización de pruebas rápidas en ambientes comunitarios y extramurales.

De otro lado, se encontró que la OMS ha desarrollado la pre-cualificación de pruebas rápidas para el autotest. Dentro de estas pruebas se encuentran las siguientes:

- OraQuick HIV 1/2 SelfTest1. Hisopado oral, a partir de los 12 años de edad) (80). Registro INVIMA vencido, versión PR, no autotest.
- INSTI HIV Self Test. Sangre capilar (81,82).
- Mylan HIV Self Test. Sangre capilar (83).
- SURE CHECK HIV Self-Test. Sangre capilar. Registro vencido (version PR, no autotest) (84).

Las pruebas de carga viral ARN para VIH cuentan con licencias vigentes. No se encontraron licencias vigentes de pruebas diagnósticas de autotest según una revisión actualizada de los registros en el INVIMA a marzo de 2021 (85). En el Anexo 5.9 encuentran los registros sanitarios de las pruebas de VIH y en el anexo 5.10 se encuentra la información del desempeño diagnóstico de las pruebas rápidas con registro vigente. Esta información fue utilizada para el proceso de implementación de la recomendación priorizada.

## Duración corta Vs estándar de la asesoría previa a la prueba de VIH

### 6.1.6 Antecedentes

Según datos de ONUSIDA, durante 2019 en Colombia vivieron 190000 personas mayores de 15 años con VIH (160000 a 240000) y la prevalencia nacional de personas viviendo con VIH fue de 0.5% (0.4% a 0.6%) (1). De acuerdo con el informe de evento del INS para VIH/SIDA, período epidemiológico XIII, con fecha 2020<sup>4</sup>, la proporción de hombres correspondió al 80.6% (2). A pesar de que se ha descrito una disminución de los nuevos casos, Colombia aún se encuentra lejos de la meta de 90/90/90<sup>5</sup> propuesta por ONUSIDA para el 2020 y del 95/95/95 para el 2030, especialmente en cuanto al diagnóstico de las personas viviendo con VIH (en 2019 se estimó que este porcentaje era del 60%) (3). Según esto, la evaluación e introducción de tecnologías y estrategias diagnósticas son de primera importancia a la hora de esta actualización de la GPC 2014. La asesoría ha sido identificada como una barrera en la implementación de las pruebas de VIH (tanto por preferencias de los usuarios, como de los trabajadores de la salud), por lo tanto, es relevante evaluar la efectividad de nuevos abordajes de esta intervención.

### 6.1.7 Recomendaciones

**Recomendación 8:** Se sugiere que se dé una información básica\* previa a la prueba de VIH, que sea ajustada según la población y lugar donde se realice.

**Observaciones:**

\* Información básica:

- a. Conceptos generales sobre VIH/SIDA (definición, mecanismos de transmisión, pronóstico).
  - b. Explicación del tipo de prueba que se va a realizar.
  - c. Rutas de atención.
  - d. Información sobre la importancia de la adherencia.
  - e. Indagar sobre los contextos de vulnerabilidad a diferente nivel (individual, social, programático) que puedan afectar la respuesta de cada persona ante el resultado, y a partir de esto, desarrollar estrategias que puedan transformarlos.
  - f. Preguntar por dudas adicionales y si se comprendió la información suministrada.
- En caso de realización de pruebas para VIH en el contexto de exposición al VIH (ocupacional y no ocupacional), se debe adaptar la información previa a la prueba con elementos diferenciales y remitir a grupos de apoyo para manejo según las condiciones particulares de cada persona.

<sup>4</sup> Datos preliminares para el 2020, consultado el 25 de marzo de 2021.

<sup>5</sup> Que en 2020: el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su diagnóstico respecto al VIH, el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretrovírica continuada y, el 90% de las personas que reciben terapia antirretrovírica tengan supresión viral.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor de la intervención o la comparación de acuerdo a preferencias y valores de la población objeto.

**Certeza de la evidencia:** moderada.

**Justificación:**

La duración de la información previa a la prueba (previamente llamada asesoría) es considerada una barrera para el diagnóstico de VIH. La evidencia revisada reveló una alta variabilidad en la duración y contenido de las asesorías, lo cual dependió del contexto en el que se realizó el estudio. Se encontró moderada certeza de la evidencia que indica que diferente duración de la asesoría pre-test tiene un efecto similar sobre la realización de las pruebas de VIH, por lo tanto, si bien el balance probablemente favorece a las intervenciones de corta duración, esta depende en gran medida del contexto, la población objeto y sus valores y preferencias. Existe variabilidad importante en las preferencias de la duración de la asesoría y los valores están enfocados en el contenido y las pautas de calidad de la asesoría.

El panel consideró que lo importante no es la duración de la actividad, sino el contenido de la misma. Además, concluyó que lo importante es que esta información previa a la prueba puede ser dada de diferentes formas (ver consideraciones para la implementación). En ese sentido, se considera que la duración sea ajustada y se priorice el tipo de información que deba ser suministrada y recopilada a partir de esa actividad, para generar un adecuado enlace con la continuación de la atención de las personas que se realizan la prueba.

**Consideraciones del panel:** La información previa a la prueba deberá ser de buena calidad para la realización de la prueba voluntaria para VIH con enfoque diferencial y de vulnerabilidad y orientada a incluir a las personas en la ruta de atención del VIH.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	A favor del uso de la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Probablemente moderados.
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

### 6.1.8 Identificación de la evidencia

Se incluyó un metanálisis que hace parte de la revisión sistemática de la literatura de la GPC de servicios diagnósticos para VIH de la OMS 2019 y que evaluó la efectividad de diferentes tiempos de duración de la asesoría pre-prueba.

Además de estas mismas fuentes de información, para realizar el análisis de los criterios del marco de la evidencia a la decisión (EtD), se incluyó la siguiente evidencia. Para el análisis de uso de recursos: un análisis de impacto presupuestal realizado en Colombia (6), el informe del panorama tecnológico y de mercado de los autotest descrito por la OMS en el 2018 (7), un modelo matemático de 2015 basado en datos de Zimbabwe (8) y un modelo matemático basado en datos de Malawi (9); para el análisis de valoraciones y preferencias: una revisión de la OMS (5); para el análisis de costo-efectividad: un estudio de costo-efectividad (12) y una revisión de estudios de costo-efectividad de la tamización para VIH en mujeres embarazadas (13); para el análisis de equidad se incluyó el reporte de la TMI VIH en Colombia, hecho por el Ministerio de Salud y Protección Social con los datos de la cohorte 2018 (14), una revisión sistemática narrativa (15) y una revisión narrativa de estudios cualitativos de autotest (16); para el análisis de aceptabilidad se incluyó una RSL en adolescentes (17), estudios en trabajadores de la salud (18–22), una RSL en adolescentes y adultos hasta los 25 años (23) y una cohorte de adultos en Tanzania (24); en relación con el análisis de factibilidad se incluyó un estudio desarrollado en Kenia (25), un ECA en parejas de gestantes que asisten a control prenatal (26), el informe general “Identificando la normatividad relacionada con VIH que propician estigma y discriminación” realizado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo y publicado en junio de 2020 (27) y se incluyó la Resolución 2338 de junio de 2013 y la Resolución 1314 de 2020 relacionadas con la realización de las pruebas rápidas para VIH (28,29).

### 6.1.9 Síntesis de la evidencia

El metanálisis que evaluó la efectividad de diferentes tiempos de duración de la asesoría pre-prueba incluyó tres ECA desarrollados en Estados Unidos, los cuales incluyeron pacientes que fueron asignados a asesorías pre-prueba cortas versus el tiempo convencional definido en cada contexto y midieron la efectividad de la asesoría en términos de realización de pruebas de VIH (86–88). Se encontró un RR de 1.05 (IC95% 0.99; 1.11) que no indicó diferencias entre duración corta versus duración acostumbrada para aumentar la realización de las pruebas de VIH. Las características y los resultados específicos de cada uno de los estudios incluidos se presentan en la tabla 3 (ver perfil de evidencia GRADE Duración de la asesoría preprueba).

#### *Certeza en la evidencia*

La certeza en la evidencia fue moderada, debido a riesgo de sesgo serio en los estudios incluidos por la ausencia de cegamiento de los participantes. Se encontró alto riesgo de sesgo serio en el conjunto de la evidencia (sesgo de selección, sesgo de realización dado por ausencia de cegamiento de los participantes y el personal, lo cual pudo influir en el

contenido de la asesoría y por lo tanto en la realización de la prueba y sesgo de informe dado por notificación selectiva de la información en uno de los estudios).

El metanálisis incluyó tres ECA, se encontró certeza moderada de que la duración de la asesoría pretest tiene un efecto similar sobre la realización de las pruebas de VIH.

**Tabla 3. Estudios que evaluaron la duración de la asesoría pretest**

Referencia	País	Tipo de estudio	n	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces	Resultado	Conclusiones	Riesgo de sesgos
Cohan, 2009	Estados Unidos	ECA	278	Mujeres gestantes. Baja adherencia a CPN en EU (60% - 2008). Edad media 26 (17 - 38 años)	Asesoría pretest abreviada en CPN. Duración: 30 segundos. Libreto de dos oraciones ("Las siguientes pruebas se realizan en embarazadas - listado-. Vamos a realizar estas pruebas salvo que usted se rehúse. Tiene alguna pregunta?").	Asesoría pretest estándar en CPN y toma del consentimiento. Duración: 2 - 5 minutos. Definición de VIH, mecanismos de transmisión y prevención, interpretación de resultados y beneficio de las pruebas.	Realización de pruebas de VIH.	133/144 (99%) Vs. 139/144 (97%)	La duración de la asesoría pretest no genera diferencias en la proporción de realización de la prueba de VIH.	Alto riesgo (ausencia de cegamiento)
Edelman, 2013	Estados Unidos	ECA	30	Usuarios de drogas inyectables. Edad media 31.5 (DE 10.5 años)	Brief sexual risk management (una sesión pretest individual de 10 minutos de duración con información VIH/SIDA)	Enhanced sexual risk management (20 minutos)	Realización de pruebas de VIH (ELISA)	14/15 (93%) Vs. 12/15 (80%)	La duración de la asesoría pretest no genera diferencias en la proporción de realización de la prueba de VIH.	Bajo riesgo

Referencia	País	Tipo de estudio	n	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces	Resultado	Conclusiones	Riesgo de sesgos
Merchant, 2015	Estados Unidos	ECA	957	Usuarios de drogas. Edad 18 - 64 años.	Cuestionario, entrevista motivacional en el contexto de atención a usuarios de drogas. Duración de la entrevista: 23 minutos (RIC 15 - 31). Información sobre conductas de riesgo para VIH y la importancia de realizar la prueba)	Realización de cuestionario y oferta de la prueba sin intervención comportamental. Rango 30 - 90 minutos.	Realización de pruebas (OraQuick)	176/475 (37%) Vs. 205/465 (44%)	La realización de la asesoría pretest no genera diferencias en la proporción de realización de la prueba de VIH.	Bajo riesgo

**Abreviaturas:** CPN: control prenatal; DE: desviación estándar; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RIC: rango intercuartílico.

## 6.1.10 Evidencia para el marco de decisión

### 6.1.10.1 Balance riesgo-beneficio

#### Beneficios

No se encontraron diferencias en cuanto al desenlace de realización de las pruebas de VIH dependiendo del tipo de asesoría que precedió la toma de la prueba (ver características de las intervenciones en el anexo 1). El umbral definido por los expertos fue de 50 pacientes más por cada 1000 personas que se realizarían la prueba, los efectos absolutos del metanálisis señalan un rango de 5 pacientes menos a 57 pacientes más por cada 1000 que se realizarían la prueba si la consejería es de menor duración. Por esto, se considera que los resultados no son significativos.

La duración de las pruebas en los tres estudios fue muy variable y esto puede afectar la valoración de la magnitud del efecto: consejería de corta duración (el tiempo de la asesoría varía según los escenarios en los cuales se realizaron los estudios, el rango de las intervenciones varió de 30 segundos, 10 minutos a 23 minutos, este último con rango de 15 – 31 minutos). La consejería de duración acostumbrada (típica) según el contexto de implementación varió en un rango de 2 - 90 minutos.

Si bien no se encontraron diferencias en el balance de los efectos a favor de la intervención, este depende en gran medida del contexto, la población objeto y sus valores y preferencias, lo cual va a guiar la elección de la prueba.

#### Riesgos

No se encontró evidencia.

### 6.1.10.2 Recursos (costos) requeridos

No se encontró evidencia.

### 6.1.10.3 Valores y preferencias

No se encontró evidencia específica relacionada con este dominio.

### 6.1.10.4 Costo efectividad

No se encontró evidencia.

### 6.1.10.5 Equidad

No se encontró evidencia.

### 6.1.10.6 Aceptabilidad

No se encontró evidencia más allá de lo reportado en los estudios incluidos en la evaluación de la efectividad y seguridad de la duración corta versus estándar.

### 6.1.10.7 Factibilidad

Los estudios incluidos en la revisión sistemática señalan que el cambio en la duración y contenido de las asesorías era factible en los escenarios en los cuales se implementó la intervención (87–89).



## Normatividad

En el contexto colombiano, se identifica normatividad que ha establecido hitos en la implementación de la asesoría para la prueba de VIH. El Código Penal Colombiano, Decreto 1543 de 1997, establece la asesoría pretest como requisito para realizar cualquier tipo de prueba de VIH. La resolución 3442 de 2006 “Por la cual se adoptan las Guías de Práctica Clínica basadas en evidencia para la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con VIH y Enfermedad Renal Crónica y las recomendaciones de los Modelos de Gestión Programática en VIH y de Prevención y Control de la Enfermedad Renal Crónica”, define la duración de la asesoría de 30 a 45 minutos, y puede ser llevada a cabo por personas que se encuentren capacitadas para ello. La GPC de VIH publicada en 2014 menciona la Resolución pero no hace mención a cambios en la duración de la asesoría.

El informe general “Identificando la normatividad relacionada con VIH que propician estigma y discriminación” realizado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo en junio de 2020, realizó un análisis de la normatividad y las posibles barreras para actividades relacionadas con el diagnóstico y la atención del VIH en Colombia, en el cual encontró que la asesoría podría constituirse como una barrera de acceso a los pacientes por dos razones: la duración de la asesoría y la falta de la capacidad institucional para dar cumplimiento con el requisito de capacitación en las personas que realizan las pruebas de VIH (PNUD, 2020). Al respecto señalan que, al tiempo de asesoría se suma el tiempo para ser atendido. Por lo tanto, considera relevante pensar en escenarios en los que el paciente ya se ha realizado la prueba o lo hace de forma rutinaria, los cuales son casos que deben replantear la necesidad de realizar una asesoría de esa duración y contenido según lo definido en la siguiente sección.

De otro lado, señalan que al introducirse el autotest, se debe modificar la norma (Decreto 1543 de 1997) y se deben contemplar otras formas de recibir las asesorías, bien sea de manera virtual, a través de un folleto o una aplicación.

## Características de una asesoría de calidad

En 2011, el Ministerio de Salud colombiano (en ese momento Ministerio de Protección Social) en asocio con el Fondo de Poblaciones de las Naciones Unidas UNFPA, definieron las pautas para la realización de la asesoría y prueba voluntaria para VIH con enfoque diferencial y de vulnerabilidad (90). Según este documento, existen cuatro objetivos de la asesoría, los cuales se relacionan con la información que idealmente debe contener esta actividad; estos objetivos son:

- Promover prácticas de autocuidado para la salud sexual y reproductiva
- Prevenir Infecciones de Transmisión Sexual y otros eventos que puedan afectar el disfrute de la sexualidad y la reproducción
- Permitir al/la consultante la toma de decisiones informadas para autorizar o no los procedimientos dirigidos al diagnóstico, al tratamiento o a la prevención de la enfermedad.
- Impulsar el ejercicio de sus derechos sexuales y reproductivos.

Adicionalmente, se indica que la asesoría requiere el contacto directo entre paciente y asesor, por medio de un diálogo que proporcionará los criterios para identificar las necesidades de información requeridas en cada caso. Los principios básicos que deben orientar la asesoría son:

- La atención integral basada en derechos.
- La confidencialidad.
- La protección de la intimidad del paciente.
- El consentimiento informado.
- La coherencia.

Según el documento, la asesoría previa a la prueba voluntaria de VIH debe incluir la explicación de la prueba que se realizará, así como de las implicaciones personales de conocer el resultado e indagar sobre los contextos de vulnerabilidad a diferente nivel (individual, social, programático) que puedan afectar la respuesta de cada paciente ante el resultado, y a partir de esto, desarrollar estrategias que puedan transformarlos. Además, se debe proporcionar información básica sobre VIH/SIDA, aclarar conceptos y explicar líneas de atención. En caso de realización de pruebas para VIH en el contexto de exposición al VIH (ocupacional y no ocupacional), se debe adaptar la asesoría y remitir a grupos de apoyo para manejo según las condiciones particulares de cada paciente. Así mismo, es importante preguntar por dudas adicionales y si se comprendió la información suministrada.

### **Sub-pregunta 3.2**

¿Se deben usar las pruebas de inmunoensayo o la carga viral versus el western blot o la carga viral para el diagnóstico oportuno de la infección por VIH en adultos y gestantes?

#### **6.1.11 Antecedentes**

El GDG consideró relevante actualizar esta subpregunta con el fin de evaluar la evidencia relacionada con la utilización de pruebas diagnósticas para la identificación de las personas viviendo con VIH. En el algoritmo diagnóstico de la infección por VIH se tienen en cuenta tres tipos de pruebas. A continuación se describen las pruebas para contextualizar la selección de esta pregunta:

- Pruebas serológicas: son ensayos que detectan la presencia de anticuerpos en muestras de diferente tipo (suero, plasma, sangre total o capilar y fluidos orales). Estas pruebas incluyen los tipos de pruebas incluidas como primera y segunda prueba en el algoritmo diagnóstico que se presentará más adelante. A continuación se describen brevemente cada una de ellas:
  - Pruebas de inmunoensayo: de acuerdo con la última GPC de servicios diagnósticos de la OMS, estas pruebas incluyen métodos que detecten una sustancia o antígeno viral por medio de la reacción con un anticuerpo. Estas pruebas utilizan técnicas como lo son la quimioluminiscencia o el ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) (5).
  - Pruebas rápidas: se trata de pruebas que utilizan técnicas de inmunocromatografía o inmunofiltración para la detección de anticuerpos y/o antígeno p24. Su facilidad de uso y la ausencia de entrenamiento especial para realizarlas, hace posible que sean implementadas en contextos institucionales y extramurales como los comunitarios como es descrito en la Resolución 1314 de 2021 (5).
  - Reacción en cadena de la polimerasa: este método amplifica los ácidos nucleicos virales (ADN o ARN) para realizar un diagnóstico de la replicación activa del VIH. El resultado puede ser cualitativo e indicar su positividad o negatividad, o puede ser cuantitativo, en cuyo caso el reporte se da en términos de número de copias virales. Las pruebas cuantitativas también son utilizadas en el seguimiento de la efectividad de la TAR (89).
  - Western blot: se trata de una prueba que identifica los anticuerpos relacionados con diferentes proteínas virales (core y de envoltura). Los anticuerpos específicos del suero del paciente se unen al antígeno, produciendo una coloración en las bandas con lo cual se identifican visualmente las mismas y así mismo son reportadas en el resultado. La positividad estará definida por el número de bandas presentes, definidas por el fabricante. De forma general, se considera un resultado positivo si al menos son identificadas una banda del core y una de envoltura (89).

Los expertos clínicos manifestaron inquietudes relacionadas con el uso de western blot, principalmente relacionadas con las barreras para lograr su realización y acceder al resultado de manera oportuna, dado que está asociado a mayores costos y esta tecnología no está disponible en todo el territorio nacional. Durante la evaluación del texto completo de los estudios seleccionados, se constató que, si bien existen muchos artículos de pruebas diagnósticas de VIH en adultos, existe una gran variabilidad en las prácticas (tipo de muestra, tipo de prueba, intervalo entre pruebas, algoritmos), lo cual dificulta la aplicación de los resultados en diferentes contextos. Como se señaló en la pregunta anterior, la evidencia identificada en la gran mayoría de artículos de pruebas diagnósticas de VIH responde a necesidades locales, por lo tanto, se evalúan vías diagnósticas completas, cuya comparación y extrapolación resultan limitadas. De otro lado, se consideró que el énfasis

debería darse a los estudios que hicieran parte de la actualización de la evidencia que soporta el algoritmo desarrollado en la GPC de 2014 (90). Por lo anterior, aquí se presenta un estudio que aportó evidencia actualizada al conjunto de información ya descrito en la guía anterior.

De acuerdo con la última guía de práctica clínica para servicios de diagnóstico en VIH desarrollada por la OMS, el diagnóstico eficiente y efectivo de la infección permite que las personas accedan a servicios de salud acordes con sus resultados ya sean positivos (TAR, seguimiento), o negativos (PrEP, circuncisión voluntaria, planificación familiar, diagnóstico y tratamiento para infecciones de transmisión sexual) (75). Por lo tanto, las nuevas recomendaciones van encaminadas a continuar el uso de pruebas rápidas (dentro de las que se encuentra el autotest) como estrategias de captación efectivas, con desempeño diagnóstico demostrado en diferentes escenarios, y de no recomendar el uso de western blot e inmunoensayo en línea como parte de los algoritmos y estrategias de diagnóstico en los países (75).

### *Diagnóstico de VIH en gestante*

Frente al diagnóstico en población gestante, existe evidencia aportada por el Ministerio de Salud y Protección Social la cual está basada en el Sistema de información de la Estrategia para la Eliminación de la Transmisión Materno Infantil (TMI) del VIH, la cual realiza un seguimiento nominal de los casos de mujeres gestantes reportadas con resultados positivos para infección por VIH con el fin de determinar la efectividad de los programas de prevención y atención integrados contemplados en la estrategia de prevención de la transmisión materno infantil del VIH. Según informe del Ministerio de Salud y de Protección Social, *esta cohorte se establece una vez han nacido todos los hijos e hijas de gestantes diagnosticadas con infección por VIH en el año de reporte*. Se espera un máximo de dieciocho meses desde el nacimiento del último niño o niña expuesto hasta que se haya realizados las pruebas diagnósticas para determinar si se trata o no de un caso de transmisión del VIH.

El reporte utilizado para el presente documento incluyó los datos con fecha de corte del 08/02/2021. El análisis de la información incluyó la ventana temporal de 2014 a 2021, estableciendo como límite inferior el año 2014 teniendo en cuenta el cambio del algoritmo diagnóstico de VIH de acuerdo a la GPC publicada en el 2014.

A continuación se presentan resultados sobre el diagnóstico de tres grupos de gestantes quienes requirieron la realización de Western Blot para confirmar el diagnóstico dado la incertidumbre frente al resultado de las pruebas realizadas. En la tabla 4 se presentan los datos por cada año.

- Gestantes con diagnóstico de VIH durante la gestación actual, quienes tuvieron carga viral cuyo resultado osciló entre 25 copias/ml y 4970 copias/ml, por lo cual se hizo necesario la realización de un Western Blot para confirmar el diagnóstico de VIH: 382 pacientes.
- Gestantes con diagnóstico de VIH durante la gestación actual, quienes tuvieron carga viral indetectable, por lo cual se hizo necesario la realización de Western Blot para confirmar el diagnóstico de VIH: 46 pacientes.

- Gestantes con diagnóstico de VIH, quienes tuvieron una prueba de carga viral con resultado entre los rangos de 13 copias/ml a 4484 copia/ml, por lo cual fue necesario realizar prueba de Western Blot para confirmar el diagnóstico de VIH: 60 pacientes. El diagnóstico fue realizado posterior al parto, teniendo un intervalo de tiempo en la realización de la prueba de Western Blot de 1 día después del parto a 441 días después del parto. De estos 60 casos solo se tuvo un niño con diagnóstico de VIH, cuya madre tuvo diagnóstico el día del parto, reporte tardío del Western Blot (55 días después del parto) y sin TAR. El niño recibió las intervenciones de prevención de la TMI del VIH, pero una carga viral realizada a los 70 días de vida (422699 copias/ml) confirmó el diagnóstico de VIH por vía materno infantil (TMI).

**Tabla 4. Gestantes con diagnóstico de VIH 2014 – 2020**

Año	Con carga viral entre 25 copias/ml y 4970 copias/ml	Con carga viral indetectable	Con carga viral detectable pero menor a 5000 copias
2014	21	2	1
2015	29	3	5
2016	41	8	10
2017	76	9	17
2018	87	9	12
2019	74	8	8
2020	54	7	7
Total	382	46	60

\*Fuente: Elaborado a partir de Ministerio de Salud y Protección Social, sistema de información de la Estrategia para la Eliminación de TMI del VIH.

### 6.1.12 Recomendaciones



#### **Recomendación 9:**

Se recomienda el uso de las pruebas rápidas (prueba rápida de tercera o cuarta generación o inmunoensayo (ELISA o quimioluminiscencia) o prueba molecular rápida<sup>6</sup> para la tamización de la población como parte del algoritmo diagnóstico (Ver Figura 1. Algoritmo diagnóstico en mayores de 18 meses y Figura 2. Algoritmo diagnóstico en mujeres gestantes).

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

**Justificación:**

<sup>6</sup> La inclusión de estas pruebas moleculares está en proceso de análisis y revisión, luego de verificación con Ministerio de Salud y Protección Social.

El uso de pruebas rápidas para el diagnóstico de la infección por VIH ya había sido recomendado en la GPC de 2014, sin embargo, el GDG consideró importante actualizar la evidencia disponible y fue encontrado el estudio que es descrito más adelante. Como fue mencionado previamente, las pruebas rápidas cuentan con características que permiten su uso en ambientes institucionales y extramurales (menor costo cuando se compara con otras pruebas serológicas realizadas en laboratorio, no requieren personal entrenado para su realización o lectura, el reporte está disponible el mismo día de la consulta y no se requieren equipos especializados entre otros), lo cual mejora el acceso al diagnóstico y puede impactar en la continuación de la atención de acuerdo al resultados de las pruebas.

La certeza en la evidencia para los resultados de verdaderos positivos y falsos negativos fue muy baja. Se incluyó un estudio de cohorte prospectiva que será descrito en detalle en la sección 6.1.14, el cual evaluó el desempeño diagnóstico de pruebas rápidas de Antígeno/Anticuerpo (cuarta generación) comparado con la PCR ARN para el diagnóstico de la infección aguda de VIH en mayores a 12 años (91). A pesar de tener un bajo riesgo de sesgo con la herramienta QUADAS 2, se encontró que los resultados de este estudio presentan una imprecisión muy seria debido a la sensibilidad y límite inferior del IC menores a 80% (sensibilidad intermedia), además de evidencia indirecta pues el estudio se trata de diagnóstico de infección aguda. En cuanto a la especificidad de la prueba rápida, la evaluación con los criterios GRADE revela una certeza en la evidencia moderada. Se tienen efectos netos en la población general los cuales indican que hay mayor beneficio en el uso de la prueba rápida cuando se compara con la reacción en cadena de la polimerasa de ARN y de probable beneficio neto en subgrupos con prevalencias mayores a 29%.

Las consecuencias del beneficio de un diagnóstico temprano son mayores y críticas frente a no diagnosticar. Es preciso evaluar la utilidad de estas pruebas para infecciones agudas y en poblaciones con prevalencias muy altas como la encontrada en el modelamiento (29% para mujeres trans en Bogotá).

Se encontró una inconsistencia de los valores de la sensibilidad de la prueba rápida comparados con lo identificado en Colombia, donde los expertos manifiestan que se tiene una sensibilidad alta con pruebas rápidas de cuarta generación; esto probablemente esté en relación con el objetivo del estudio de diagnosticar infecciones agudas. A pesar de los resultados del estudio, se considera que las pruebas rápidas de cuarta generación son útiles en el algoritmo diagnóstico de la infección por VIH y por lo tanto se recomiendan como una prueba que puede usarse en el contexto de un patrón combinado de pruebas para llegar al diagnóstico.

#### **Consideraciones del panel:**

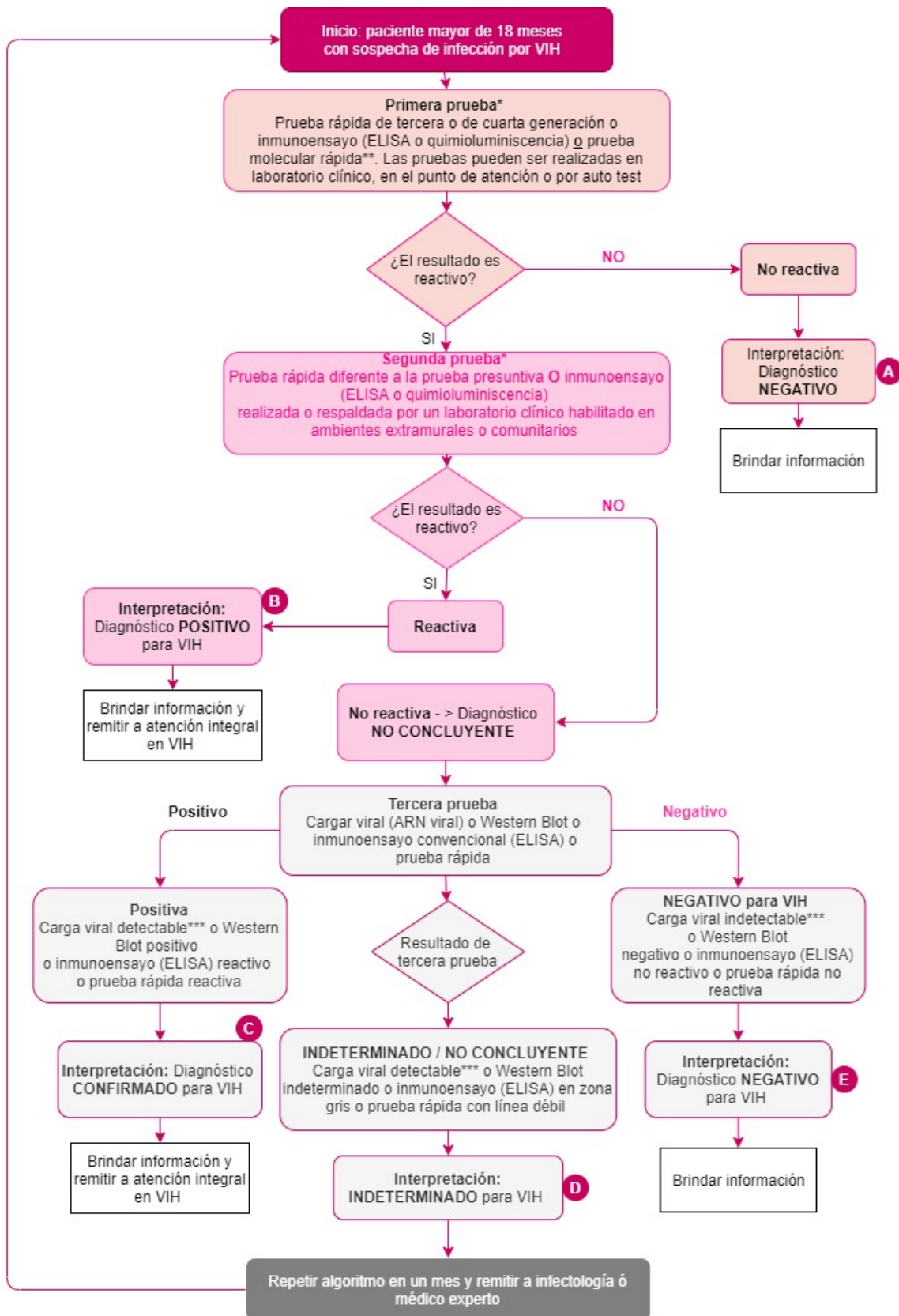
- Si bien la pregunta clínica por el límite de carga viral que debería usarse para realizar el diagnóstico de VIH no fue priorizada, el grupo de expertos asistente al panel estuvo de acuerdo en considerar que definir un punto de corte se constituye en una limitación para la realización del diagnóstico, y que dada su experiencia, cargas virales <5000 copias no excluyen necesariamente el

diagnóstico. Por lo tanto, en el algoritmo se considerará positiva cualquier prueba cuyo resultado esté por encima del límite de detectabilidad de la prueba utilizada.

- Se sugiere que las dos pruebas iniciales sean realizadas el mismo día de la consulta. Esta consideración permitirá disminuir demoras en el diagnóstico tanto de subgrupos específicos (como adolescentes) como de la población en general.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	A favor del uso de la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Moderados.
Valores y preferencias	A favor del uso de la intervención.
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención.
Equidad	Probablemente incrementa la equidad.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Sí.

**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico mayores de 18 meses





### Observaciones del algoritmo diagnóstico

\* Las pruebas rápidas pueden ser usadas como primera, segunda y tercera prueba (en caso de resultados indeterminados), de acuerdo a la disponibilidad de pruebas de tercera o cuarta generación, sin embargo, se propone que estas pruebas rápidas sean de cuarta generación en la medida de lo posible y que la primera prueba tenga una sensibilidad superior al 99.5% y la segunda prueba una especificidad mayor al 99%. Además, la segunda prueba debe ser de una plataforma diferente a la de la primera prueba. No debe retrasarse el inicio del protocolo de prevención de la TMI VIH.

\*\* Prueba molecular rápida es aquella prueba de detección de ARN o ADN que se realiza en el punto de cuidado y cuyos resultados están disponibles en el mismo día de la consulta y generalmente sus resultados son cualitativos. La ventaja respecto a las pruebas cuantitativas, está relacionada con la factibilidad en su implementación por no necesitar de una infraestructura o personal especializados y por lo tanto la disminución en el uso de recursos<sup>7</sup>.

\*\*\* **Se considerará positiva cualquier prueba cuyo resultado esté por encima del límite de detectabilidad de la prueba utilizada.** Dentro de la evidencia evaluada incluyendo los datos del Ministerio de Salud, no se encontró información que indique que las cargas virales inferiores al valor de 5000 copias no excluyen el diagnóstico. En caso de pruebas con resultados discordantes, el algoritmo es la guía para continuar el diagnóstico.

**Tabla 5. Interpretación de resultados del algoritmo diagnóstico en mayores de 18 meses**

Escenario	Primera prueba <sup>1</sup>	Segunda prueba <sup>2</sup>	Tercera prueba <sup>3</sup>	Resultado final para VIH	Intervención
A	Resultado no reactivo	-	-	Negativo	Brindar información
B	Resultado reactivo	Resultado reactivo	-	Positivo	Brindar información. Remitir a atención integral en VIH. Notificar al Sivigila.
C	Resultado reactivo	Resultado no reactivo	Positiva	Positivo	Brindar información. Remitir a atención integral en VIH. Notificar al Sivigila.
D	Resultado reactivo	Resultado no reactivo	Indeterminado / No concluyente	Indeterminado	Repetir algoritmo en un mes y remitir a infectología o médico experto.
E	Resultado reactivo	Resultado no reactivo	Negativa	Negativo	Brindar información.

<sup>7</sup> La inclusión de estas pruebas moleculares está en proceso de análisis y revisión, luego de verificación con Ministerio de Salud y Protección Social.

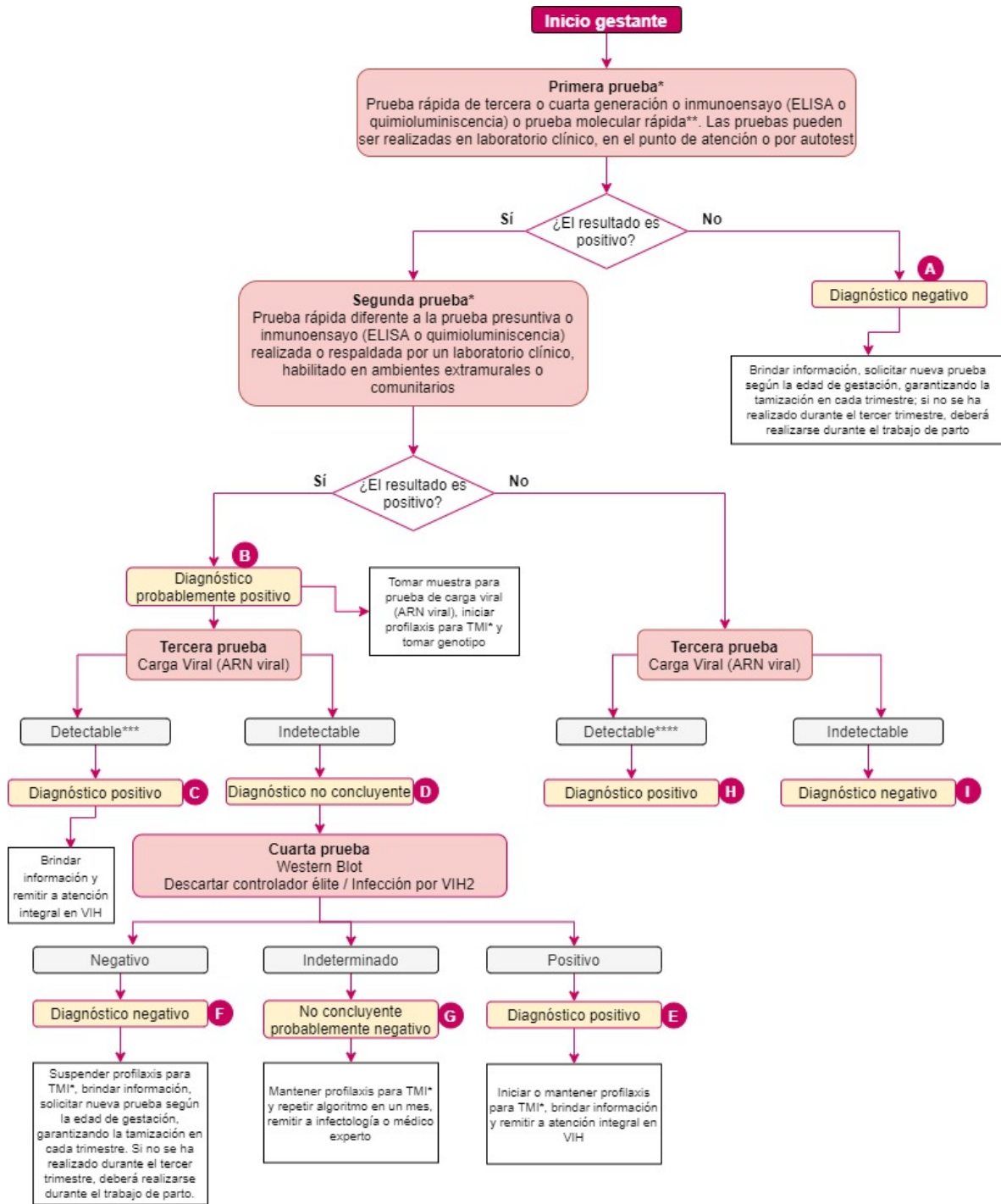
<sup>1</sup>**Primera prueba:** prueba rápida de tercera o de cuarta generación o inmunoensayo (ELISA o quimioluminiscencia) o prueba molecular rápida. Las pruebas pueden ser realizadas en laboratorio clínico, en ambientes extramurales o comunitarios o por autotest.

<sup>2</sup>**Segunda prueba:** prueba rápida diferente a la prueba presuntiva o inmunoensayo (ELISA o quimioluminiscencia) realizada o respaldada por un laboratorio clínico habilitado, en ambientes extramurales o comunitarios.

<sup>3</sup>**Tercera prueba:** carga viral de VIH-1 (ARN viral cuantitativo) o Western Blot o inmunoensayo convencional (ELISA) o prueba rápida.

Fuente: elaboración propia.

**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico mujeres gestantes



### Observaciones del algoritmo diagnóstico de gestantes

\* De acuerdo a la disponibilidad de pruebas de tercera o cuarta generación, sin embargo, se propone que estas pruebas rápidas sean de cuarta generación en la medida de lo posible y que la primera prueba tenga una sensibilidad superior al 99.5% y la segunda prueba una especificidad mayor al 99%. Además, la segunda prueba debe ser de una plataforma diferente a la de la primera prueba. No debe retrasarse el inicio del protocolo de prevención de la TMI VIH.

\*\* Prueba molecular rápida es aquella prueba de detección de ARN o ADN que se realiza en el punto de cuidado y cuyos resultados están disponibles en el mismo día de la consulta y generalmente sus resultados son cualitativos. La ventaja respecto a las pruebas cuantitativas está relacionada con la factibilidad en su implementación por no necesitar de una infraestructura o personal especializados y por lo tanto la disminución en el uso de recursos<sup>8</sup>.

\*\*\* Se considerará positiva cualquier prueba cuyo resultado esté por encima del límite de detectabilidad de la prueba utilizada. Dentro de la evidencia evaluada incluyendo los datos del Ministerio de Salud, no se encontró información que indique que las cargas virales inferiores al valor de 5000 copias no excluyen el diagnóstico. En caso de pruebas con resultados discordantes, el algoritmo es la guía para continuar el diagnóstico. En mujeres gestantes tan pronto se tengan dos pruebas de anticuerpos positivas se tomará muestra para carga viral y genotipo y se iniciará la TAR. En ningún momento se debe retardar el inicio de la TAR en la gestante por no disponibilidad de la toma de genotipo (**ver Recomendación 23 de seguimiento**).

Nota: No hacer genotipo si se inicia terapia antirretroviral con inhibidores de integrasa.

**Tabla 6. Interpretación de resultados del algoritmo diagnóstico en mujeres gestantes**

Escenario	Primera prueba <sup>1</sup>	Segunda prueba <sup>2</sup>	Carga viral <sup>3</sup>	Western blot <sup>4</sup>	Resultado final para VIH	Intervención
A	Negativa	-	-	-	Negativo	Brindar información, solicitar nueva prueba según la edad de gestación, garantizando la tamización en cada trimestre. Si no se ha realizado durante el tercer trimestre, deberá realizarse durante el trabajo de parto
B	Positiva	Positiva	-	-	Probablemente Positivo	Tomar muestra inmediatamente para carga viral y genotipo. Remitir a atención integral de VIH. Iniciar profilaxis para TMI de inmediato. En ningún momento se debe retardar el inicio de la TAR en la gestante. Explicar a la paciente los riesgos y beneficios, baja probabilidad de falsos positivos.
C	Positiva	Positiva	Detectable	-	Positivo	Notificar el caso al Sivigila. Mantener o iniciar profilaxis para TMI. Mantener en atención integral para VIH.
D	Positiva	Positiva	Indetectable	-	No concluyente	Solicitar Western Blot para descartar que sea una paciente controladora élite o con infección por VIH-2. Mantener o iniciar profilaxis para TMI. Mantener en atención integral para VIH.
E	Positiva	Positiva	Indetectable	Positivo	Positivo	Mantener o iniciar protocolo de profilaxis para TMI. Notificar el caso al Sivigila. Mantener en atención integral para VIH.

<sup>8</sup> La inclusión de estas pruebas moleculares está en proceso de análisis y revisión, luego de verificación con Ministerio de Salud y Protección Social

Escenario	Primera prueba <sup>1</sup>	Segunda prueba <sup>2</sup>	Carga viral <sup>3</sup>	Western blot <sup>4</sup>	Resultado final para VIH	Intervención
						Asegurar que haya tomado muestra para genotipo.
F	Positiva	Positiva	Indetectable	Negativo	Negativo	Brindar información, solicitar nueva prueba según la edad de gestación, garantizando la tamización en cada trimestre. Si no se ha realizado durante el tercer trimestre, deberá realizarse durante el trabajo de parto.
G	Positiva	Positiva	Indetectable	Indeterminado	No concluyente, probablemente negativo	Repetir el algoritmo después del parto. Remitir a especialista para evaluación. Mantener o iniciar profilaxis para TMI hasta evaluación por especialista.
H	Positiva	Negativa	Detectable	-	Positivo	Mantener o iniciar profilaxis para TMI. Notificar el caso al Sivigila. Mantener en atención integral para VIH. Asegurar que haya tomado muestra para genotipo.
I	Positiva	Negativa	Indetectable		Negativo	Brindar información. Solicitar nueva prueba según la edad de gestación, garantizando la tamización en cada trimestre. Si no se ha realizado durante el tercer trimestre, deberá realizarse durante el trabajo de parto

**Abreviaturas:** TMI: transmisión materno infantil.

<sup>1</sup>**Primera prueba:** prueba rápida de tercera o de cuarta generación o inmunoensayo (ELISA o quimioluminiscencia) o prueba molecular rápida. Las pruebas pueden ser realizadas en laboratorio clínico, en ambientes extramurales o comunitarios o por autotest.

<sup>2</sup>**Segunda prueba:** prueba rápida diferente a la prueba presuntiva o inmunoensayo (ELISA o quimioluminiscencia) realizada o respaldada por un laboratorio clínico habilitado, en ambientes extramurales o comunitarios.

<sup>3</sup>**Tercera prueba:** carga viral de VIH-1 (ARN viral cuantitativo).

<sup>4</sup>**Cuarta prueba:** Western Blot

Fuente: elaboración propia.

### 6.1.13 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el anexo 5. Para responder a esta pregunta clínica se incluyó un estudio de cohortes (91).

Para analizar los criterios del marco de la evidencia a la decisión se incluyó además un estudio desarrollado en 249 personas viviendo con VIH provenientes de Bogotá Colombia (92), una revisión de alcance desarrollada por la OMS para identificar prácticas habituales relacionadas con el uso de pruebas diagnósticas de VIH (93); un ECA que evaluó la aceptabilidad y factibilidad de la prueba ELISA (94); una revisión sistemática narrativa que evaluó los errores ligados a la los diagnósticos erróneos con pruebas de VIH (95).

### 6.1.14 Síntesis de la evidencia

Una cohorte prospectiva seguida en cinco programas comunitarios de varias ciudades en Estados Unidos evaluó el desempeño diagnóstico de pruebas rápidas de Antígeno/Anticuerpo (cuarta generación) comparado con la PCR ARN para el diagnóstico de la infección aguda de VIH en mayores a 12 años (91). Incluyeron a 168 participantes en su mayoría hombres (75%), mujeres cisgénero (23.6%) y mujeres u hombres transgénero (0.2%). Los menores de 25 años correspondieron al 27% de la población, el rango etario con más participantes fue el de 25 a 34 años con un 39.4% y los de 35 a 44 y mayores de 45 años correspondieron al 18% y 13.9% respectivamente. La mayoría de los participantes referían preferencias por tener relaciones sexuales con hombres (69% de los participantes hombres y 75% de las mujeres), la participación de usuarios de drogas inyectables fue baja (9%).

#### *Exactitud diagnóstica*

- La sensibilidad de la prueba rápida de antígeno/anticuerpo comparada con la PCR ARN fue evaluada por el estudio de Peters et al, y fue calculada en 0.79 (IC95% 0.72; 0.85). El valor de la sensibilidad, así como el límite inferior del intervalo de confianza son inferiores a 80%, lo cual se considera una sensibilidad intermedia.
- La especificidad de la prueba rápida de antígeno/anticuerpo comparada con la PCR ARN fue evaluada por el estudio de Peters et al, y fue calculada en 0.97 (IC95% 0.94; 0.99). El valor de la especificidad, así como el límite inferior del intervalo de confianza son superiores a 80%, lo cual se considera una especificidad alta.

#### *Certeza en la evidencia de la exactitud diagnóstica*

- La certeza en la evidencia de la sensibilidad de la comparación de la prueba rápida de cuarta generación vs. PCR ARN fue muy baja dado que se consideró evidencia indirecta (la prueba fue utilizada para la identificación de infección aguda, lo cual afecta el desempeño diagnóstico en los casos de infección crónica) e imprecisión muy seria. Según el cálculo del tamaño de muestra óptimo de la revisión para una sensibilidad de 0.79 y una especificidad de 0.99, con un margen de error del 10%, se considera que la muestra no es suficiente para identificar los efectos de las

pruebas en estudio en la población colombiana si se toma la prevalencia de VIH en HSH encontrada en un estudio realizado en siete ciudades de Colombia en 2011 (12%), lo cual afecta la valoración de la precisión (tamaño de muestra para sensibilidad 531 y para especificidad 4). De otro lado, los intervalos de confianza son estrechos aunque el valor de la sensibilidad y el límite inferior son menores a 80, lo cual hace que la sensibilidad sea considerada como intermedia; la prevalencia del estudio está incluida en el rango de lo encontrado en el territorio colombiano.

- La certeza en la evidencia de la especificidad de la comparación de la prueba rápida de cuarta generación vs. PCR ARN fue moderada debido a la evidencia indirecta por la evaluación de casos con infección aguda solamente. (Ver perfil de evidencia GRADE Sub-pregunta 3.2 ¿Se deben usar las pruebas de inmunoensayo o la carga viral versus el western blot o la carga viral para el diagnóstico oportuno de la infección por VIH en adultos y gestantes?).

### 6.1.15 Evidencia para el marco de decisión

#### 6.1.15.1 Balance riesgo-beneficio

##### *Beneficios:*

- Los beneficios del uso de la prueba rápida de cuarta generación Antígeno/Anticuerpo en quienes tienen resultados negativos para prueba con muestra de cavidad oral (VP y VN, es decir, personas con o sin la infección correctamente diagnosticados) varían de acuerdo a la prevalencia en la que se utilicen. La diferencia en cuanto a identificación de VP no supera el umbral de significancia clínica definida por los expertos temáticos (50 por cada 1000) en la prevalencia de 0.5%: el número de VP por cada 1000 personas a quienes se aplicó pruebas rápidas fue 4 (IC95% 4; 5), en personas a quienes se realizó PCR ARN fue 5 (IC95% 5; 5), la diferencia fue 1 menos. Tampoco en la prevalencia de 11%: el número de VP por cada 1000 personas a quienes se aplicó pruebas rápidas fue 90 (IC95% 82; 97), en personas a quienes se realizó PCR ARN fue 111 (IC95% 107; 113), la diferencia fue 21 menos. Sin embargo, sí se considera que existen diferencias clínicamente significativas en el escenario de 29% de prevalencia: el número de VP por cada 1000 personas a quienes se aplicó pruebas rápidas fue 229 (IC95% 209; 246), en personas a quienes se realizó PCR ARN fue 281 (IC95% 273; 287), la diferencia fue 52 menos).
- En cuanto a los verdaderos negativos, no se encontraron diferencias clínicamente significativas cuando se realiza esta prueba en la prevalencia de 0.5%: el número de VN por cada 1000 personas a quienes se aplicó pruebas rápidas fue 985 (IC95% 985; 985), en personas a quienes se realizó PCR ARN fue 995 (IC95% 995; 995), la diferencia fue 10 menos; en la prevalencia del 11% el número de VN por cada 1000 personas a quienes se aplicó pruebas rápidas fue 877 (IC95% 877; 877), en personas a quienes se realizó PCR ARN fue 886 (IC95% 886; 886), la diferencia fue 9 menos; en la prevalencia del 22% el número de VN por cada 1000 personas a quienes se aplicó pruebas rápidas fue 703 (IC95% 703; 703), en personas a quienes se realizó PCR ARN fue 710 (IC95% 710; 710), la diferencia fue 7 menos.

##### *Riesgos*

- En cuanto a los riesgos de utilizar la prueba rápida se encuentran los casos FN y FP para infección aguda por VIH. En estos dos escenarios, el desempeño diagnóstico de las pruebas de cuarta generación fue significativamente más bajo comparado con la PCR ARN en la prevalencia alta de mujeres trans (efecto absoluto en falsos negativos 53 más, rango 44 a 81). El número absoluto de falsos positivos adicionales en las pruebas rápidas fue similar a través de los distintos valores de prevalencia (baja, intermedia y alta) y los valores obtenidos no pasaron el umbral definido (se consideró que los efectos indeseables fueron triviales); sin embargo, el número absoluto adicional de FN en pruebas rápidas superó el umbral de 50 casos cuando la prevalencia fue alta (52 más FN en pruebas rápidas).

#### *6.1.15.2 Recursos (costos) requeridos*

No se encontró evidencia que permitiera la identificación de recursos requeridos para el uso de pruebas rápidas para el diagnóstico de infección por VIH.

#### *6.1.15.3 Valores y preferencias*

Un estudio desarrollado en 249 personas viviendo con VIH provenientes de Bogotá Colombia, encontró que al evaluar las preferencias de pruebas realizadas en el sitio de atención, existe mayor preferencia de pruebas que garanticen la confidencialidad, disponibilidad de realización durante la semana y el uso de una muestra sanguínea del brazo (92). Las preferencias indicadas en una revisión de alcance desarrollada por la OMS para identificar prácticas habituales relacionadas con el uso de pruebas diagnósticas de VIH (93), encontró nueve estudios desarrollados en Australia, Argentina, China, Malawi y Estados Unidos, en los que los trabajadores de la salud y los usuarios prefirieron de forma consistente los algoritmos que incluían pruebas rápidas e inmunoensayos y las razones incluían sus resultados rápidos, fáciles de realizar y de uso en contextos no clínicos (96–104).

#### *6.1.15.4 Costo efectividad*

No se encontró evidencia relacionada con este dominio para pruebas rápidas o PCR ARN.

#### *6.1.15.5 Equidad*

No se encontró evidencia.

#### *6.1.15.6 Aceptabilidad*

Se encontró un ECA que evaluó la aceptabilidad y factibilidad de la prueba ELISA (costo a cargo del usuario pero luego reembolsado) comparada con pruebas rápidas gratuitas (prueba de sangre capilar) en 270 participantes (133 ELISA, 137 prueba rápida) provenientes de París, Francia, que acudieron al médico general. El desenlace primario fue aceptabilidad de cada método diagnóstico y el secundario la factibilidad de cada método diagnóstico en términos de realización de la prueba, evaluado un mes después de las consultas. La aceptabilidad de la prueba rápida fue mayor que la asociada a la prueba ELISA (92% vs. 63.9%). Así mismo, la factibilidad de la prueba rápida fue mayor comparada con la realización del inmunoensayo ELISA (100% vs. 50.5%) lo cual fue a consecuencia



de menores requerimientos de insumos y la facilidad de acceder rápidamente a los resultados (94).

#### **6.1.15.7 Factibilidad**

El desempeño diagnóstico de las pruebas rápidas en VIH, así como de otros inmunoensayos ha sido ampliamente demostrado. Sin embargo, es conocida la variabilidad en los resultados luego de la implementación de estas pruebas. Una revisión sistemática narrativa evaluó los errores ligados a los diagnósticos erróneos con pruebas de VIH (HIV-1 inmunoensayo de antígeno Lag EIA y la prueba rápida de detección oral) (95). La revisión encontró que aquellos resultados falsos positivos o falsos negativos ocurren, pero son prevenibles y los asociaron a deficiencias en la técnica utilizada para realizar la prueba y revisar los resultados, por lo que los recomendaron mejorar la calidad de los servicios diagnósticos de VIH y fortalecer los sistemas de monitoreo de la calidad, particularmente validando algoritmos y estrategias, así como realizando nuevas pruebas antes de iniciar la TAR y haciendo educación comunitaria en el riesgo de resultados falsos negativos.

A nivel mundial, las pruebas rápidas se encuentran cada vez más disponibles, y su exactitud y aceptabilidad han sido demostradas en diversos escenarios incluyendo contextos de recursos limitados y comunitarios (75). La implementación de algoritmos que incluyen pruebas rápidas puede llevar a determinar el diagnóstico en una sola visita a una institución de salud o durante una intervención comunitaria. Las pruebas rápidas son fáciles de usar y de almacenar, por lo tanto, el acceso a estas pruebas es cada vez mayor, además, por sus características tienen un mejor desempeño diagnóstico en infección aguda.

Sin embargo, se ha encontrado que, en muchos lugares, el diagnóstico no está confirmado sin una prueba de laboratorio. Este requisito para la confirmación del diagnóstico, especialmente cuando se trata del western blot, ha sido identificado como una barrera para la continuación del seguimiento, con lo cual se entorpece el proceso de entrega de resultados, inicio de la TAR y seguimiento a los casos relacionados con ese paciente índice, lo cual se traduce en oportunidades perdidas para vincularlo a la atención según lo mencionado en un informe breve de política de la OMS publicado en 2019 (105). De otro lado, comparado con las pruebas rápidas y otros inmunoensayos, la interpretación del western blot puede ser compleja. Los resultados indeterminados son comunes, y esto hace que se tenga que realizar una nueva prueba, afectando a las personas que no encuentran un diagnóstico definitivo.

En relación con los registros sanitarios INVIMA las pruebas de carga viral ARN para VIH cuentan con licencias vigentes. En los anexos 5.9 y 5.10 se encuentran los registros sanitarios de las pruebas de VIH encontrados en esta consulta y la información del desempeño diagnóstico de las pruebas rápidas con registro vigente, información que será útil en el momento de la utilización de las pruebas.

## **6.2 Referencias**

1. ONUSIDA. Country factsheet Colombia 2019 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/colombia>
2. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento VIH/SIDA. Período epidemiológico XIII. Colombia, 2020.

[Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 25]. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/VIH-SIDA PE XIII 2020.pdf>

3. ONUSIDA. Hoja de ruta de prevención del VIH para 2020 [Internet]. Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/documents/2017/hiv-prevention-2020-road-map>
4. Figueroa C, Johnson C, Ford N, Sands A, Dalal S, Meurant R, et al. Reliability of HIV rapid diagnostic tests for self-testing compared with testing by health-care workers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018 Jun;5(6):e277–90.
5. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. [Internet]. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2019. 295 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-155058-1>
6. De La Hoz-Restrepo F, Alvis-Zakzuk N, Tolosa Pérez N, Buitrago Gutierrez G AMC. Evaluación del impacto presupuestal de la estrategia PREP y del autotest para la prevención de la infección por VIH en Colombia. Bogotá DC, Colomb Grup Epidemiol y Evaluación en Salud Pública-Facultad Med Univ Nac Colomb 2019, p 50.
7. WHO U. Market and technology landscape: HIV rapid diagnostic tests for self-testing. 2018.
8. Cambiano V, Johnson C, Figueroa C, Revill P, Baggaley R, Corbett EL, et al. Cost-effectiveness of different delivery approaches for HIV self-testing. *Top Antivir Med*. 2017;25(1):435s-436s.
9. Maheswaran H, Clarke A, Macpherson P, Kumwenda F, Lalloo DG, Corbett EL, et al. Cost-Effectiveness of Community-based Human Immunodeficiency Virus Self-Testing in Blantyre, Malawi. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1211–21.
10. World Health Organization. The Voices, Values and Preference of Adolescents on HIV Testing and Counselling. 2013.
11. Youssef E, Cooper V, Delpuch V, Davies K, Wright J. Barriers and facilitators to HIV testing in people age 50 and above: a systematic review. *Clin Med*. 2017;17(6):508–20.
12. Neilan A. HIV screening 3-monthly cost effective in young MSM. *PharmacoEconomics Outcomes News*. 2020 Aug;860(1):21–21.
13. Bert F, Gualano MR, Biancone P, Brescia V, Camussi E, Martorana M, et al. HIV screening in pregnant women: A systematic review of cost-effectiveness studies. *Int J Health Plann Manage*. 2018;33(1):31–50.
14. Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia. Comportamiento de la Transmisión Materno Infantil del VIH en Colombia. Medición de la Cohorte 2018. 2021.
15. KM T, JJ O, NE R, Tang W, DF C, Nkengasong S, et al. Verification of HIV Self-Testing Use and Results: A Global Systematic Review. *AIDS Patient Care STDS*. 2020;34(4):147–56.
16. Qin Y, Han L, Babbitt A, Walker JS, Liu F, Thirumurthy H, et al. Experiences using and organizing HIV self-testing. *AIDS*. 2018;32(3):371–81.
17. Zanoni BC, Elliott RJ, Neilan AM, Haberer JE. Screening for HIV and linkage to care in adolescents: Insights from a systematic review of recent interventions in high- Versus low- And middle-income settings. *Adolesc Health Med Ther*. 2018;9:211–35.
18. Kebede B, Abate T, Mekonnen D. HIV self-testing practices among Health Care Workers: feasibility and options for accelerating HIV testing services in Ethiopia. *Pan Afr Med J*. 2013;15:50.
19. Pai NP, Smallwood M, Gulati D, Lapczak N, Musten A, Gaydos C, et al. What do Key Stakeholders Think About HIV Self-Testing in Canada? Results from a Cross-Sectional Survey. *AIDS Behav*. 2018;22(2):606–15.
20. Pant Pai N, Behlim T, Abrahams L, Vadnais C, Shivkumar S, Pillay S, et al. Will an Unsupervised Self-Testing Strategy for HIV Work in Health Care Workers of South Africa? A Cross Sectional Pilot Feasibility Study. Yazdanpanah Y, editor. *PLoS One*. 2013 Nov;8(11):e79772.
21. van Rooyen H, Tulloch O, Mukoma W, Makusha T, Chepuka L, Knight LC, et al. What are the constraints and opportunities for HIVST scale-up in Africa? Evidence from Kenya, Malawi and South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19445.
22. Madanhire C, Sibanda E, Ruhode N, Hatzold K, Cowan FM MS. “Not without us”: Views on the introduction of HIV self-testing among health care workers providing integrated HIV and sexual and

reproductive health services. *Int AIDS Soc* 2016; South Africa *J Int AIDS Soc* 2016 p 61.

23. Leistikow P, Cervia JS. Acceptability of HIV testing for adolescents and young adults by delivery model: A systematic review and meta-analysis (3345595). *J Investig Med*. 2020;68(4):937–8.
24. Ramadhani J, Sawe HR, Kilindimo SS, Mfinanga JA, Weber EJ. Feasibility and yield of HIV screening among adult trauma patients presenting to an urban emergency department of a tertiary referral hospital in Tanzania. *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):8.
25. World Health Organization. ANNEX 3: Should HIV self-testing be offered as an additional approach to delivering HIV testing services? A GRADE systematic review and values and preferences. WHO Consolidated Guidelines for HIV testing services. 2019.
26. Thirumurthy H, Masters S, Obonyo B, Napierala Mavedzenge S, Maman S, Omanga E, et al. Promoting male partner and couples HIV testing through secondary distribution HIV self-tests: A randomized trial. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:104.
27. PNUD. Informe General: Identificando la normatividad relacionada con VIH/Sida que propicia estigma y discriminación | El PNUD en Colombia. 2020.
28. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 2338 de junio de 2013. 2013;
29. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 1314 de 2020. 2020;
30. Asiimwe S, Oloya J, Song X, Whalen CC. Accuracy of Un-supervised Versus Provider-Supervised Self-administered HIV Testing in Uganda: A Randomized Implementation Trial. *AIDS Behav*. 2014 Dec;18(12):2477–84.
31. AT C, EL C, Stallard N, Maheswaran H, Lepine A, CC J, et al. HIV self-testing alone or with additional interventions, including financial incentives, and linkage to care or prevention among male partners of antenatal care clinic attendees in Malawi: An adaptive multi-arm, multi-stage cluster randomised trial. *PLoS Med*. 2019;16(1):e1002719.
32. Dovel K, Balakasi K, Shaba F, Phiri K, Oforjebe O, Gupta S et al. A randomized trial on index HIV self-testing for partners of art clients in Malawi. CROI; March 4-7; Seattle2019.
33. Dovel K, Nyirenda M, Shaba F, Oforjebe OA, Balakasi K, Nichols BE, et al. Facility-based HIV self-testing for outpatients dramatically increases HIV testing in Malawi: A cluster randomized trial. *J Int AIDS Soc*. 2018;21.
34. Indravudh P, Fielding K, Neuman M, Chilongosi R, Mkandawire P, Nyondo E et al. Increasing knowledge of HIV status and demand for antiretroviral therapy using community-based HIV self-testing in rural communities: A cluster randomised trial in Malawi. 22nd Int AIDS Conf 2018 23-27 July; Amsterdam, Netherlands.
35. Indravudh PP, Fielding K, Kumwenda MK, Nzawa R, Chilongosi R, Desmond N, et al. Community-led delivery of HIV self-testing to improve HIV testing, ART initiation and broader social outcomes in rural Malawi: Study protocol for a cluster-randomised trial. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1).
36. Nichols BE, Cele R, Chasela C, Siwale Z, Lungu AS, Long L et al. Cost and impact of community-based, assisted HIV self-testing amongst youth in Zambia. CROI; March 4-7; Seattle2019.
37. Pettifor A, Kahn K, Kimaru L, Mayakayaka Z, Selin A, Haber NA, et al. HIV self-testing increases testing in young South African women: Results of an RCT. *Top Antivir Med*. 2018;26:452s.
38. Shahmanesh M, Mthiyane TN, Herbst C al. Cluster-randomised controlled trial to determine the effect of peer delivery HIV Self-Screening to support linkage to HIV prevention in rural KwaZulu-Natal, South Africa: interim analysis (accepted). *AIDS Impact* 14th Int Conf 29-31 July; London2019.
39. Sibanda E, Neuman M, Tumushime M, Hatzold K, Watadzaushe C, Mutseta MN et al. Linkage to care after HIV self-testing in Zimbabwe: A cluster-randomised trial. *Top Antivir Med* 2018;Conference 25th Conf Retroviruses Opportun(Supplement 1)64s.
40. Tsamwa D, Handima N, Sigande L, Nalubamba M, Simwinga M, Mwinga A et al. Does community distribution of HIV self-test kits increase uptake of HIV testing at population level? results of a cluster-randomised trial in Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018;Conference HIV Res Prev Conf HIVR(Supplement 1)279.
41. Chang W, Matambanadzo P, Takaruzza A al. E. Effect of prices, distribution strategies, and marketing factors on demand for HIV self-tests: A randomized trial (under review). *Pers Commun* 2019.

42. Gichangi A, Wambua J, Mutwiwa S, Njogu R, Bazant E, Wamicwe J, et al. Impact of HIV Self-Test Distribution to Male Partners of ANC Clients: Results of a Randomized Controlled Trial in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(4):467–73.
43. Hatzold K, Cowan F, Mavhu W NM. Cluster randomized trial of innovative demand creation strategies to increase VMMC uptake in Zimbabwe. *Pers Commun* 2019.
44. Kelvin EA, George G, Kinyanjui S, Mwai E, Romo ML, Oruko F, et al. Announcing the availability of oral HIV self-test kits via text message to increase HIV testing among hard-to-reach truckers in Kenya: a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2019 Jan;19(1):7.
45. Kelvin EA, George G, Mwai E, Nyaga E, Mantell JE, Romo ML, et al. Offering self-administered oral HIV testing to truck drivers in Kenya to increase testing: a randomized controlled trial. *AIDS Care*. 2018 Jan;30(1):47–55.
46. MacPherson P, Lalloo DG, Webb EL, Maheswaran H, Choko AT, Makombe SD, et al. Effect of Optional Home Initiation of HIV Care Following HIV Self-testing on Antiretroviral Therapy Initiation Among Adults in Malawi. *JAMA*. 2014 Jul;312(4):372.
47. Masters SH, Agot K, Obonyo B, Napierala Mavedzenge S, Maman S, Thirumurthy H, et al. Promoting Partner Testing and Couples Testing through Secondary Distribution of HIV Self-Tests: A Randomized Clinical Trial. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002166.
48. Mulubwa C, Hensen B, Phiri MM, Shanaube K, Schaap AJ, Floyd S, et al. Community based distribution of oral HIV self-testing kits in Zambia: a cluster-randomised trial nested in four HPTN 071 (PopART) intervention communities. *Lancet HIV*. 2019 Feb;6(2):e81–92.
49. Patel A V, Abrams SM, Gaydos CA, Jett-Goheen M, Latkin CA, Rothman RE, et al. Increasing HIV testing engagement through provision of home HIV self-testing kits for patients who decline testing in the emergency department: a pilot randomisation study. *Sex Transm Infect*. 2019;95(5):358–60.
50. Choko AT, Neuman M, Fielding K al. E. Reaching partners of antenatal and index HIV-positive patients in Malawi: a pragmatic cluster randomized trial evaluating uptake, yield, and accuracy of secondary distribution of HIV self-test kits. *AIDS Impact 14th Int Conf* 29-31 July.
51. Chanda MM, Ortblad KF, Mwale M, Chongo S, Kanchele C, Kamungoma N, et al. HIV self-testing among female sex workers in Zambia: A cluster randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2017;14(11).
52. Kelvin EA, George G, Mwai E, Kinyanjui S, Romo ML, Odhiambo JO, et al. A Randomized Controlled Trial to Increase HIV Testing Demand Among Female Sex Workers in Kenya Through Announcing the Availability of HIV Self-testing Via Text Message. *AIDS Behav*. 2019 Jan;23(1):116–25.
53. Ortblad K, Kibuuka Musoke D, Ngabirano T, Nakitende A, Magoola J, Kayiira P, et al. Direct provision versus facility collection of HIV self-tests among female sex workers in Uganda: A cluster-randomized controlled health systems trial. *PLoS Med*. 2017;14(11):e1002458.
54. EA K, George G, Mwai E, Nyaga E, JE M, ML R, et al. Offering self-administered oral HIV testing to truck drivers in Kenya to increase testing: a randomized controlled trial. *AIDS Care*. 2018;30(1):47–55.
55. Indravudh PP, Hensen B, Nzawa R, Chilongosi R, Nyirenda R, Johnson CC, et al. Who is Reached by HIV Self-Testing? Individual Factors Associated With Self-Testing Within a Community-Based Program in Rural Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(2):165–73.
56. Tsamwa D, Handima N, Sigande L, Nalubamba M, Simwinga M, Mwinga A, et al. Does community distribution of HIV self-test kits increase uptake of HIV testing at population level? results of a cluster-randomised trial in Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34:279.
57. Jamil MS, Prestage G, Fairley CK, Grulich AE, Smith KS, Chen M, et al. Effect of availability of HIV self-testing on HIV testing frequency in gay and bisexual men at high risk of infection (FORTH): a waiting-list randomised controlled trial. *lancet HIV*. 2017;4(6):e241–50.
58. Katz DA, Golden MR, Hughes JP, Farquhar C, Stekler JD. HIV Self-Testing Increases HIV Testing Frequency in High-Risk Men Who Have Sex With Men: A Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78(5):505–12.
59. MacGowan RJ, Chavez PR, Borkowf CB, Sullivan PS, J.H. M editors. The impact of HIV self-testing among internet-recruited MSM, eSTAMP 2015-2016. 9th IAS Conf HIV Sci (IAS 2017); 2017 23-26 July; Paris.
60. Merchant RC, Clark MA, Liu T, Romanoff J, Rosenberger JG, Bauermeister J, et al. Comparison of

- Home-Based Oral Fluid Rapid HIV Self-Testing Versus Mail-in Blood Sample Collection or Medical/Community HIV Testing By Young Adult Black, Hispanic, and White MSM: Results from a Randomized Trial. *AIDS Behav.* 2018;22(1):337–46.
61. Wray TB, Chan PA, Simpanen E, Operario D. A Pilot, Randomized Controlled Trial of HIV Self-Testing and Real-Time Post-Test Counseling/Referral on Screening and Preventative Care Among Men Who Have Sex with Men. *AIDS Patient Care STDS.* 2018;32(9):360–7.
  62. Patel A V, Abrams SM, Gaydos CA, Jett-Goheen M, Latkin CA, Rothman RE, et al. Increasing HIV testing engagement through provision of home HIV self-testing kits for patients who decline testing in the emergency department: a pilot randomisation study. *Sex Transm Infect.* 2019 Aug;95(5):358–60.
  63. Masters SH, Agot K, Obonyo B, Napierala Mavedzenge S, Maman S, Thirumurthy H. Promoting Partner Testing and Couples Testing through Secondary Distribution of HIV Self-Tests: A Randomized Clinical Trial. Tsai AC, editor. *PLOS Med.* 2016 Nov;13(11):e1002166.
  64. Ortblad K, Kibuuka Musoke D, Ngabirano T, Nakitende A, Magoola J, Kayiira P, et al. Direct provision versus facility collection of HIV self-tests among female sex workers in Uganda: A cluster-randomized controlled health systems trial. Geng EH, editor. *PLOS Med.* 2017 Nov;14(11):e1002458.
  65. Tang W, Wei C, Cao B, Wu D, Li KT, Lu H, et al. Crowdsourcing to expand HIV testing among men who have sex with men in China: A closed cohort stepped wedge cluster randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2018;15(8):e1002645.
  66. Zhu X, Zhang W, Operario D, Zhao Y, Shi A, Zhang Z, et al. Effects of a Mobile Health Intervention to Promote HIV Self-testing with MSM in China: A Randomized Controlled Trial. *AIDS Behav.* 2019 Nov;23(11):3129–39.
  67. Wang Z, Lau JTF, Ip M, Ho SPY, Mo PKH, Latkin C, et al. A Randomized Controlled Trial Evaluating Efficacy of Promoting a Home-Based HIV Self-Testing with Online Counseling on Increasing HIV Testing Among Men Who Have Sex with Men. *AIDS Behav.* 2018;22(1):190–201.
  68. Choko AT, Corbett EL, Stallard N, Maheswaran H, Lepine A, Johnson CC, et al. HIV self-testing alone or with additional interventions, including financial incentives, and linkage to care or prevention among male partners of antenatal care clinic attendees in Malawi: An adaptive multi-arm, multi-stage cluster randomised trial. Geng EH, editor. *PLOS Med.* 2019 Jan;16(1):e1002719.
  69. Choko AT, Nanfuka M, Birungi J, Taasi G, Kitembo P, Helleringer S. A pilot trial of the peer-based distribution of HIV self-test kits among fishermen in Bulisa, Uganda. *PLoS One.* 2018;13(11):e0208191.
  70. Dovel K, Nyirenda M, Shaba F, Oforjebé OA, Balakaksi K, Nichols BE et al. Facility-based HIV self-testing for outpatients dramatically increases HIV testing in Malawi: A cluster randomized trial. 22nd Int AIDS Conf 2018 23-27 July; Amsterdam, Netherlands.
  71. Indravudh PP, Fielding K, Kumwenda MK, Nzawa R, Chilongosi R, Desmond N et al. Community-led delivery of HIV self-testing targeting adolescents and men in rural Malawi: a cluster-randomised trial. *IAS;* 21-24 July; Mex.
  72. Pettifor A, Lippman SA, Kimaru L, Haber N, Mayakayaka Z, Selin A, et al. HIV self-testing among young women in rural South Africa: A randomized controlled trial comparing clinic-based HIV testing to the choice of either clinic testing or HIV self-testing with secondary distribution to peers and partners. *EClinicalMedicine.* 2020;21.
  73. MacGowan RJ, Chavez PR, Borkowf CB, Owen SM, Purcell DW, Mermin JH, et al. Effect of Internet-Distributed HIV Self-tests on HIV Diagnosis and Behavioral Outcomes in Men Who Have Sex With Men: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020;180(1):117–25.
  74. Zanolini A, Sikombe K, Sikazwe I, Eshun-Wilson I, Somwe P, Bolton Moore C, et al. Understanding preferences for HIV care and treatment in Zambia: Evidence from a discrete choice experiment among patients who have been lost to follow-up. *PLoS Med.* 2018;15(8):1–15.
  75. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2019.
  76. Witzel TC, Eshun-Wilson I, Jamil MS, Tilouche N, Figueroa C, Johnson CC, et al. Comparing the effects of HIV self-testing to standard HIV testing for key populations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020 Dec;18(1).
  77. Fondo contra el Sida la Tuberculosis y la Malaria. Estudio comportamiento sexual y prevalencia de vih

en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. 2016;

78. Berbesi Fernández DY et al. Vulnerabilidad al VIH y prevalencia de VIH en mujeres transgénero en tres ciudades de Colombia : Bogotá, Medellín y Santiago de Cali, 2019. Medellín : Universidad CES. Editorial CES. 2019;
79. Cambiano V, Johnson CC, Hatzold K, Terris-Prestholt F, Maheswaran H, Thirumurthy H, et al. The impact and cost-effectiveness of community-based HIV self-testing in sub-Saharan Africa: a health economic and modelling analysis. *J Int AIDS Soc.* 2019;22:e25243.
80. World Health Organization (WHO). WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics - Product: OraQuick HIV Self-Test. 2019.
81. Mazanderani H, Ahmad, G SG, Mazanderani AH, Sherman GG, Mazanderani AH, et al. Evolving complexities of infant HIV diagnosis within Prevention of Mother-to-Child Transmission programs. *F1000Research.* 2019;8(101594320):1637.
82. World Health Organization (WHO). WHO Prequalification of Diagnostics Programme - Product: INSTI HIV Self Test. 2019.
83. World Health Organization (WHO). WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics - Product: Mylan HIV Self Test. 2019.
84. World Health Organization (WHO). Product: SURE CHECK HIV Self-Test - WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Programme. 2019.
85. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Consulta de Registros Sanitarios. 2020.
86. Cohan D, Gomez E, Greenberg M, Washington S, Charlebois ED. Patient perspectives with abbreviated versus standard pre-test HIV counseling in the prenatal setting: A randomized-controlled, non-inferiority trial. *PLoS One.* 2009 Apr;4(4).
87. Edelman J, Moore BA, Caffrey S, Sikkema KJ, Jones ES, Schottenfeld RS, et al. HIV testing and sexual risk reduction counseling in office-Based buprenorphine/naloxone treatment. *J Addict Med.* 2013 Nov;7(6):410–6.
88. Merchant RC, DeLong AK, Liu T, Baird JR. Factors Influencing Uptake of Rapid HIV and Hepatitis C Screening Among Drug Misusing Adult Emergency Department Patients: Implications for Future HIV/HCV Screening Interventions. *AIDS Behav.* 2015;19(11):2025–35.
89. Fearon M. The laboratory diagnosis of HIV infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol = J Can des Mal Infect la Microbiol medicale.* 2005 Jan;16(1):26–30.
90. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos. Guía completa.
91. Peters PJ, Westheimer E, Cohen S, Hightow-Weidman LB, Moss N, Tsoi B, et al. Screening Yield of HIV Antigen/Antibody Combination and Pooled HIV RNA Testing for Acute HIV Infection in a High-Prevalence Population. *JAMA.* 2016;315(7):682–90.
92. Wijnen BFM, Van Engelen RPLB, Ostermann J, Muhlbacher A, Hendriks AFW, Conde R, et al. A discrete choice experiment to investigate patient preferences for HIV testing programs in Bogota, Colombia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019;19(2):195–201.
93. Wilson E, Jamil M, Neuman M, Ayles H, Baggaley R JCA. Scoping review on HIV retesting policies practises and behaviours in low-and-middle-income countries. . Geneva World Heal Organ 2019.
94. Demorat H, Lopes A, Chopin D, Delcey V, Clevenbergh P, Simoneau G, et al. Acceptability and feasibility of HIV testing in general medicine by ELISA or rapid test from finger-stick whole blood. *Presse Med.* 2018;47(2):e15–23.
95. Johnson CC, Dalal S, Baggaley R, Taegtmeier M, Fonner V, Sands A, et al. A public health approach to addressing and preventing misdiagnosis in the scale-up of HIV rapid testing programmes: *J Int AIDS Soc.* 2017;20:22290.
96. Martin EG, Salaru G, Paul SM, Cadoff EM. Use of a rapid HIV testing algorithm to improve linkage to care. *J Clin Virol.* 2011 Dec;52:S11–5.
97. Moon H-W, Huh HJ, Oh GY, Lee SG, Lee A, Yun Y-M, et al. Evaluation of the Bio-Rad Geenius HIV 1/2

- Confirmation Assay as an Alternative to Western Blot in the Korean Population: A Multi-Center Study. Tse H, editor. PLoS One. 2015 Sep;10(9):e0139169.
98. Keller S, Jones J, Erbeling E. Choice of Rapid HIV testing and entrance into care in Baltimore City sexually transmitted infections clinics. *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Apr;25(4):237–43.
  99. Stevinson K, Martin EG, Marcella S, Paul SM. Cost effectiveness analysis of the New Jersey rapid testing algorithm for HIV testing in publicly funded testing sites. *J Clin Virol*. 2011 Dec;52 Suppl 1:S29-33.
  100. Obare F, Fleming P, Anglewicz P, Thornton R, Martinson F, Kapatuka A, et al. Acceptance of repeat population-based voluntary counselling and testing for HIV in rural Malawi. *Sex Transm Infect*. 2009 Apr;85(2):139–44.
  101. Clark HA, Bowles KE, Song B, Heffelfinger JD. Implementation of rapid HIV testing programs in community and outreach settings: perspectives from staff at eight community-based organizations in seven U.S. cities. *Public Health Rep*. 123 Suppl:86–93.
  102. Meulbroek M, Pujol F, Pérez F, Dalmau-Bueno A, Taboada H, Marazzi G, et al. BCN Checkpoint: same-day confirmation of reactive HIV rapid test with Point Of Care HIV-RNA accelerates linkage to care and reduces anxiety. *HIV Med*. 2018;19 Suppl 1:63–5.
  103. Pando MA, Coloccini RS, Schvachsa N, Pippo M, Alfie LG, Marone R, et al. Improved strategies for HIV diagnosis among men who have sex with men (MSM) in Buenos Aires, Argentina, a population with a high prevalence and incidence of HIV infection. *HIV Med*. 2012 Oct;13(9):564–7.
  104. Ryan KE, Pedrana A, Leitinger D, Wilkinson AL, Locke P, Hellard ME, et al. Trial and error: Evaluating and refining a community model of HIV testing in Australia. *BMC Health Serv Res*. 2017 Oct;17(1):692.
  105. World Health Organization. Policy brief, WHO recommends countries move away from the use of western blotting and line immunoassays in HIV testing strategies and algorithms. 2019;
  106. 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. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.

## 7 DIMENSIÓN TRATAMIENTO

### 7.1 Pregunta clínica 4

En personas con edad igual o mayor a 18 años que viven con VIH, incluidas gestantes, ¿se debe iniciar terapia antirretroviral de forma inmediata al diagnóstico versus iniciarla de forma diferida?

#### 7.1.1 Antecedentes

La Guía de Práctica Clínica de VIH de 2014 (GPC-VIH -2014) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos generó las siguientes recomendaciones sobre el inicio de tratamiento antirretroviral (TAR):

#### Recomendación 2014

Se recomienda para todas las personas, incluidas mujeres gestantes, con 13 años de edad o más, el inicio del tratamiento antirretroviral de la infección por VIH/Sida, en los siguientes casos:

- Independientemente del recuento de LT CD4, paciente con infección grave o avanzada por VIH (etapa clínica 3 o 4 de la OMS, categoría B o C del CDC)
- Recuento de LT CD4 menor o igual  $\leq 500$  células/ mm<sup>3</sup>, en pacientes asintomáticos
- Recuento de LT CD4 mayor  $>500$  células/ mm<sup>3</sup> y cualquiera de las siguientes enfermedades concomitantes o situaciones especiales: a. Coinfección con tuberculosis b. Coinfección crónica con virus de la hepatitis B c. Coinfección con virus de la hepatitis C d. Historia de enfermedad cardiovascular o riesgo mayor al 20% por Framingham e. Historia de nefropatía asociada a VIH f. Edad mayor de 60 años de edad g. Pareja con serología discordante h. Infección temprana i. Caída rápida de LT CD4 (mayor  $>100$  células/ mm<sup>3</sup> en un año) j. Carga viral mayor  $>100.000$  copias/ml k. Estado previo a la concepción l. Mujeres gestantes, en puerperio y en lactancia materna.

Sin embargo, evidencia más reciente ha resaltado la necesidad del inicio temprano de terapia antirretroviral, con el fin de mejorar los desenlaces asociados a la infección por VIH, en relación con la mortalidad, morbilidad y riesgo de contagio (ver justificación numeral 7.1.2). Se ha sugerido que el inicio temprano de la TAR también puede afectar la incidencia de VIH a nivel poblacional, siempre que se incremente la tasa de diagnóstico de VIH de manera sostenida y se incremente la cobertura y retención en el tratamiento antirretroviral.

*Santos et al.* reportan que en una cohorte de 411.028 pacientes viviendo con VIH, que fue observada entre 2007 y 2015 en Brasil, observaron que la Fracción Atribuible Poblacional



(FAP) de muerte entre pacientes sin TAR al fallecimiento fue de 14% (13.5 - 14.6), mientras que entre quienes recibieron TAR con CD4 inferior a 200 células/ $\mu$ l fue de 14.2% (13.8 a 14.6) en comparación con pacientes que recibieron TAR con niveles de CD4 superiores a 200. Por otra parte, en esta misma cohorte se observó que la fracción atribuible por mortalidad por cualquier causa en pacientes sin coinfección por Hepatitis C, fue significativamente superior comparada con dicha fracción en pacientes sin coinfección, al comparar aquellos que tenían niveles de CD4 menor a 200 al iniciar tratamiento que en quienes tenían niveles superiores a 200 (FAP en VIH/VHC: 7.92% (0.87 a 6.10) vs FAP en no VIH/VHC: 14.6 (14.2 a 15)). Esto significa que la sola implementación del inicio temprano de TAR podría evitar hasta 14% de las muertes por cualquier causa en pacientes viviendo con VIH. En pacientes con coinfección por HCV esta proporción fue hasta del 8% (1).

En Colombia, la prevalencia de personas recibiendo antirretroviral es de 46% (2). Esto es significativamente inferior a la meta de proveer tratamiento al 95% de las personas con diagnóstico de VIH, según lo propuesto por ONUSIDA. En esta pregunta se busca generar una recomendación sobre el cuándo iniciar TAR en población *naïve* viviendo con VIH en Colombia.

#### Gestantes:

En la GPC-VIH -2014 se generaron las mismas recomendaciones descritas de los adultos para las gestantes. Sin embargo para la presente GPC se realizan recomendaciones especiales para este grupo poblacional.

Previamente se ha mostrado que el inicio universal de TAR favorece la tasa de gestantes iniciando TAR y que además son retenidas en la atención, hasta 6 meses en el pos parto, comparado con la guía basada en conteo de CD4 (3).

Las mujeres gestantes que viven con VIH reportadas en el país en las bases de datos de la CAC, fueron 932 en 2019 (0,14%), de las cuales 453 casos tenían el diagnóstico previo al embarazo (48.60%). De estas gestantes la edad mediana fue de 26 años (RIC 22-31) y un promedio 26,81 años (DE  $\pm$ 6.37), con edad mínima de 13 años y máximo de 47 años. El mayor porcentaje se encontraba en edades entre 20 a 24 años y Bogotá D.C., Antioquia y Valle del Cauca fueron las regiones con el mayor porcentaje de gestantes con VIH (4).

Esta entidad también reportó para el mismo año que el 91,30 % de las gestantes usaban TAR, el 55.47% recibieron TAR en el parto, el 48,49% han tenido supresión farmacológica de la lactancia y en el 62.45% de los embarazos el producto de ellos fueron recién nacidos vivos, aunque estos datos obedecen exclusivamente a la información reportada desde las aseguradoras, por lo que se cree que las cifras de uso de TAR en esta población luego del diagnóstico pueden estar subestimadas (4).

## 7.1.2 Recomendaciones

### Recomendación 10:

Se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes adolescentes y adultos (mayores de 18 años) que reciben diagnóstico de infección por VIH lo más pronto posible, dentro de las siguientes 4 semanas al diagnóstico.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** moderada

### Justificación

La evidencia mostró superioridad del inicio temprano de TAR en relación con el diagnóstico de infección por VIH para incrementar la supresión virológica, la adherencia al tratamiento, la calidad de vida, y reducir el riesgo de progresión de la enfermedad. No se encontraron diferencias en el riesgo de eventos adversos entre el inicio temprano versus diferido de TAR. El inicio temprano podría incrementar los costos asociados, al incrementar la demanda de TAR y la necesidad de recursos requeridos para atender dicha demanda, aunque la evidencia sugiere que la reducción de complicaciones asociadas a la progresión podría hacer del inicio temprano una estrategia costo-efectiva. Adicionalmente esta intervención está alineada con los valores y preferencias de los pacientes, quienes estarían dispuestos a iniciar el tratamiento temprano de TAR si esto les permite prolongar el tiempo sin síntomas asociados a la infección.

### Decisión sobre la fuerza de la recomendación

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

### **Consideraciones adicionales**

- En mujeres en edad fértil con interés en concebir, la TAR debe iniciarse lo más temprano posible.
- En pacientes con tuberculosis o con infecciones oportunistas, la TAR debe iniciarse lo más temprano posible. Las excepciones son escenarios clínicos con infección activa, específicamente meningitis por tuberculosis o por criptococo, para lo cual el panel considera que debe priorizarse la evaluación por infectología, con el objetivo de individualizar los casos y el inicio de la TAR.
- En adolescentes, particularmente en adolescentes mujeres en edad fértil, debe ofrecerse anticoncepción.
- La implementación del inicio temprano de la terapia antirretroviral en adolescentes requiere de un enfoque específico para esta población, con el fin de incrementar la adherencia a la TAR.
- No hay una consideración especial para población migrante en la implementación de esta recomendación; se considera que la población migrante se beneficia igualmente del inicio inmediato de TAR una vez diagnosticada la infección.



### **Recomendación 11:**

Se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes gestantes que reciben diagnóstico de infección por VIH inmediatamente posterior a dos pruebas reactivas, independientemente del momento del embarazo.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** moderada

Observaciones: Obtención de muestra previo al inicio de TAR, para estimación de carga viral – (Ver capítulo de diagnóstico)

**Justificación:** El inicio inmediato de TAR después del diagnóstico de infección por VIH ha mostrado reducir el riesgo de transmisión materno fetal de la enfermedad y se relaciona con mejores desenlaces en el pronóstico de la enfermedad de las mujeres, al igual que ha mostrado ser una estrategia segura tanto para la gestante como para el feto. Adicionalmente, en relación con los valores y preferencias de las pacientes, el inicio inmediato de TAR permite reducir el riesgo y prolongar el tiempo sin síntomas de la enfermedad, lo cual es un desenlace deseable por parte de los pacientes. Es posible que se incrementen los costos relacionados con el incremento en la demanda del TAR con esta estrategia, pero este gasto adicional estaría compensado en un menor gasto asociado al manejo de complicaciones asociadas a la progresión de la enfermedad. Adicionalmente, el inicio inmediato de la TAR ya hace parte de la práctica clínica habitual en Colombia, por lo que esta es una estrategia factible y demuestra la aceptabilidad de la misma por parte de clínicos y tomadores de decisiones en política pública.

<b>Decisión sobre la fuerza de la recomendación</b>	
Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorro moderado
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

### 7.1.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE, para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el anexo 5. Para la síntesis de evidencia de efectividad y seguridad se incluyeron 5 RSL con meta análisis para la población adulta (ver tabla 1), se analizaron 3 RSL con meta análisis para la población de gestantes (ver tabla 2), 2 ECAs en pacientes con enfermedades oportunistas y finalmente 2 RSL con meta análisis (ver tabla 3) y 2 ECAs para pacientes con tuberculosis(ver tabla 4).

### 7.1.4 Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

Se describe la información de población adolescente y personas adultas (mayores de 18 años), gestantes, pacientes con infecciones oportunistas y con tuberculosis, de manera separada para analizar el inicio temprano versus diferido de la TAR, como se muestra a continuación.

#### *Población adolescente y adultos (mayores de 18 años)*

#### **Inicio de terapia antirretroviral en relación con el tiempo del diagnóstico**

##### *Adherencia:*

Se encontró superioridad de inicio rápido de TAR (dentro de 14 días del diagnóstico) comparado con iniciar posterior a múltiples sesiones de consejería (entre 21 a 28 días) para inicio de TAR dentro de los siguientes 90 días (RR:1.35 IC95% 1.13-1.62). (Ver perfil de evidencia en 7.6.7.1 Ford, 2018 ) (5). También, en pacientes en quienes se inició la TAR dentro de siete días después del diagnóstico, comparado con inicio estándar, se observó mayor retención en la atención a los 12 meses (RR:1.22 IC95% 1.11 - 1.35), mayor probabilidad de que el paciente esté en tratamiento conTAR a los 90 días de

seguimiento (RR:1.31 IC95% 1.18-1.45) y al año de seguimiento (RR:1.09 IC95% 1.06-1.12) ). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.2 Mateo Urdiales, 2019) (6).

Tabla 1. Descripción de los artículos incluidos en la síntesis de la pregunta clínica 4 –Adultos y adolescentes

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
Chauriye, 2015(7)	RSL con meta análisis	2 RSL con cuatro ECA	Inicio temprano de TAR con CD4 igual o mayor a 350células/mm3	Inicio estándar de TAR
Cohen,2016(8)	ECA	1.763 participantes	Inicio temprano de TAR (CD4 350 a 500células/mm3)	Inicio tardío de TAR (CD4 inferior a 250células/mm3 en dos cteos consecutivos o enfermedad indicativa de SIDA)
Darbyshire 2010	RSL con meta análisis	9 ECA con 7,722 participantes	Inicio inmediato de zidovudina (en tiempo)	Inicio diferido de zidovudina (tiempo mediano 28 meses)
Grinsztejn, 2014 (9)	ECA	1.763 participantes	Inicio temprano de TAR (al ingreso al estudio)	Inicio tardío de TAR (reducción de CD4 o progresión a enfermedad definitiva de SIDA)
INSIGHT START 2015(10)	ECA	4.685 participantes	Inicio inmediato de TAR	Inicio diferido de TAR (reducción de CD4 inferior a 350células/mm3 o progresión a enfermedad definitiva de SIDA)
Lifson, 2017(11)	ECA	4.561 participantes	Inicio inmediato de TAR (CD4 superior a 500células/ul)	Inicio diferido de TAR (hasta CD4 inferior a 350células/ul)
Palumbo,2018(12)	ECA	211 participantes	inicio temprano de TAR	Inicio tardío de TAR
Song,2018(13)	RSL con meta análisis	13 estudios (observacionales y ECA) con 263.084 participantes	Inicio TAR con niveles CD4 500 o mayor	Inicio TAR con niveles entre 350 a 499
Ford,2018(5)	RSL con meta análisis	22 estudios (observacionales y ECA)	Inicio rápido de TAR (dentro de 14 días desde el diagnóstico)	Cuidado estándar (posterior a múltiples sesiones de consejería - entre 21 a 28 días)
Mateo Urdiales ,2019(6)	RSL con meta análisis	7 estudios con 18.011 participantes	Inicio rápido de TAR (TAR dentro de siete días del diagnóstico)	Inicio estándar de TAR

RSL: Revisión Sistemática de la Literatura, ECA:Ensayo Clínico Aleatorizado, TAR: Terapia antirretroviral,SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

#### *Resistencia:*

Con base en el análisis interino de este ECA se encontró mayor riesgo de resistencia a TAR en el momento de la falla virológica en pacientes con inicio temprano (alrededor de 221 pacientes más por cada 1,000 pacientes IC 95% 21 más a 346 más), comparado con inicio diferido de TAR(Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.3 Palumbo, 2018) (12)

#### *Supresión virológica:*

Se observó superioridad para alcanzar la supresión virológica en pacientes en quienes se inició la TAR dentro de los siete días del diagnóstico comparado con inicio estándar (RR:1.18 IC95% 1.10-1.27) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.2 Mateo Urdiales, 2019) (6). También se observó superioridad en iniciar la TAR dentro de catorce días después del diagnóstico comparado con iniciar entre 21 a 28 días después del diagnóstico, luego de sesiones de consejería (RR:1.17 IC95% 1.07-1.27) (14).

#### *Muerte:*

No se observaron diferencias en el riesgo de muerte entre iniciar la TAR dentro de los siete días posterior al diagnóstico o inicio estándar (RR:0.72 IC95% 0.51-1.01) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.2 Mateo Urdiales, 2019)(6). Tampoco se observaron diferencias en términos de riesgo de muerte a los 13 meses de seguimiento entre iniciar la TAR dentro de los siguientes 14 días al diagnóstico comparado con inicio posterior a 21 o 28 días del diagnóstico, luego de sesiones de consejería (RR:0.53 IC 95% 0.28-1) (14).

### **Inicio de terapia antirretroviral en relación con niveles de CD4**

#### *Calidad de vida:*

Un estudio evaluó calidad de vida en pacientes en quienes se inició la TAR de manera inmediata con niveles de CD4 superiores a 500células/ul comparado con inicio de la TAR diferido a cuando el paciente presentara niveles de CD4 inferiores a 350células/ul. Se observó mayor percepción de salud en pacientes según VAS SF12 (Diferencia de medias(DM) 1.9 más alto IC95% 1.2-2.5), mayor percepción general de salud con el SF12 (DM 3.6 más alto IC95% 2.8-4.5), mayor puntaje en el componente físico del SF12 (DM 0.8 más alto IC95% 0.5-1.1), y en el componente mental (DM 0.9 más alto IC95% 0.4-1.3) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.4 Lifson, 2017)(11).

#### *Eventos adversos:*

Tres estudios evaluaron este desenlace(Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.5 Grinsztejn, 2014; 7.6.7.6 INSIGHT START 2015 y 7.6.7.7;Chauriye,2015) (7,9,10). Se encontró mayor riesgo de eventos serios relacionados con SIDA en pacientes con inicio diferido de TAR (posterior a reducción de CD4 inferior a 350 células/mm<sup>3</sup> o progresión a enfermedad definitiva de SIDA) comparado con inicio inmediato de TAR (10).

#### *Muerte:*

Cuatro estudios evaluaron este desenlace (7,9,10,13). Se encontró mayor riesgo de muerte en pacientes con inicio estándar de la TAR comparado con inicio temprano de la

TAR con CD4 igual o superior a 350 células/mm<sup>3</sup> (RR:0.44 IC95% 0.25 a 0.77) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.7 Chauriye, 2015) (7). Se encontró mayor riesgo de muerte en pacientes en quienes iniciaron la TAR con niveles entre 350 a 499 células/mm<sup>3</sup> comparado con inicio de TAR con niveles de CD4 iguales o superiores a 500 células/mm<sup>3</sup> (RR:0.90 IC95% 0.82-0.99) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.8 Song, 2018) (13).

#### *Progresión de la enfermedad:*

Tres estudios evaluaron este desenlace (7,9,10). En pacientes con inicio estándar de la TAR, se encontró mayor riesgo de ocurrencia de enfermedades oportunistas (RR:0.59 IC95% 0.38-0.92) y de tuberculosis (RR:0.63 IC95% 0.41-0.97) comparado con inicio temprano de la TAR, con niveles de CD4 iguales o superiores a 350 células/mm<sup>3</sup> (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.7 Chauriye, 2015) (7). También, en pacientes en quienes se postergó el inicio de la TAR a la progresión de la enfermedad (por reducción de niveles de D4 o progresión a enfermedad definitiva de SIDA), se encontró mayor riesgo de progresión de la enfermedad a tuberculosis (HR:0.49 IC95% 0.28-0.89) y a sarcoma de Kaposi (HR:0.09 IC95% 0.01-0.71), comparado con inicio inmediato de la TAR (9,10). Igualmente, se observó mayor recuperación inmunológica en pacientes en quienes se inició la TAR con niveles de CD4 iguales o superiores a 400 células/mm<sup>3</sup> comparado con inicio de TAR con niveles entre 350 a 499 (RR:2.39 IC95% 1.93-2.96) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.8 Song, 2018) (13).

#### *Supresión virológica:*

Un estudio evaluó este desenlace; no se encontraron diferencias entre iniciar la TAR con niveles de CD4 con niveles iguales o superiores a 500 células/mm<sup>3</sup> comparado con iniciar la TAR con niveles entre 350 a 488 células/mm<sup>3</sup> (RR:1.04 IC95% 0.99-1.09) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.8 Song, 2018) (13).

#### *Transmisión:*

Un estudio evaluó este desenlace; se observó mayor riesgo de infecciones de la pareja en pacientes con inicio temprano de la TAR, en pacientes con niveles de CD4 entre 350 a 500 células/mm<sup>3</sup> comparado con inicio con niveles inferiores a 250 células/mm<sup>3</sup> o enfermedad definitiva de SIDA (HR:1.41 IC 95% 1.07-1.82). Es de anotar, sin embargo, que al evaluar las infecciones genéticamente vinculadas, no se observaron diferencias entre las dos estrategias de inicio (RR:0.87 IC 95% 0.44-1.73) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.9 Cohen, 2016) (8).

#### *Población de Gestantes*

Se observó mayor frecuencia de inicio de la TAR dentro de 90 días de la prescripción en pacientes que iniciaron la TAR dentro de 14 días del diagnóstico comparado con el inicio entre 21 a 29 días del diagnóstico, posterior a múltiples sesiones de consejería (RR:1.35 IC95% 1.13-1.62) (Ver perfil de evidencia en 7.6.7.1 Ford, 2018) (5). En pacientes en quienes se inició la TAR a los siete días del diagnóstico se observó mayor retención en la atención a los 12 meses de seguimiento (RR:1.22 IC95% 1.11 - 1.35), toma de la TAR a los 90 días de seguimiento (RR:1.31 IC95% 1.18-1.45) y al año de seguimiento (RR:1.09 IC95% 1.06-1.12), comparado con pacientes con inicio estándar de la TAR (Ver perfil de



evidencia en anexo 7.6.7.2 Mateo Urdiales, 2019) (6). Se observó mayor riesgo de bajo peso al nacer (RR:1.30 IC95% 1.30-1.62), riesgo de parto pre término (RR:1.20 IC95% 1.01-1.44) y parto muy pre término (RR:1.53 IC95% 1.22-1.93) en gestantes en quienes se inició la TAR pre concepcional que en quienes se inició pos concepcional (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.10 Uthman, 2017) (15). También, se observó mayor supresión virológica en pacientes en quienes se inició la TAR dentro de siete días del diagnóstico (RR:1.18 IC95% 1.10-1.27) y a los 14 días desde el diagnóstico (RR:1.17 IC95% 1.07-1.27) comparado con quienes tuvieron inicio estándar de la TAR (5,6).

**Tabla 2. Descripción de los artículos incluidos en la síntesis de la pregunta clínica 4 – Gestantes**

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
Ford, 2018 (5)	RSL con meta análisis	22 estudios (observacionales y ECA)	Inicio rápido de TAR (dentro de 14 días desde el diagnóstico)	Cuidado estándar (posterior a múltiples sesiones de consejería - entre 21 a 28 días)
Mateo Urdiales, 2019(6)	RSL con meta análisis	7 estudios con 18.011 participantes	Inicio rápido de TAR (TAR dentro de siete días del diagnóstico)	Inicio estándar de TAR
Uthman, 2017(15)	RSL con meta análisis	11 estudios con 19.189 parejas madre-hijo	Inicio de TAR preconcepción	Inicio TAR pos concepción

RSL: Revisión Sistemática de la Literatura, ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, TAR: Terapia antirretroviral

#### *Pacientes con condiciones oportunistas*

Dos estudios compararon el momento de inicio de TAR en pacientes con condiciones oportunistas) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.12 Schäfer 2019; 7.6.7.11 Boulware 2014) (16,17). No se observaron diferencias entre los grupos para falla virológica, calidad de vida, eventos adversos, progresión de la enfermedad o adherencia. Se observó mayor riesgo de muerte a los seis meses en los pacientes en quienes se inició la TAR entre una a dos semanas después del diagnóstico comparado con inicio después de cinco semanas (HR:1.73, IC95% 1.06 ; 2.82 (17).

**Tabla 2. Descripción de los artículos incluidos en la síntesis de la pregunta clínica 4 – pacientes con condiciones oportunistas**

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
Boulware, 2014(17)	ECA	177 participantes	Inicio temprano de TAR (1 a 2 semanas después del diagnóstico)	Inicio diferido de TAR (5 semanas después del diagnóstico)

Schäfer 2019(16)	ECA	61 participantes	Inicio inmediato de TAR (dentro de siete días del inicio de tratamiento para infección oportunista)	Inicio diferido (posterior a terapia para infección oportunista)
------------------	-----	------------------	---	--

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, TAR: Terapia antirretroviral

### *Pacientes con tuberculosis*

Se encontró mayor riesgo pérdida de seguimiento en pacientes en quienes se inició la TAR entre 1 a 4 semanas del diagnóstico comparado con inicio entre 8 a 12 semanas (RR:1.60 IC95% 1.17 a 2.19). Adicionalmente, se encontró mayor riesgo de síndrome de reconstitución inmune en pacientes en quienes iniciaron la TAR entre 2 a 4 semanas del tratamiento de TB comparado con inicio entre 8 a 12 semanas (RR:2.19, IC95% 1.77 ; 2.70) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.13 Abay 2015) (18), así como en quienes iniciaron la TAR entre 1 a 4 semanas del diagnóstico comparado con 8 a 12 semanas (2.31 IC95%1.87 a 2.86) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.147.6.7.10 Uthman, 2015) (19). Se encontró mayor frecuencia de supresión virológica en pacientes en quienes se inició la TAR dentro de 2 a 4 semanas del tratamiento de TB comparado con quienes iniciaron la TAR entre 8 a 12 semanas del tratamiento de TB (RR:1.11 IC95% 1.02 a 1.20). Igualmente, se encontró mayor supresión virológica en pacientes en quienes se inició la TAR entre 1 a 4 semanas del tratamiento de TB (RR:1.19 IC95% 1.06 a 1.34) o en quienes se inició la TAR entre 8 a 12 semanas del tratamiento de TB (RR:1.14 IC95% 1 a 1.29) comparado con quienes lo iniciaron después del manejo de TB (19). También, se encontró mayor riesgo de muerte en quienes iniciaron la TAR entre 8 a 12 semanas del tratamiento de TB comparado con quienes iniciaron la TAR entre 2 a 4 semanas del tratamiento de TB (RR:0.78 IC95% 0.63 a 0.98) (18). Igualmente, se observó mayor riesgo de muerte en pacientes en quienes se inició la TAR entre 8 a 12 semanas del diagnóstico, comparado con quienes iniciaron la TAR entre 1 a 4 semanas del diagnóstico (RR:0.81 IC95% 0.66 a 0.99) (19). También, se encontró mayor riesgo de eventos adversos cutáneos grado 3 a 4 relacionados con el tratamiento en pacientes con inicio de la TAR luego de seis meses del tratamiento para TB comparado con quienes iniciaron la TAR dos semanas después del tratamiento de TB (RR:0.2 IC95% 0.06 a 0.69) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.15 Mfinanga 2014) (20).

**Tabla 3. Descripción de los artículos incluidos en la síntesis de la pregunta clínica 4 – pacientes con tuberculosis**

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
Abay, 2015(18)	RSL con meta análisis	6 ECA con 2.272 participantes	Inicio temprano de TAR (dentro de 2 a 4 semanas del tratamiento de TB)	Inicio tardío de TAR (entre 8 a 12 semanas del tratamiento de TB)

Mfinanga, 2014(20)	ECA	1.675 participantes	Inicio temprano de TAR (2 semanas después del tratamiento de tuberculosis)	Inicio tardío de TAR (inicio luego de seis meses de tratamiento para TB)
Uthman , 2015 (19)	RSL con meta análisis	8 ECA con 4.568 participantes	Inicio tardío de TAR (8 a 12 semanas)	Inicio diferido de TAR (después de manejo de TB)
			Inicio temprano de TAR (1 a 4 semanas)	Inicio tardío de TAR (8 a 12 semanas)
			Inicio temprano de TAR (1 a 4 semanas)	Inicio diferido de TAR (después de manejo de TB)

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, TAR: Terapia antirretroviral, TB: tuberculosis

#### **7.1.4.1 Certeza en la magnitud de las estimaciones del efecto de la intervención en los desenlaces importantes**

Globalmente, la certeza en la evidencia para esta pregunta fue calificada como moderada a baja. La confianza en la evidencia para los desenlaces de adherencia, eventos adversos, progresión de la enfermedad, resistencia, supresión virológica y transmisión fue calificada como baja a moderada, debido principalmente a riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de las intervenciones en comparación, lo cual implicó desbalances en la permanencia en el estudio y por imprecisión en las estimaciones obtenidas.

La evidencia para el desenlace de calidad de vida fue calificada como moderada, principalmente por el riesgo de sesgo dado que las intervenciones en comparación no estaban enmascaradas. La evidencia para el desenlace de falla virológica fue calificada como baja, debido a riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de las intervenciones en comparación, lo cual implicó desbalances en la permanencia en el estudio. La confianza en la evidencia para el desenlace de muerte fue calificada como moderada a muy baja por riesgo de sesgo en los estudios, lo cual implicó desbalances en la permanencia en el estudio, heterogeneidad entre los estudios incluidos en los meta-análisis e imprecisión de los intervalos de confianza de las estimaciones.

La confianza en los desenlaces de morbilidad materno obstétrica, morbilidad fetal y mortalidad fetal fue calificada como baja a muy baja, debido a heterogeneidad seria en la evidencia meta-analizada para estos desenlaces e imprecisión seria o muy seria en las estimaciones obtenidas.

### **7.1.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)**

#### **7.1.5.1 Balance riesgo-beneficio**

Se ha mostrado que el inicio temprano de la terapia antirretroviral se asocia con menor morbilidad asociada a VIH y menor progresión de la enfermedad, así como mayor vinculación a la atención, recuperación inmune y reducción en la transmisión del VIH. Sin embargo, la magnitud de las diferencias no es muy grande, a pesar de que estas son estadísticamente significativas. También, hay preocupación por la ocurrencia de eventos adversos en pacientes con comorbilidades. Sin embargo, la evidencia reciente no aborda desenlaces como la ocurrencia de estos eventos en el largo plazo.

Por otra parte, hay preocupación de que, en escenarios de pocos recursos, la disponibilidad de TAR afecte el acceso efectivo al tratamiento en pacientes con necesidad prioritaria de acceso a la terapia. Sin embargo, con base en estudios de modelación, se ha encontrado que, en el largo plazo, la reducción de la mortalidad asociada, así como el impacto en la incidencia del VIH son ganancias con un impacto positivo importante en el continuo de la atención.

#### *7.1.5.2 Recursos requeridos*

El estudio SLATE II es un experimento pragmático no enmascarado en tres sitios de atención primaria en Johannesburgo (Sudáfrica), en el que se asignó aleatoriamente a pacientes adultos con test de VIH positivo o en cualquier atención de VIH pero aún sin TAR, para inicio inmediato de TB en pacientes con síntomas leves de TB o para inicio estándar, con base en el algoritmo SLATE II. Se incluyeron 593 participantes no gestantes con mediana de edad de 35 y RIQ 29 a 43 años, con 63% de población femenina. Se encontró que ofrecer la posibilidad de inicio inmediato de TAR incrementó la probabilidad de iniciar TAR en 28 días o menos y de retener a las personas en la atención hasta 8 meses después del reclutamiento (74% en grupo de intervención vs 59% en grupo estándar), la retención no fue diferente después de ocho meses de reclutamiento (17% en grupo de intervención vs 20% en grupo de control), resaltando el rol de desplegar recursos que no sólo garanticen que las personas inicien el tratamiento sino abordar también las barreras que afectan la permanencia de las personas en el tratamiento. Si bien la tasa de supresión viral a 8 meses de seguimiento fue superior en el grupo de intervención (44%) que en el grupo de manejo estándar (32%), no se observaron diferencias en la tasa de supresión en los pacientes perdidos del estudio (30% en grupo intervención vs 28% en grupo control), probablemente reflejando el impacto de la falta de información sobre su estatus virológico (21).

En un estudio de corte transversal conducido en Australia se evaluó el tiempo a inicio de TAR si se llevaran a cabo las pruebas diagnósticas previo al inicio de TAR (incluida genotipificación, carga viral, entre otros) en el sitio de atención una vez el paciente recibe una prueba rápida positiva y antes de prueba Western Blot confirmatorio, en hombres que tienen sexo con hombres y bisexuales activos. El comparador fue un control histórico de pacientes atendiendo el mismo servicio en el año precedente, en el que los pacientes viviendo con VIH comenzaban su seguimiento después de la confirmación con Western Blot. El estudio mostró que sólo en un paciente de inicio de la TAR inmediato se trataba de un falso positivo. Por otra parte, el estudio no encontró diferencias en el tiempo de inicio de TAR entre los grupos, aunque en todos los casos fue inferior a seis semanas. El estudio mostró que la implementación del inicio temprano, con los resultados de una prueba rápida y previo al Western Blot, contribuyó a reducir la barrera de diagnóstico y tratamiento en puntos de atención, con un bajo riesgo de falsos positivos (22).

Un estudio clínico aleatorizado realizado por Koenig et al. se llevó a cabo para comparar el inicio de la terapia temprana versus el manejo estándar para evaluar los costos incurridos en cada grupo a un máximo de 3 años. El grupo de terapia temprana tuvo costos significativamente más bajos para otras pruebas de laboratorio y radiografías de tórax. El costo total por paciente para medicamentos diferentes a la terapia antirretroviral,

para el recuentos de células CD4 y para las pruebas clínicamente indicadas y radiografías durante el estudio fue aproximadamente un 30% menor en el grupo de terapia temprana (US \$275 vs US \$384; p, 0,0001) (23).

#### *7.1.5.3 Valores y preferencias*

##### Gestantes:

En el experimento PROMISE, llevado a cabo en África Subsahariana, Asia y Américas, se reclutaron mujeres gestantes y postparto infectadas con VIH asintomáticas, no elegibles para manejo contar según las guías locales, y fueron asignadas aleatoriamente a estrategias dirigidas a comparar la eficacia de estrategias de prevención perinatal y seguridad fetal y materna. A partir de la publicación de los resultados del estudio START, el cual informó la actual recomendación de iniciar la TAR de manera universal para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad. Con base en esto, el estudio PROMISE fue suspendido, con 5,400 mujeres reclutadas, quienes fueron re contactadas una vez se publicó el estudio START (24) para realizar consejería sobre la recomendación del tratamiento, en la cual, a las mujeres que ya estaban recibiendo TAR se les indicó que seguirían recibiendo normalmente, mientras que a las mujeres que no, se les recomendó iniciar inmediatamente la TAR. Se reportan los hallazgos sobre el inicio de TAR en esta población y las razones para la decisión. La principal razón para declinar el inicio inmediato de TAR fue la necesidad de más tiempo para considerar el tratamiento (44%), seguido por sentirse bien y saber que sus conteos de CD4 estaban altos (19%). Alrededor de 8% de las madres expresaron preocupación por los eventos adversos del TAR, en 7% que el consumo de TAR develara el estatus de infección y 7% preocupación por tener que comprometerse con un tratamiento de por vida. Por otra parte, la principal razón para iniciar el TAR en la primera sesión de consejería fue la preocupación por la salud (46%), porque fue una recomendación del equipo (36%) y por preocupación por el conteo de CD4 (16%). De estas últimas, su conteo medio de CD4 fue inferior que entre quienes dijeron que se sentían bien y consideraban que su CD4 estaba suficientemente alto. Además, la probabilidad de inicio de la TAR se incrementó a través de las seis sesiones de consejería planeadas durante el seguimiento. Estos hallazgos sugieren que la implementación de la estrategia de la TAR universal temprana requiere de preparar a las personas y sensibilizar a las comunidades sobre los beneficios de la estrategia (25).

#### *7.1.5.4 Costo – efectividad*

En Haití se llevó a cabo un ECA con evaluación económica en el que se comparó inicio temprano de TAR (dentro de dos semanas del reclutamiento) vs estándar (cuando el paciente presentaba conteo de CD4 inferior a 200células/mm<sup>2</sup> o enfermedad definitiva de SIDA) en pacientes quienes viven con VIH con conteo de CD4 entre 200 a 350 células/mm<sup>3</sup>; con base en este experimento se evaluó la costo-efectividad. Se incluyeron 816 participantes adultos, que fueron observados en una mediana de tiempo de 21 meses. El inicio temprano de TAR implicó un mayor costo por TAR (US\$398 vs US\$81), pero menos costos relacionados con medicamentos no TAR, conteos de CD4, exámenes de laboratorio requeridos y radiografías (US\$275 vs US\$384), comparado con el manejo estándar. A tres años de seguimiento, la razón de costo efectividad US\$2,050/año de vida

ganado (IC95%722-US\$5,537), excluyendo los exámenes requeridos para el estudio. Se consideró que la estrategia es costo-efectiva, ya que se el costo en dólares por cada año de vida ganado fue tres veces inferior que el producto interno bruto per cápita en un máximo de tres años, excluyendo los costos asociados a exámenes de laboratorio del estudio (23).

La evidencia sugiere que, aunque la implementación de la estrategia requiere cambios programáticos que implican costos iniciales adicionales, la simplificación de la estrategia de administración de TAR y los recursos que no serían utilizados en la atención de eventos adversos evitados supera dichos costos iniciales, por lo que la estrategia sería costo-efectiva. Sin embargo esta información es válida para la población haitiana.

#### *7.1.5.5 Equidad*

En un estudio llevado a cabo en Quebec que encontró que los pacientes con trabajo pago tuvieron mayor probabilidad de iniciar TAR de manera temprana (aOR 2.43 (IC95% 1.19-4.95)), independientemente de niveles de CD4 y CD8. Los autores indican que este es un hallazgo no esperado, dado que el copago para adquirir el tratamiento es bajo (Mehraj 2018). Este hallazgo se ha encontrado también en escenarios donde no se requiere copago, como España, y en escenarios sin cobertura universal en salud, como en Uganda. Por lo tanto, aspectos potencialmente relacionados con estatus socioeconómico deben ser considerados para que toda la población se beneficie del inicio temprano de TAR.

En un estudio llevado a cabo en catorce sitios de atención en salud en Eswatini, quienes entrevistaron a 3.019 pacientes con VIH quienes iniciaron el tratamiento con TAR inmediatamente después del diagnóstico o cuando el sistema inmune estaba deprimido. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto del inicio inmediato de la TAR en aspectos económicos de la vida de los pacientes. Dado que el diseño del estudio fue de intervención escalonada en los catorce sitios del estudio, el comparador en cada cluster (sitio) fue el mismo sitio en el periodo anterior a la implementación de la estrategia de inicio inmediato de TAR. Se encontró que la intervención no tuvo impacto en el uso del tiempo que no fuera en reposo (RR:1.0 IC95% 0.96 a 1.05), uso de tiempo generando ingresos (RR:0.94 IC95% 0.73 a 1.20). Se encontró una reducción no significativa en el empleo y en el gasto del hogar. Tampoco se encontraron diferencias en estándares de vivienda. De acuerdo a los autores, aunque la evidencia del beneficio clínico del inicio inmediato estaba demostrada, el potencial impacto en los aspectos económicos de los pacientes no estaban claros, ya que el inicio de la TAR podía implicar la presentación de eventos adversos, un incremento en la frecuencia a las clínicas y el estigma por el consumo de TAR, así como un mayor gasto de bolsillo, por ejemplo, para transporte y otros relacionados con el incremento en el contacto con los servicios de salud. Sin embargo, la evidencia de este estudio sugirió que el inicio temprano no implicó cambios significativos en la posibilidad de seguir generando ingresos ni en las condiciones de vida de los pacientes (26)

Gestantes:

Un estudio de cohorte prospectiva llevado a cabo en Londres evaluó la asociación entre la intención de la gestación actual (planeado o no planeado) y la carga viral elevada hasta 5 años en el postparto. Se incluyeron 459 mujeres gestantes durante la atención prenatal y fueron observadas hasta 43 meses en el postparto. Se encontró que las gestaciones ambivalentes o no planeadas fueron relativamente comunes (20% y 60%, respectivamente), y que la proporción de cargas virales elevadas se incrementó durante la gestación, siendo de 15% a las 6 semanas de gestación hasta 43% entre 36 a 60 meses en el post-parto. La probabilidad de cargas virales elevadas fue significativamente mayor en mujeres con embarazo no planeado que en mujeres con embarazo planeado (OR 2.87 IC96% 1.46 a 5.64) y superior, aunque no estadísticamente significativo, en las mujeres con gestación ambivalente (OR:2.19 IC95% 0.97 a 4.82). Aunque no es factible que exista una relación causal entre la planeación de la gestación y la carga viral, este hallazgo puede dar cuenta de las características de vulnerabilidad en el entorno de la mujer, incluido el acceso tardío a controles prenatales, que puede influir en el inicio tardío de TAR y en la adherencia al manejo (27).

El acceso temprano a TAR está estrechamente relacionado con un diagnóstico temprano, lo cual se relaciona con controles prenatales tempranos. Sin embargo, en Colombia hay heterogeneidad en el acceso al control prenatal de acuerdo a factores como el régimen de aseguramiento, lo cual puede representar tanto barreras institucionales que desalientan a las mujeres a buscar la atención como desconocimiento y vulnerabilidad en general por parte de la madre. En la cohorte de 2018 (28), el 71.7% de las mujeres gestantes viviendo con VIH pertenecían al régimen subsidiado, mientras 26.5% pertenecía al régimen contributivo. Además, 11.1% de ellas tenían pertenencia étnica afrocolombiana, mientras 83.7% se identificaron en otros grupos étnicos. Por otra parte, de acuerdo al reporte de la Cuenta de Alto Costo de 2019 (4), la edad gestacional en el momento de la detección fue discretamente superior en el régimen subsidiado (18 semanas (rango 12 a 28 semanas)) que en el contributivo (16 semanas (rango 11 a 22 semanas)). Adicionalmente, se reportó que las mujeres en el régimen contributivo tuvieron mayor probabilidad de recibir TAR durante la gestación (57.5%) comparado con las mujeres del régimen subsidiado (48.5%), quienes tendieron a recibir el TAR principalmente antes de la gestación reportada (41.5%), sugiriendo una discontinuación del tratamiento desde la gestación anterior. Además, la probabilidad de no recibir TAR en la gestación reportada fue mayor en pacientes del régimen subsidiado (6.97%) que en mujeres del régimen contributivo (3.19%). La edad gestacional al inicio de TAR fue de 21.2 semanas en el régimen subsidiado, lo cual fue superior que en el régimen contributivo (18.1 semanas) (4).

La OMS también ha sugerido a partir del análisis de barreras y facilitadores del inicio temprano de TAR que la estandarización del tratamiento a toda la población viviendo con VIH contribuiría a reducir la brecha en el inicio de TAR, por ejemplo, al facilitar que cualquier personal de salud pudiera iniciar el mismo esquema justo después del diagnóstico. Es posible que en la tamización inicial de la madre gestante que asiste al control prenatal se pueda dar inicio a TAR por parte del personal que inicia el tratamiento, si el régimen a iniciar está estandarizado y no requiere demasiado entrenamiento, reduciendo así los tiempos de referencia a especialistas.



### 7.1.5.6 Aceptabilidad

En 2015, se llevó a cabo un estudio para evaluar los valores y preferencias de personas viviendo con VIH, cuidadores y proveedores en relación con el inicio temprano de la TAR en relación con el conteo de CD4. Se llevaron a cabo consultas comunitarias consistentes en talleres realizados en 8 países (incluido Perú en Latinoamérica). Se realizaron tres talleres por país con 8 a 12 participantes, tres de los cuales fueron hechos con adolescentes, cinco con adultos viviendo con VIH, tres con padres y cuidadores viviendo con VIH, tres con usuarios de drogas, dos con trabajadores sexuales, cuatro con hombres que tienen sexo con hombres y personas transgénero, y cuatro con proveedores de servicios. En total, se incluyeron 280 participantes, de los cuales 206 representaron los diferentes grupos de pacientes. Se encontró que, para los participantes, debe primar el derecho de los pacientes a decidir sobre el inicio de TAR. Especialmente, teniendo en cuenta que las personas que son diagnosticadas sin estar enfermas pueden tener dificultades para motivarse a iniciar y adherirse al tratamiento. Debe tenerse también en cuenta el rol del estigma y la discriminación, como barreras tanto para el acceso como la adherencia; lo cual implica garantizar un acceso gratuito o económico a TAR, garantizar la confidencialidad, un fácil acceso a las instalaciones donde se provea el tratamiento, y personal entrenado (29).

En un estudio de cohorte retrospectiva, se evaluó el tiempo de inicio de TAR y las razones para el inicio diferido o no inicio de TAR en los pacientes viviendo con VIH atendidos en dos clínicas en Londres. Se incluyeron 292 participantes, de los cuales 254 iniciaron la TAR durante el periodo de observación el estudio (entre agosto 2015 a diciembre 2016). El tiempo mediano de inicio fue de 29 días (RIQ entre 0 a 514 días). También, los pacientes que no habían iniciado TAR tuvieron mayores niveles de CD4 que los que ya habían iniciado (500 vs 388 células/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), reflejando la práctica del inicio de la TAR en relación con la progresión de la enfermedad. Se encontró que las principales razones para retraso de TAR incluyeron preferencia del paciente, periodos de ajuste y dificultades para dejar el trabajo. También, el inicio diferido fue más frecuente en pacientes usuarios de drogas inyectables y un periodo de ajuste al nuevo diagnóstico de infección. En este estudio no se observaron diferencias en supresión virológica a seis meses de seguimiento, en relación con el momento de inicio del TAR. En el aspecto clínico, el retraso se asoció con menor urgencia percibida en relación con niveles de CD4 (30).

Se llevó a cabo un estudio cualitativo, en el contexto del experimento REALITY en Uganda y Zimbabwe en 2015. Se incluyeron 48 participantes, para explorar la lógica de los participantes sobre la decisión de retrasar el diagnóstico y/o el inicio de la TAR. Se resaltó el impacto de la falta de interés en reconocer el diagnóstico de VIH como una barrera para el inicio de TAR. Además, los participantes mencionaron que la percepción de que la salud era suficientemente buena, ya que no presentaban síntomas de SIDA, usualmente los disuade de iniciar el tratamiento. Finalmente, el estigma y la información popular sobre los posibles eventos adversos del TAR les disuadía de iniciar el TAR. Este estudio resalta la necesidad de proveer información completa y alineada con los valores y creencias de la comunidad, con el fin de abordar directamente estas barreras (31).



### *Gestantes:*

Un estudio de corte transversal llevado a cabo en Myanmar exploró las brechas en el inicio de la TAR o de la profilaxis en mujeres gestantes viviendo con VIH, retraso en el inicio de la TAR o profilaxis y los factores asociados al retraso. Se obtuvo información de pacientes de cinco centros de salud utilizando información obtenida rutinariamente en la atención. Se incluyeron 303 mujeres gestantes, de las cuales 29% habían sido diagnosticadas antes del embarazo actual y 71% durante el embarazo actual. De las 303 mujeres incluidas, 84% habían iniciado la TAR durante el periodo de observación; y de estas 109 tuvieron un inicio retrasado de TAR (superior a dos semanas desde el diagnóstico). Entre los factores analizados, sólo se encontró que vivir en uno de los cuatro municipios del estudio explicó este retraso, comparado con el municipio estándar (aPR:4.2 IC95% 1.2 a 14.8), pero no se exploran las características específicas del sitio que explican este hallazgo. Sin embargo, los autores indican que se ha sugerido un impacto importante del miedo a los eventos adversos de TAR, el no tener la oportunidad de preguntar sobre el medicamento o sobre las dosis, el haber escuchado experiencias negativas por uso de TAR o tener una pobre red de apoyo. Además, también se mencionan factores asociados al sistema de salud; por ejemplo, por pobre interacción de los pacientes, falta de personal y pobre accesibilidad (32).

En un estudio de cohorte prospectiva de Myanmar, que incluyó 670 mujeres reclutadas en el programa de control prenatal entre marzo de 2011 y diciembre de 2016, se encontró que 88% iniciaron TAR. De 585 mujeres que tuvieron el parto durante o antes de la fecha de censura, 89% estaban recibiendo TAR o profilaxis. De las que lo iniciaron antes del parto, sólo 59% continuó la TAR o la profilaxis por más de ocho semanas desde el parto. Se encontró que mujeres cuyos esposos no tenían estatus de infección registrado tenían un riesgo 40% mayor de tener una duración corta de la TAR (33).

#### *7.1.5.7 Factibilidad*

Actualmente, en Colombia sólo el 46% de la población con VIH recibe TAR (2). Se ha sugerido que la implementación de la estrategia incrementaría esta prevalencia en un 35% la prevalencia de personas recibiendo TAR con niveles de CD4 en 500 células/mm<sup>3</sup> o menor. Sin embargo, esta efectividad sería inferior teniendo en cuenta que también debería incrementarse el diagnóstico, con el fin de identificar a las personas en niveles mayores de CD4. Por lo tanto, en el escenario nacional, la capacidad de esta estrategia para alcanzar el objetivo de 90% de personas con VIH en tratamiento está limitada por el acceso a diagnóstico y por la estructuración de un programa que garantice el acceso permanente y sostenido para mejorar la adherencia al tratamiento.

Debido a que la implementación de esta recomendación implicaría un incremento en la demanda de la TAR, potencialmente limitando la oferta de la TAR para pacientes que la requerirían de manera prioritaria, el programa dirigido al inicio de la TAR debe contar con la flexibilidad suficiente para garantizar que las personas accedan al tratamiento de manera voluntaria, en relación directa con el riesgo del paciente, y a la capacidad de la cobertura del TAR en el país.

## 7.2 Pregunta clínica 5

¿Cuál es el mejor esquema de terapia antirretroviral inicial en personas con edad igual o mayor a 18 años que viven con VIH, incluidas gestantes, sin experiencia previa con antirretrovirales?

### 7.2.1 Antecedentes

Aunque la cobertura de TAR ha incrementado de manera importante en la última década, la prevalencia de TAR en población viviendo con VIH a 2019 en Colombia fue de alrededor del 45%, que es aproximadamente la mitad del objetivo planteado por ONUSIDA en términos de cobertura. Es prioritaria la identificación de estrategias que faciliten el inicio del TAR con equidad, maximizando su efectividad y reduciendo la frecuencia de eventos adversos.

De acuerdo al reporte de la CAC de 2019 (4), los dos esquemas más frecuentemente formulados en pacientes *naïve* son efavirenz, emtricitabina, tenofovir (40.2%) y abacavir, efavirenz, lamivudina (15.6%), en relación con la recomendación de la GPC-VIH-2014 (34).

La GPC-VIH-2014 recomendó iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes *naïve* viviendo con VIH con esquemas de efavirenz, atazanavir/r, darunavir/r ó raltegravir, combinados con backbone compuestos por abacavir/lamivudina (ABC/3TC) ó tenofovir disoproxilo/emtricitabina (TDF/FTC). Revisiones posteriores de la evidencia han mostrado que regímenes basados en dolutegravir combinados con dos inhibidores nucleósido de transcriptasa reversa conducen a mayor supresión viral y menor riesgo de discontinuación y ocurrencia de resistencia, comparado con regímenes basados en EFV (35). Sin embargo, también se ha reportado un incremento de peso y alteraciones del sueño, así como un probable riesgo de defectos del tubo neural, lo cual requiere atención en el TAR de elección en mujeres en edad fértil.

Esta pregunta busca generar una recomendación sobre qué tratamiento antirretroviral iniciar en pacientes adultos *naïve* viviendo con VIH.

#### *Gestantes:*

El tratamiento antirretroviral en gestantes es una de las estrategias fundamentales para reducir la transmisión vertical entre la madre y el hijo, la cual se puede producir durante la gestación, durante el parto, o posteriormente durante la lactancia. En Colombia, durante 2018, 88.1% de las mujeres gestantes viviendo con VIH recibieron TAR durante el embarazo, siendo el esquema con zidovudina+lamivudina+lopinavir/ritonavir el más utilizado (27.4%), seguido por tenofovir+emtricitabina+atazanavir/ritonavir (17.4%) (28), los cuales corresponden con los esquemas recomendados por la GPC-VIH-2014 (34) para esta población.

En aras de incrementar la cobertura de TAR, se ha recomendado por algunas agencias (35), unificar la recomendación de TAR a toda la población adulta incluyendo mujeres gestantes. También, teniendo en cuenta un estudio observacional en Botswana se generó una alerta sobre el posible riesgo de defectos de tubo neural en hijos de madres tratadas con dolutegravir en el periodo preconcepcional (con una prevalencia de 0.95%). Sin

embargo, estudios posteriores en la misma población, en los que se incrementó la vigilancia en la población, sugieren que no hay evidencia que soporte la alerta ya que la frecuencia se ha reducido hasta un 0.3% y el hallazgo no se ha replicado en otros contextos (35,36). Además, se ha indicado que Botswana no tiene política de inicio de ácido fólico en esta población, lo cual podría contribuir a explicar este hallazgo. Actualmente, se considera que debe continuarse la vigilancia del evento y, en relación con la recomendación, explicar a la paciente esta información, para permitirle tomar una decisión informada.

Ante la presencia de nuevos esquemas de tratamiento, la incertidumbre en la evidencia, la necesidad de acceder más oportunamente y conseguir más adherencia en esta población, se ha realizado la búsqueda sistemática de evidencia para esta pregunta, que busca abordar la evidencia disponible sobre el tratamiento para inicio de manejo antirretroviral en gestantes.

## 7.2.2 Recomendaciones



### Recomendación 12:

Se recomienda, en personas con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de infección por VIH sin experiencia previa con antirretrovirales, iniciar tratamiento con antirretroviral según los siguientes esquemas:

Regímenes	Esquemas
Regímenes preferidos	<p>Dolutegravir (DTG) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Dolutegravir (DTG) / abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)</p> <p>Dolutegravir (DTG) / lamivudina (3TC)</p>
Regímenes alternativos	<p>Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)</p> <p>Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Raltegravir (RAL) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Elvitegravir / cobicistat (EVG/c) / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC)</p>

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** moderada a baja

**Justificación:**

- La evidencia evaluada mostró superioridad en términos de efectividad y seguridad de dolutegravir, comparado con los demás antirretrovirales. Esquemas basados en dolutegravir han mostrado consistentemente superioridad en términos de supresión viral y reducción de la progresión de la enfermedad, con mejor adherencia en relación con eventos adversos (menor suspensión del tratamiento debido a eventos adversos con dolutegravir que con otros medicamentos). También, se ha descrito menos frecuencia de aparición de resistencia en pacientes manejados con dolutegravir.
- Bictegravir mostró un perfil de seguridad y efectividad similar al de dolutegravir, pero el panel no lo considera como primera línea de manejo, debido a que no está disponible en el país. Sin embargo, dada la alta calidad de la evidencia que respalda su indicación en esta población, el panel considera que es una estrategia a considerar dependiendo de la aprobación por la autoridad competente y una vez surta los procesos de registro sanitario en el país.
- Raltegravir y elvitegravir/cobicistat han mostrado efectividad en términos de supresión viral con menor progresión de la enfermedad, y comparten un perfil de seguridad y efectividad similar, y el panel considera que son estrategias de manejo alternativas para el manejo de los pacientes adultos viviendo con VIH. En particular con elvitegravir/cobicistat, se requiere para atender las posibles contraindicaciones en el tratamiento por interacción medicamentosa.
- Los regímenes basados en doravirina han mostrado un perfil de seguridad y efectividad similar al de elvitegravir o raltegravir, y se encuentra disponible en el país.
- Estas recomendaciones están alineadas con las preferencias y valores de los pacientes, quienes prefieren un régimen que prolongue el periodo libre de enfermedad, con baja frecuencia de eventos adversos. Los eventos adversos se han descrito como una barrera para la adherencia al tratamiento.
- Los regímenes recomendados se encontraron dentro de las estrategias más costo efectivas, comparado con otros regímenes previos recomendado, de acuerdo al estudio de costo efectividad llevado a cabo por el grupo desarrollador de la guía.
- Así mismo, quedan como recomendaciones fuertes a favor aquellas intervenciones con mayor factibilidad de implementación inmediata, como es el caso de dolutegravir, raltegravir y elvitegravir. Los regímenes basados en bictegravir y doravirina no pueden ser implementados inmediatamente, ya que no están disponibles en el país, pero dada la alta calidad de la evidencia que respalda su formulación, el panel considera que el país y los pacientes viviendo con VIH se beneficiarían de indicar que son alternativas de manejo una vez

estén disponibles en el país y hayan surtido los procesos regulatorios correspondientes.

### **Decisión sobre la fuerza de la recomendación**

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí



### **Recomendación 13:**

Se sugiere, en personas con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de infección por VIH sin experiencia previa con antirretrovirales, considerar el régimen bictegravir (BIC) / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC) dentro de los esquemas de regímenes preferidos y doravirina (DOR) / lamivudina (3TC) / tenofovir disoproxil fumarato (TDF) dentro de los esquemas de regímenes alternativos para el tratamiento de inicio, una vez estén autorizados por la autoridad competente.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor

**Certeza en la evidencia:** moderada a alta

### **Justificación**

Los esquemas basados en bictegravir y en doravirina han mostrado ser efectivos y seguros en pacientes que van a iniciar TAR. La evidencia mostró que estos regímenes reducen el riesgo de progresión de enfermedad y el riesgo de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos. Estos desenlaces son relevantes para los pacientes, quienes prefieren un tratamiento que reduzca el riesgo de progresión y que sean seguros, no sólo debido a las molestias ocasionadas por los eventos adversos sino también porque pueden asociarse con develación no intencional del diagnóstico de infección. Al momento de generar esta recomendación, esta tecnología no está disponible en el país ni cuenta con autorización INVIMA. Sin embargo, el panel decidió recomendar su uso una vez se encuentren disponibles en el país y autorizadas por la autoridad competente, dada la alta calidad de la

evidencia que muestra beneficios sustanciales para los pacientes manejados con estos regímenes. Además el panel también considera la posibilidad futura de realizar las evaluaciones económicas pertinentes, una vez se cuente con la información de los costos de estas moléculas en el territorio colombiano.

### Decisión sobre la fuerza de la recomendación

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí



### Recomendación 14:

Se recomienda, en gestantes mayores a 18 años viviendo con VIH sin experiencia previa con antirretrovirales e independientemente de la edad gestacional, iniciar tratamiento con antirretroviral según los siguientes esquemas:

	Esquemas
Regímenes preferidos	<p>Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Dolutegravir (DTG) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)</p> <p>Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)</p>
Regímenes alternativos	<p>Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / Emtricitabina (FTC)</p> <p>Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) **</p>

	<p>Darunavir/ritonavir (DRV/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) *</p> <p>Darunavir/ritonavir (DRV/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) *</p>
--	---

**Certeza de la evidencia:** Baja

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

\*Consideración sobre dosis en gestantes (doble dosis de DRV/r)

\*\* Carga viral

**Justificación**

Los regímenes basados en dolutegravir y raltegravir han mostrado ser efectivos y seguros en gestantes. Estos regímenes se han asociado con una menor progresión de la enfermedad y menor suspensión del tratamiento debido a eventos adversos, además de reducir el riesgo de transmisión materno infantil. Con base en una señal relacionada con un posible mayor riesgo de defectos de tubo neural en hijos de mujeres en manejo con dolutegravir, se había sugerido evitar el uso de dolutegravir en mujeres en edad fértil o durante el embarazo. Sin embargo, la evidencia posterior no ha mostrado resultados consistentes que soporten dichos hallazgos, por lo que el panel considera que es seguro recomendar el uso de regímenes basados en dolutegravir en esta población. Por otra parte, los regímenes recomendados mostraron ser costo-efectivos en mujeres gestantes. Con base en los valores y preferencias de los pacientes, el panel consideró que el hecho de que estos regímenes sean esquemas sencillos y seguros, pueden facilitar la adherencia al tratamiento, en consonancia con los valores y preferencias de las pacientes en relación con el tratamiento antirretroviral. Finalmente, estos esquemas están disponibles en el país, por lo que la implementación de estas recomendaciones es factible. Finalmente, a pesar de que INVIMA emitió una advertencia sobre el uso de dolutegravir en gestantes, por el riesgo de defectos de tubo neural en hijos nacidos de madres en manejo con dolutegravir en periodo peri concepcional, con base en evidencia observacional temprana de un estudio llevado a cabo en Botswana. Sin embargo, la vigilancia posterior sobre esta evidencia no respalda la alerta emitida, por lo cual se considera que el dolutegravir es una alternativa de tratamiento antirretroviral en gestantes.

**Decisión sobre la fuerza de la recomendación**

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados

Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

### 7.2.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE, para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el anexo 5. Para la síntesis de evidencia de efectividad y seguridad se incluyeron 22 RSL con meta análisis para la población adulta (ver tabla 5) y 14 ECAs, se analizaron 5 RSL con meta análisis y 2 ECAs para la población de gestantes (ver tabla 6) y 3 RSL con meta análisis para pacientes con tuberculosis (ver tabla 7).

### 7.2.4 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Se describe la información de población adolescente y personas adultas (mayores de 18 años), gestantes y pacientes con tuberculosis, de manera separada.

#### *Adultos y adolescentes (mayores de 18 años)*

##### *Adherencia:*

- Este desenlace fue evaluado en 20 estudios. Se encontró mayor frecuencia de discontinuación del tratamiento por eventos adversos en pacientes en manejo con efavirenz que con dolutegravir en 48, 96 y 144 semanas de seguimiento (entre 23 y 100 discontinuaciones menos en pacientes recibiendo dolutegravir por cada 1,000 pacientes tratados) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.16 Rutherford 2016, 7.6.7.17 Cruciani 2019, Venter 2020, Kanters 2020) (37–40). Se encontró mayor frecuencia de discontinuación del tratamiento por eventos adversos en pacientes recibiendo nevirapina que efavirenz (RR:0.7 IC95% 0.5 a 0.9), en pacientes recibiendo efavirenz en dosis de 600mg que en dosis de 400mg (RR:0.4 IC95% 0.23 a 0.79), y en pacientes recibiendo elvitegravir/cobicistat/tenofovir disproxilo/emtricitabina que en pacientes recibiendo elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamida/emtricitabina (RR:0.45 IC9% 0.20 a 0.99) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.18 Kanters 2020, 7.6.7.19 Tao 2020)(40–42). Se encontró mayor riesgo de discontinuación de tratamiento en pacientes recibiendo efavirenz que en pacientes recibiendo raltegravir (RR:2.7 IC95% 1.1 a 6.9), dolutegravir (RR:4.3; IC95% 2.2 a 8.3), rilpivirina (RR:2 IC95% 1 a 3.8) y atazanavir/ritonavir (RR:1.4 IC95% 1.1 a 1.8) Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.20 Ford 2015. (42).

##### *Eventos adversos:*



- Se encontró mayor riesgo de eventos adversos como náusea (RR:0.5 IC95% 0.35 a 0.72), infección del tracto respiratorio (RR:0.65; IC95% 0.43 a 0.98) y eventos adversos relacionados con el medicamento del estudio (RR:0.70; IC95% 0.56 a 0.88) en pacientes tratados con un régimen basado en dolutegravir/abacavir/lamivudina comparado con pacientes recibiendo bicitegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina, aunque el régimen basado en bicitegravir incrementó el riesgo de tos (RR:2.5 IC95% 1.12-5.61) y de eventos adversos serios (a la semana 96 RR:1.69 IC95% 1.13-2.53) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.21 Orkin 2020, 7.6.7.22 Stellbrink 2020 Wohl, 7.6.7.23 Gallant 2017, Sax 2017)(43–47).
- En pacientes manejados con doravirina se observó menor frecuencia de eventos adversos relacionados con el medicamento (OR:0.32 IC95% 0.19-0.53) comparado con efavirenz para el desenlace diarrea (RR:0,71 IC95% 0.54-0.95) comparado con darunavir/ritonavir + abacavir lamivudina o darunavir/ritonavir + lamivudina/tenofovir disoproxilo (48,49). Sin embargo, doravirina se asoció con mayor riesgo de tos (RR:2.3 IC95% 1.11-4.77) y a infección de tracto respiratorio superior (RR:1.7 IC95% 1.11-2.61). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.24 Afify 2020,7.6.7.25 Molina 2020).
- En pacientes tratados con un esquema basado en darunavir/ritonavir + tenofovir disoproxilo/emtricitabina, se encontró menor riesgo de alteraciones en bilirrubina sérica comparado con atazanavir/ritonavir tenofovir disoproxilo/emtricitabina (RR:0.01 IC95% 0.01-0.04) y se encontró menor riesgo de eventos adversos serios comparado con lopinavir/ritonavir + tenofovir disoproxilo/lamivudina (RR:0.62 IC95% 0.42-0.93). También se encontró menor riesgo de eventos adversos serios en pacientes tratados con darunavir/ritonavir comparado con dolutegravir (RR:0.5 IC95% 0.26-0.94) (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.26 Balayan 2017). (50).
- Pacientes tratados con un régimen de dolutegravir + tenofovir + emtricitabina tuvieron menor riesgo de mareo grado 2 a 4 (RR:0.08 IC95% 0.01-0.58) y de elevación de ALT grado 3 a 4 (RR:0.39 IC95% 0.16-0.92), comparado con efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo (39,40). Sin embargo, pacientes con este régimen tuvieron mayor riesgo de hipertensión grado 2 a 4, comparado con efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo (39). (Ver perfil de evidencia en anexo Venter,7.6.7.18 Kanters 2020)
- En pacientes tratados con efavirenz se encontró menor riesgo de mareo (RR:0.08 IC95% 0.01-0.58) y elevación de ALT grado 3 a 4 (RR:0.39 IC95% 0.16-0.92) comparado con dolutegravir. Por su parte, efavirenz se relacionó con menor riesgo de transaminasas elevadas (RR:0.52 IC95% 0.35-0.78), y eventos adversos hematológico (RR:0.48 IC95% 0.28-0.82) comparado con nevirapina (40,42,51). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.18 Kanters 2020, 7.6.7.20 Ford 2015, Mbuagbaw 2009)
- También, nevirapina se relacionó con mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad que el efavirenz (OR:2.18 IC9% 1.63-2.90). Comparado con efavirenz, se observaron más eventos toxicidad del sistema nervioso central o eventos neurológicos en pacientes tratados con nevirapina (OR:0.29 IC95% 0.18-0.46), con

rilpivrina (RR:0.52 IC95% 0.45-0.60), con dolutegravir (RR:16.7 IC95% 2-137.8) y con atazanavir/ritonavir (RR:2.4 IC95% 1.5-3.8) (52,53). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.27 Shubber 2013, 7.6.7.28 Li 2014).

- Pacientes en tratamiento con un régimen de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida tuvieron menos riesgo de eventos adversos disminución de densidad mineral ósea en cadera (RR:0.36 IC 95% 0.27-0.48) y en columna vertebral (RR:0.57 IC95% 0.57 IC95% 0.50-0.65), así como menos eventos adversos renales (RR:0.31 IC95% 0.14-0.69) (41). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.19 Tao 2020).
- Pacientes en manejo con fosamprenavir/ritonavir tuvieron menos riesgo de incremento de bilirrubina sérica (RR:0.03 IC95%0.00-0.49) y de hiperbilirrubinemia (RR:0.06 IC95% 0.00-0.99) comparado con pacientes en manejo con atazanavir/ritonavir (54).

#### *Falla virológica:*

- Se encontró mayor riesgo de falla virológica en pacientes tratados con nevirapina comparados con pacientes en manejo con efavirenz (RR:0.85 IC95% 0.73-0.99), y en pacientes manejados con rilpivrina comparado con efavirenz (RR:1.70 IC95% 1.21-2.38) (53,55). También se observó mayor riesgo de fracaso virológico en pacientes en manejo con lopinavir/ritonavir que en pacientes en manejo con fosamprenavir/ritonavir (IC95% 0.9 IC95% 0.42-0.94) (40).

#### *Mortalidad:*

- Este desenlace se evaluó en 12 artículos, pero no se encontraron diferencias significativas entre las comparaciones.

#### *Peso:*

- Se observó mayor riesgo de obesidad emergente en pacientes tratados con dolutegravir emtricitabina tenofovir alafenamida que en pacientes tratados con efavirenz tenofovir disoproxilo emtricitabina (RR:2.32 IC95% 1.35-3.98) (39). Pacientes tratados con dolutegravir ganaron en promedio 3 kilogramos más de peso a las 48 semanas de seguimiento (IC95% 1.94-4.16) y 5.63 kilogramos más de peso a las 96 semanas de seguimiento (IC95% 2.49-8.76) comparado con pacientes tratados con efavirenz (40).

#### *Progresión de la enfermedad:*

- Se observó un incremento promedio mayor en niveles de CD4 en pacientes tratados con dolutegravir comparado con efavirenz 600mg a las 24 semanas de seguimiento (28.3 células/ml IC95% 15.2-41), 48 semanas de seguimiento (32.9 células/ml IC95% 20.4-45.9), 96 semanas de seguimiento (24.0 células/ml IC95% 4.45-43.8) y a las 144 semanas de seguimiento (49.1 células/ml IC95% 20.2-78.1) (40).

#### *Resistencia:*

- Se observó mayor riesgo de resistencia al medicamento en pacientes recibiendo nevirapina que en pacientes recibiendo efavirenz (RR:0.76 IC95% 0.6-0.95) (51).

También, se encontró mayor riesgo de resistencia a NRTI en pacientes en manejo con efavirenz 600 que con dolutegravir (OR:0.18 IC95% 0.04-0.80) (40).

*Supresión virológica:*

- Se observó mayor supresión virológica (menos de 50 copias/ml de carga viral) a 96 semanas de seguimiento en pacientes en manejo con dolutegravir (RR:0.84 IC95% 0.75-0.93) y con raltegravir + tenofovir disoproxilo/emtricitabina (RR:0.94 IC95% 0.88-0.99) (50). También se observó mayor supresión virológica en pacientes en tratamiento con dolutegravir que con efavirenz a las 4 semanas (OR:7.9 IC95% 6.4-9.75), 12 semanas (OR:3.62 IC95% 2.9-4.2), 24 semanas (OR:1.77 IC95% 1.35-2.32), 48 semanas de seguimiento (OR:1.6 IC95% 1.6-2.04) y a las 96 semanas de seguimiento (OR:1.65 IC95% 1.21-2.24) (37,38,40,56).
- Se observó mayor supresión virológica en pacientes recibiendo efavirenz que nevirapina (RR:1.04 IC95% 1-1.08) y que INSTI (RR:1.06 IC95% 1.03-1.10).
- Se observó mayor supresión virológica (carga viral inferior a 50 células/ml) en pacientes en tratamiento con efavirenz/tenofovir disoproxilo/emtricitabina que en pacientes recibiendo efavirenz/zidovudina/lamivudina (57).
- Se observó mayor supresión virológica (carga viral inferior a 400 copias/ml) en pacientes en tratamiento con fosamprenavir/ritonavir comparado con lopinavir/ritonavir (RR:1.27 IC95% 1.02-1.57) (58). (Ver perfil de evidencia en anexo Venter,7.6.7.18 Kanters 2020)

En la tabla 4 se describen los estudios incluidos que evaluaron la terapia antirretroviral en adultos.

**Tabla 4. Descripción de los artículos incluidos en la síntesis de la pregunta clínica 5 –Adultos y adolescentes**

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
Balayan, 2017 (50)	RSL con meta análisis	3 ECA con 2784 participantes	DRV/r	DTG
			DRV/r + TDF/FTC	LPV/r + TDF/FTC
			DRV/r + TDF/FTC	RAL + TDF/FTC
			DRV/r + TDF/FTC	ATV/r + TDF/FTC
Rutherford, 2016(37)	RSL con meta análisis	2 ECA reportados en 5 artículos científicos y un resumen de conferencia con 934 participantes	DTG	EFV
Orkin 2020 (43)	2 ECA fase 3 de no inferioridad	1274 participantes	BIC/TAF/FTC	DTG/ABC/3TC
			BIC/TAF/FTC	DTG/TAF/FTC
	ECA fase 3	684 participantes	DOR + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF
Mills 2015	ECA fase 3	153 participantes	DRV/c/FTC/TAF	DRV/c/FTC/TDF

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Tamaño de muestra</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador</b>
Eron 2006	ECA fase 3 de no inferioridad	878 participantes	FPV/r	LPV/r (+ ABC/3TC)
Molina 2020 (49)	ECA fase 3 de no inferioridad	769 participantes	DOR	DRV/r ( + ABC/3TC ó FTC/TDF)
			DOR	DRV/r + FTC/TDF
			DOR	DRV/r + ABC/3TC
Pulido 2009	ECA fase 3 de no inferioridad	199 participantes	FPV/r	LPV/r (+ ABC/3TC)
Smith 2008	ECA fase 3 de no inferioridad	106 participantes	FPV/r	ATV/r (+ TDF/FTC)
Venter 2020	ECA fase 3 de no inferioridad	1053 participantes	DTG + FTC + TAF	EFV + FTC + TDF
			DTG + FTC + TDF	EFV + FTC + TDF
Gallant 2017 & Sax 2017(46)	Gallant :ECA fase 3 de no inferioridad Sax: ECA fase 3 de no inferioridad	Gallant: 631 participantes Sax: 657 participantes	BIC/TAF/FTC	DTG/ABC/3TC
			BIC/TAF/FTC	DTG/TAF/FTC
Cruciani 2019(38)	RSL con meta análisis	7 ECA (13 reportes con 6,407 pacientes)	DTG	Otros (EVG/c, RAL,BIC, ATV/r, DRV/r, EFV, RPV)
			DTG	EFV
			DTG+Backbone	INSTI (BIC,RAL)/ NNRTI (EFV)/ PI (NRV,ATV)
			DTG+Backbone	INSTI (BIC,RAL)
Ford 2015 (42)	RSL con meta análisis	42 ECA con 18.097 participantes	EFV	NVP
			EFV	EFV dosis escalonada
			EFV	ABC
			EFV	EFV400
			EFV	TDF
			EFV	EVG/c
			EFV	RAL
			EFV	DTG
			EFV	RPV
			EFV	ATZ/r
			EFV	LPV/r
Kanters 2019(40)	RSL con meta análisis	68 experimentos con 156 publicaciones	ATV/r	RPV
			ATV/r	EFV400
			ATV/r	NVP
			ATV/r	EFV
			ATV/r	DOR
			ATV/r	DTG
ATV/r	BIC			

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
			ATV/r	EVG/c
			ATV/r	RAL
			BIC	EFV400
			BIC	EVG/c
			BIC	EFV
			BIC	DTG
			DOR	EFV400
			DOR	NVP
			DOR	EFV
			DOR	RPV
			DOR	DTG
			DOR	EVG/c
			DOR	RAL
			DOR	BIC
			DRV/c	DTG
			DRV/c	RAL
			DRV/c	EVG/c
			DRV/c	EFV400
			DRV/c	RPV
			DRV/c	DOR
			DRV/c	BIC
			DRV/c	EFV
			DRV/c	NVP
			DRV/c	ATV/r
			DRV/r	RPV
			DRV/r	EFV400
			DRV/r	EFV
			DRV/r	DTG
			DRV/r	EVG/c
			DRV/r	DOR
			DRV/r	NVP
			DRV/r	ATV/r
			DRV/r	RAL
			DRV/r	BIC
			DTG	EFV600
			DTG	EFV400
			EFV400	EFV600
			EVG/c	EFV400
			EVG/c	EFV
			EVG/c	DTG
			FOS/r + ABC/3TC	LPV/r + ABC/3TC
			FOS/r + NRTI	LPV / r + NRTI
			FOS/r + NRTI	LPV/r + NRTI
			FOS/r + TDF/FTC	ATV/r + TDF/FTC

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
			LPV/r	EFV
			LPV/r	DRV/r
			LPV/r	RPV
			LPV/r	EFV400
			LPV/r	RAL
			LPV/r	ATV/r
			LPV/r	EVG/c
			LPV/r	DOR
			LPV/r	DTG
			LPV/r	BIC
			LPV/r	NVP
			NVP	EFV400
			NVP	EFV
			NVP	EVG/c
			NVP	DTG
			NVP	RAL
			NVP	BIC
			RAL	EFV400
			RAL	EFV
			RAL	EVG/c
			RAL	DTG
			RAL	BIC
			RPV	DTG
			RPV	EFV400
			RPV	EVG/c
			RPV	RAL
			RPV	BIC
			RPV	NVP
			RPV	EFV
Kryst 2015	RSL con meta análisis	34 estudios con 26 experimentos incluidos en el meta análisis	EFV	IPp
			EFV	NNRTI
			EFV	INSTI
Li 2014 (53)	RSL con meta análisis	4 ECA con 2,522 participantes	RPV	EFV
Mbuagbaw 2016	RSL con meta análisis	12 ECA con 3,278 participantes	EFV600	NVP
Pillay 2013	RSL con meta análisis	38 estudios (ECA y cohortes) con 114,391 participantes	EFV	NVP
Santevecchi 2020	RSL con meta análisis	2 ECA con 1,433 participantes	DTG/3TC	DTG+ TDF/FTC
Shubber 2013(52)	RSL con meta análisis	8 ECA y 26 cohortes prospectivas con 26,446 participantes	NVP	EFV
Spaulding 2010	RSL con meta análisis	2 ECA con 586 participantes	TDF	AZT

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Tamaño de muestra</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador</b>
Tao et al(41)	RSL con meta análisis	7 ECA con 6,269 participantes	EVG/c/FTC/TAF	EVG/c/FTC/TDF
Tegene 2017	RSL con meta análisis	4 ECA con 2,381 participantes	EFV/TDF/FTC	EFV/AZT/3TC
Wang 2016	RSL con meta análisis	6 ECA con 5,888 participantes	EVG/c/FTC/TAF; DRV/c/FTC/TAF	EVG/c/FTC/TDF; DRV/c/FTC/TDF
Winston 2014	RSL con meta análisis	21 ECA con 12,242 participantes	TAR + TAF	TAR + no TDF
Afify 2020(48)	RSL con meta análisis directo e indirecto	6 ECA con 2,656 participantes	DOR	EFV
			DOR	DRV/r
Alzate 2017	RSL con meta análisis directo e indirecto	7 ECA con 5,067 participantes	ATV/r + ABC/3TC	ATV/r + TDF/FTC
			EFV + ABC/3TC	EFV + TDF/FTC
			EFV + ABC/3TC	EFV + ZDV/3TC
			LPV/r + ABC/3TC	LPV/r + TDF/FTC
Christelle 2020	RSL con meta análisis directo e indirecto	10 publicaciones con 6,285 participantes	DTG	no DTG
			EVG	no EVG
			RAL	no RAL
Gallien 2018	RSL con meta análisis directo e indirecto	23 estudios	EVG/c + TAF/FTC	LPV/r
			EVG/c + TAF/FTC	DRV/r + RAL
			EVG/c + TAF/FTC	EFV + ABC/3TC
			EVG/c + TAF/FTC	EFV + TDF/FTC
			EVG/c + TAF/FTC	RPV + TDF/FTC
			EVG/c + TAF/FTC	ATV/r + TDF/FTC
			EVG/c + TAF/FTC	DRV/r + TDF/FTC
			EVG/c + TAF/FTC	RAL + TDF/FTC
			EVG/c + TAF/FTC	EVG/c + TDF/FTC
			EVG/c + TAF/FTC	DTG + ABC/3TC
Sax 2017	ECA fase 3 de no inferioridad	Sax: 657 participantes	BIC/FTC/TAF	DTG + ABC + 3TC
Stellbrink	Stellbrin:ECA	Stellbrink: 657	BIC/TAF/FTC	DTG/TAF/FTC

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
2019 & Wohl 2019	fase 3 de no inferioridad Wohl: ECA fase 3 de no inferioridad	participantes Wohl: 631 participantes	BIC/TAF/FTC	DTG/ABC/3TC

RSL: Revisión Sistemática de la Literatura, ECA:Ensayo Clínico Aleatorizado,DRV: Darunavir, DTG:Dolutegravir, TDF Tenofovir disoproxil fumarato, FTC :Emtricitabina, RAL: Raltegravir, 3TC:Lamivudina, ABC: Abacavir, LPV/r: lopinavir-ritonavir, BIC:Bictegravir, , DOR: Doravirina, DRV/r: Darunavir/ritonavir, EFV: Efavirenz, EVG/c: Elvitegravir/cobicistat.

### *Población gestantes*

#### *Adherencia:*

- Este desenlace fue evaluado en 20 estudios. Se encontró mayor frecuencia de discontinuación del tratamiento por eventos adversos en pacientes en manejo con efavirenz que con dolutegravir en 48, 96 y 144 semanas de seguimiento (entre 23 y 100 discontinuaciones menos en pacientes recibiendo dolutegravir por cada 1,000 pacientes tratados) (37–40). Se encontró mayor frecuencia de discontinuación del tratamiento por eventos adversos en pacientes recibiendo nevirapina que efavirenz (RR:0.7 IC95% 0.5 ; 0.9), en pacientes recibiendo efavirenz en dosis de 600mg que en dosis de 400mg (RR:0.4 IC95% 0.23;0.79), y en pacientes recibiendo elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil/emtricitabina que en pacientes recibiendo elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamida/emtricitabina (RR:0.45 IC9% 0.20;0.99) (40–42). Se encontró mayor riesgo de discontinuación de tratamiento en pacientes recibiendo efavirenz que en pacientes recibiendo raltegravir (RR:2.7 IC95% 1.1;6.9), dolutegravir (RR:4.3; IC95% 2.2;8.3), rilpivirina (RR:2 IC95% 1;3.8) y atazanavir/ritonavir (RR:1.4 IC95% 1.1;1.8) (42). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.20 Ford, 2015)

#### *Eventos adversos:*

- Se encontró mayor riesgo de eventos adversos como náusea (RR:0.5 IC95% 0.35;0.72), infección del tracto respiratorio (RR:0.65; IC95% 0.43;0.98) y eventos adversos relacionados con el medicamento del estudio (RR:0.70 IC95% 0.56;0.88) en pacientes tratados con un régimen basado en dolutegravir/abacavir/lamivudina comparado con pacientes recibiendo bictegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina, aunque el régimen basado en bictegravir incrementó el riesgo de tos (RR:2.5 IC95% 1.12;5.61) y de eventos adversos serios (a la semana 96 RR:1.69 IC95% 1.13;2.53) (43–47). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.21 Orkin 2020, 7.6.7.22 Stellbrink 2020 Wohl, 7.6.7.23 Gallant 2017, Sax 2017)
- En pacientes manejados con doravirina se observó menor frecuencia de eventos adversos relacionados con el medicamento (OR:0.32 IC95% 0.19;0.53) comparado con efavirenz y diarrea (RR:0,71 IC95% 0.54;0.95) comparado con darunavir/ritonavir + abacavir lamivudina o darunavir/ritonavir + lamivudina/tenofovir disoproxil (48,49).



Sin embargo, doravirina se asoció con mayor riesgo de tos (RR:2.3 IC95% 1.11;4.77) y a infección de tracto respiratorio superior (RR:1.7 IC95% 1.11;2.61).

- En pacientes tratados con un esquema basado en darunavir/ritonavir + tenofovir disoproxilo/emtricitabina, se encontró menor riesgo de alteraciones en bilirrubina sérica comparado con atazanavir/ritonavir tenofovir disoproxilo/emtricitabina (RR:0.01 IC95% 0.01;0.04) y se encontró menor riesgo de eventos adversos serios comparado con lopinavir/ritonavir + tenofovir disoproxilo/lamivudina (RR:0.62 IC95% 0.42;0.93). También se encontró menor riesgo de eventos adversos serios en pacientes tratados con darunavir/ritonavir comparado con dolutegravir (RR:0.5 IC95% 0.26;0.94) (50).
- Pacientes tratados con un régimen de dolutegravir + tenofovir + emtricitabina tuvieron menor riesgo de mareo grado 2 a 4 (RR:0.08 IC95% 0.01;0.58) y de elevación de ALT grado 3 a 4 (RR:0.39 IC95% 0.16;0.92), comparado con efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo (39,40). Sin embargo, pacientes con este régimen tuvieron mayor riesgo de hipertensión grado 2 a 4, comparado con efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo (39)
- En pacientes tratados con efavirenz se encontró menor riesgo de mareo (RR:0.08 IC95% 0.01;0.58) y elevación de ALT grado 3 a 4 (RR:0.39 IC95% 0.16;0.92) comparado con dolutegravir. Por su parte, efavirenz se relacionó con menor riesgo de transaminasas elevadas (RR:0.52 IC95% 0.35;0.78), y eventos adversos hematológico (RR:0.48 IC95% 0.28;0.82) comparado con nevirapina (40,42,51). También, nevirapina se relacionó con mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad que el efavirenz (OR:2.18 IC9% 1.63;2.90). Comparado con efavirenz, se observaron más eventos toxicidad del sistema nervioso central o eventos neurológicos en pacientes tratados con nevirapina (OR:0.29 IC95% 0.18;0.46), con rilpivirina (RR:0.52 IC95% 0.45;0.60), con dolutegravir (RR:16.7 IC95% 2;137.8) y con atazanavir/ritonavir (RR:2.4 IC95% 1.5;3.8) (52,53). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.27 Shubber 2013, 7.6.7.28 Li 2014).
- Pacientes en tratamiento con un régimen de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida tuvieron menos riesgo de eventos adversos disminución de densidad mineral ósea en cadera (RR:0.36 IC95% 0.27;0.48) y en columna vertebral (RR:0.57 IC95% 0.57 IC95% 0.50;0.65), así como menos eventos adversos renales (RR:0.31 IC95% 0.14;0.69) (41).
- Pacientes en manejo con fosamprenavir/ritonavir tuvieron menos riesgo de incremento de bilirrubina sérica (RR:0.03 IC95%0.00;0.49) y de hiperbilirrubinemia (RR:0.06 IC95% 0.00;0.99) comparado con pacientes en manejo con atazanavir/ritonavir (54).

#### *Falla virológica:*

- Se encontró mayor riesgo de falla virológica en pacientes tratados con nevirapina comparados con pacientes en manejo con efavirenz (RR:0.85 IC95% 0.73;0.99), y en pacientes manejados con rilpivirina comparado con efavirenz (RR:1.70 IC95% 1.21;2.38) (53,55). También se observó mayor riesgo de fracaso virológico en pacientes en manejo con lopinavir/ritonavir que en pacientes en manejo con fosamprenavir/ritonavir (IC95% 0.9 IC95% 0.42;0.94) (40).

*Mortalidad:*

- Este desenlace se evaluó en 12 artículos, pero no se encontraron diferencias significativas entre las comparaciones.

*Peso:*

- Se observó mayor riesgo de obesidad emergente en pacientes tratados con dolutegravir emtricitabina tenofovir alafenamida que en pacientes tratados con efavirenz tenofovir disoproxilo emtricitabina (RR:2.32 IC95% 1.35;3.98) (39). Pacientes tratados con dolutegravir ganaron en promedio 3 kilogramos más de peso a las 48 semanas de seguimiento (IC95% 1.94;4.16) y 5.63 kilogramos más de peso a las 96 semanas de seguimiento (IC95% 2.49;8.76) comparado con pacientes tratados con efavirenz (40).

*Progresión de la enfermedad:*

- Se observó un incremento promedio mayor en niveles de CD4 en pacientes tratados con dolutegravir comparado con efavirenz 600mg a las 24 semanas de seguimiento (28.3 células/ml IC95% 15.2;41), 48 semanas de seguimiento (32.9 células/ml IC95% 20.4 ; 45.9), 96 semanas de seguimiento (24.0 células/ml IC95% 4.45;43.8) y a las 144 semanas de seguimiento (49.1 células/ml IC95% 20.2;78.1) (40).

*Resistencia:*

- Se observó mayor riesgo de resistencia al medicamento en pacientes recibiendo nevirapina que en pacientes recibiendo efavirenz (RR:0.76 IC95% 0.6;0.95) (51). También, se encontró mayor riesgo de resistencia a NRTI en pacientes en manejo con efavirenz 600 que con dolutegravir (OR:0.18 IC95% 0.04;0.80) (40).

*Supresión virológica:*

- Se observó mayor supresión virológica (menos de 50 copias/ml de carga viral) a 96 semanas de seguimiento en pacientes en manejo con dolutegravir (RR:0.84 IC95% 0.75;0.93) y con raltegravir + tenofovir disoproxilo/emtricitabina (RR:0.94 IC95% 0.88;0.99) (50). También se observó mayor supresión virológica en pacientes en tratamiento con dolutegravir que con efavirenz a las 4 semanas (OR:7.9 IC95% 6.4;9.75), 12 semanas (OR:3.62 IC95% 2.9;4.2), 24 semanas (OR:1.77 IC95% 1.35;2.32), 48 semanas de seguimiento (OR:1.6 IC95% 1.6;2.04) y a las 96 semanas de seguimiento (OR:1.65 IC95% 1.21;2.24) (37,38,40,56).
- Se observó mayor supresión virológica en pacientes recibiendo efavirenz que nevirapina (RR:1.04 IC95% 1;1.08) y que INSTI (Inhibidor de transferencia de cadena en la integrasa) con un RR:1.06 IC95% 1.03;1.10.
- Se observó mayor supresión virológica (carga viral inferior a 50 células/ml) en pacientes en tratamiento con efavirenz/tenofovir disoproxilo/emtricitabina que en pacientes recibiendo efavirenz/zidovudina/lamivudina (57).
- Se observó mayor supresión virológica (carga viral inferior a 400 copias/ml) en pacientes en tratamiento con fosamprenavir/ritonavir comparado con lopinavir/ritonavir (RR:1.27 IC95% 1.02;1.57) (58).

Tabla 2. Descripción de los artículos incluidos en la síntesis de la pregunta clínica 5 – Gestantes

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
Kintu 2020	ECA fase 3	268 madres	DTG	EFV
Joao 2020	ECA fase 4	408 mujeres participantes	EFV	RAL (+ 3TC/AZT ó FTC/TDF ó 3TC/TDF)
Bera 2012	RSL con meta análisis	14 estudios con 2,663 participantes	NVP	Otros
Ford 2014	RSL con meta análisis	23 estudios con 2,026 partos reportados	EFV	No EFV
Kanters 2019	RSL con meta análisis	68 experimentos con 156 publicaciones	ATV/r	DTG
			ATV/r	EFV
			ATV/r	LPV/r
			AZT+SD NVP	EVG/c
			AZT+SD NVP	DRV/r
			AZT+SD NVP	RAL
			AZT+SD NVP	ATV/r
			AZT+SD NVP	NVP
			AZT+SD NVP	LPV/r
			AZT+SD NVP	EFV
			AZT+SD NVP	DTG
			DRV/r	LPV/r
			DRV/r	EFV
			DRV/r	DTG
DRV/r	ATV/r			
DTG	EFV600			

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
			DTG	EFV
			EFV400	AZT + SD NVP
			EFV400	NVP
			EFV400	RAL
			EFV400	EFV
			EFV400	DTG
			EFV400	ATV/r
			EFV400	LPV/r
			EVG/c	ATV/r
			EVG/c	EFV
			EVG/c	NVP
			EVG/c	LPV/r
			EVG/c	RAL
			EVG/c	DTG
			EVG/c	DRV/r
			LPV/r	DTG
			LPV/r	EFV
			NVP	DTG
			NVP	EFV
			NVP	DRV/r
			NVP	ATV/r
			NVP	LPV/r
			RAL	NVP
			RAL	DTG

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
			RAL	ATV/r
			RAL	LPV/r
			RAL	EFV
			RAL	DRV/r
Nachega 2017	RSL con meta análisis	17 estudios (ECA y cohorte) con 22,105 participantes	DTG/3TC	DTG+ TDF/FTC
Christell e 2020	RSL con meta análisis directo e indirecto	10 publicaciones con 6,285 participantes	ABC + AZT + 3TC	LPV/r + AZT + 3TC
			AZT	LPV/r + AZT + 3TC
			AZT	LPV/r + AZT + 3TC
			EFV + AZT + 3TC	LPV/r + AZT + 3TC
			LPV/r	LPV/r + AZT + 3TC
			LPV/r + AZT + 3TC	LPV/r + TDF + FTC
Joao 2020	ECA fase 4	408 mujeres participantes	EFV	RAL (+ 3TC/AZT ó FTC/TDF ó 3TC/TDF)

RSL: Revisión Sistemática de la Literatura, ECA:Ensayo Clínico Aleatorizado,DRV: Darunavir, EFV: Efavirenz, DTG:Dolutegravir, TDF Tenofovir disoproxil fumarato, FTC :Emtricitabina, RAL: Raltegravir, 3TC:Lamivudina, ABC: Abacavir, LPV/r: lopinavir-ritonavir, BIC:Bictegravir.

### *Pacientes con tuberculosis*

#### *Adherencia:*

- Se encontró en mayor riesgo de discontinuación del tratamiento en pacientes recibiendo efavirenz comparado con nevirapina (15 pacientes menos por cada 1,000 pacientes tratados IC95% 21 menos a 5 menos) y con dolutegravir (29 pacientes menos por cada 1,000 tratados IC95% 5 menos a 58 menos) (40,59). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.18 Kanters 2020, 7.6.7.29 Jiang 2014)

#### *Eventos adversos:*

- Se encontró mayor riesgo de eventos adversos emergentes en pacientes recibiendo efavirenz que en pacientes recibiendo dolutegravir (122 menos por cada 1,000 pacientes tratados IC95% 11 menos a 362 menos) (40).

*Mortalidad:*

- No se encontraron diferencias en el riesgo de mortalidad en pacientes recibiendo nevirapina comparado con efavirenz (Jiang 2012: RR:0.70 IC95% 0.44;1.13; Mgbaw 2016: RR:0.69 IC95% 0.40;1.19) ni en pacientes recibiendo dolutegravir comparado con efavirenz (OR:0.64 IC95% 0.01;32.86) (40,59,60). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.18 Kanters 2020, 7.6.7.29 Jiang 2014, Mbuagbaw 2016)

*Progresión de la enfermedad:*

- No se encontraron diferencias en el riesgo de progresión a SIDA en pacientes recibiendo efavirenz comparado con nevirapina (RR:1.21 IC95% 0.44;5.16) (60). (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.30 Mbuagbaw 2016)
- No se encontraron diferencias en el riesgo de cambio de CD4 en pacientes recibiendo dolutegravir comparado con efavirenz a las 48 semanas de seguimiento (33.1 células/ml mayor IC95% 8.97 menos a 75 más), aunque sí se observaron diferencias a 24 semanas de seguimiento (53.2 células/ml más IC95%15.06 más a 89.30 más) (40).

*Resistencia:*

- No se observaron diferencias en el riesgo de desarrollo de resistencia entre pacientes recibiendo dolutegravir comparado con efavirenz (OR:0.21 IC95% 0.01;5.24) (40).

*Supresión virológica:*

- Se encontró mayor supresión virológica (carga viral inferior a 400 copias/ml) en pacientes recibiendo nevirapina que en pacientes recibiendo efavirenz. Sin embargo, no se observaron diferencias cuando la definición de supresión virológica fue carga viral inferior a 50 copias/ml (RR:1.07 IC95% 0.98;1.16) (59).
- Se encontró mayor supresión virológica en pacientes tratados con dolutegravir que con efavirenz a las 4 semanas de seguimiento (OR:6.52 IC95% 2.44;17.4) y a las 12 semanas de seguimiento (OR:2.98 IC95% 1.27;6.99). No se observaron diferencias a 24 semanas (OR:0.53 IC95% 0.15;1.52) ni a 48 semanas de seguimiento (OR:0.25 IC95% 0.25;1.71) (40).

Tabla 7. Descripción de los artículos incluidos en la síntesis de la pregunta clínica 5 – pacientes con tuberculosis

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador
Jiang 2014	RSL con meta análisis	5 ECA prospectivos y 4 experimentos retrospectivos con 2,257 participantes	NVP	EFV
Kanters 2019	RSL con meta análisis	68 experimentos con 156 publicaciones	DTG	EFV
			DTG	EFV
			NVP	RAL800
			NVP	DTG
			NVP	RAL400
			NVP	EFV
			RAL400	EFV
			RAL400	DTG
RAL800	EFV			

			RAL800	DTG
			RAL800	RAL400
Mbugbaw 2016	RSL con meta análisis	12 ECA con 3,278 participantes	EFV600	NVP
			EFV600	NVP

RSL: Revisión Sistemática de la Literatura, ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, EFV: Efavirenz, DTG: Dolutegravir, RAL: Raltegravir.

#### 7.2.4.1 *Certeza en la magnitud de las estimaciones del efecto de la intervención en los desenlaces*

La certeza de la evidencia fue calificada principalmente como moderada a baja. La certeza en el desenlace de adherencia, eventos adversos, progresión de la enfermedad (aparición de enfermedades definitivas de SIDA o reducción de niveles de CD4) fue clasificada principalmente como moderada a baja, debido a riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de las intervenciones en evaluación, evidencia indirecta ya que en algunos casos se compararon medicamentos y no regímenes completos, o imprecisión en las estimaciones, por intervalo de confianza amplio. La certeza de la evidencia de eventos adversos, mortalidad, peso (obesidad emergente o cambios en el peso corporal), resistencia y supresión virológica fue calificada principalmente como baja por riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de las intervenciones, evidencia indirecta ya que en algunos casos se compararon medicamentos e imprecisión de las estimaciones.

#### Gestantes

La certeza en la evidencia es moderada a baja. La certeza del desenlace de adherencia fue calificada como baja por riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de las intervenciones y evidencia indirecta por no comparación de regímenes. La certeza de la evidencia fue calificada como baja por riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de las intervenciones en evaluación, heterogeneidad entre los estudios incluidos, evidencia indirecta o imprecisión en las estimaciones. La certeza de la evidencia para el desenlace de supresión virológica fue calificada como moderada a baja principalmente por evidencia indirecta. La certeza de la evidencia para el desenlace de morbilidad fetal (peso bajo o muy bajo al nacer, anomalías congénitas), mortalidad, mortalidad neonatal, y transmisión madre a hijo fue calificada como baja por heterogeneidad en las estimaciones o evidencia indirecta. La certeza de la evidencia para el desenlace de morbilidad materno obstétrica fue calificada como baja por heterogeneidad entre los estudios incluidos, evidencia indirecta o imprecisión en las estimaciones por intervalo de confianza amplio.

### 7.2.5 **Marco de la evidencia a la decisión (EtD)**

#### 7.2.5.1 *Balance riesgo-beneficio*

En pacientes adultos *naive*, la evidencia mostró superioridad de regímenes basados en dolutegravir y raltegravir en términos de supresión virológica, con menor interrupción del tratamiento con base en eventos adversos. También, la evidencia mostró superioridad de estos regímenes para reducir el riesgo de transmisión materno infantil. Los regímenes basados en bicitegravir y doravirina mostraron una baja frecuencia de eventos adversos y

menor interrupción del tratamiento por eventos adversos, con superioridad en términos de supresión virológica. En gestantes, los regímenes basados en atazanavir/ritonavir y darunavir/ritonavir no mostraron diferencias significativas en términos de mortalidad fetal y morbilidad materno obstétrica, comparados con regímenes como dolutegravir, efavirenz o lopinavir/ritonavir, con similar perfil de seguridad.

#### 7.2.5.2 Recursos requeridos

La implementación de esta recomendación, aunado a la implementación del inicio inmediato de la TAR luego del diagnóstico, requerirá el incremento de diversos recursos que respondan a la demanda de medicamentos. Estos no sólo incluyen el inventario del medicamento, sino también el incremento de fuerza laboral realizando el diagnóstico e implementando el manejo y financiación de los programas de VIH (61)

Los esquemas para la TAR se encuentran disponibles en Colombia y para soportar las recomendaciones dadas en la población adulta, se realizó verificación de las indicaciones autorizadas por el INVIMA, así como la cobertura de estos medicamentos a cargo de la UPC, mediante verificación de la resolución 2481 de 2020 (ver tabla 8); encontrándose en primer lugar que todos los medicamentos recomendados se encuentran financiados con recursos de la UPC excepto el esquema EVG/c/TAF/FTC que no se encuentra financiado ni los esquemas BIC/TAF/FTC y DOR/3TC/TDF que no son comercializados en el país, por lo que no representaría el uso de recursos adicionales, salvo el incremento en su uso de lo que se espera pueda ser un aumento en el diagnóstico con el uso de estrategias más fáciles y rápidas de implementar.

Tabla 8. Cobertura e indicación INVIMA de fármacos evaluados para inicio de TAR

Esquema	Cobertura con recursos de la UPC (Sí/No) (62,63)	Indicación Invima (64)
DTG	Sí	Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana VIH-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 12 años de edad.
TAF/FTC	Sí	Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos quienes viven con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).
TDF/FTC	Sí	En combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.  Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (VIH-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección. El uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de



Esquema	Cobertura con recursos de la UPC (Sí/No) (62,63)	Indicación Invima (64)
		prevención de trasmisión de la enfermedad.
DTG/ABC/3TC	Sí	Está indicado como un régimen completo para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia, (documentada o por sospecha clínica), a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales.
3TC	Sí	Coadyuvante en el tratamiento de infecciones por VIH asociado a otros antivirales.
RAL	Sí	Indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).
ABC/3TC	Sí	Indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.
EVG/c/TAF/FTC	No	Indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o tenofovir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con un peso corporal de al menos 35 kg.</li> <li>• En niños a partir de 6 años de edad con un peso corporal de al menos 25 kg, para los que no son adecuados otros tratamientos alternativos debido a toxicidades.</li> </ul>
BIC/TAF/FTC	No comercializados en Colombia	
DOR/3TC/TDF		

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de INVIMA. Corte febrero 2021.

### 7.2.5.3 Valores y preferencias

En 2018, en el contexto del desarrollo de recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de inicio de la TAR en pacientes viviendo con VIH *naïve*, la OMS llevó a cabo tres encuestas en línea con tres tipos de actores: personas viviendo con VIH, trabajadores de la salud atendiendo pacientes con VIH y coordinadores de programas de VIH (65). Las entrevistas se diseminaron en línea entre el primero al 10 de mayo de 2018. Se obtuvo un total de 672 respuestas de personas viviendo con VIH que respondieron la encuesta, de los cuales alrededor del 60% eran hombres y 66% mayores de 35 años y más de la mitad fueron población de Europa. Se obtuvo un total de 146 encuestas de trabajadores de la salud atendiendo personas con VIH, la mayoría de los cuales provinieron de países de medianos y bajos ingresos, principalmente región África. Finalmente se obtuvieron 80 respuestas de coordinadores de programas de VIH, 83% de los cuales provenían de países de medianos o bajos ingresos. Los resultados obtenidos dan cuenta de que las personas que viven con VIH priorizan desenlaces que reduzcan los síntomas asociados con SIDA, que es un factor importante en la decisión del inicio de TAR. Los eventos adversos también son relevantes para el inicio de TAR, ya que los pacientes preferirían un tratamiento que no haga evidente su estatus en relación a la infección por VIH, como serían eventos adversos que develen que el paciente consume medicamentos antirretrovirales. De hecho, el estigma y la preocupación por eventos adversos, especialmente neuropsiquiátricos, se consideran barreras importantes para el inicio de TAR. Por lo tanto, se prefiere por esta población, iniciar un TAR que tenga un buen perfil de efectividad, en relación con manejo de síntomas, que además tenga bajo riesgo de este tipo de eventos adversos.

#### Mujeres en edad fértil

En un estudio cualitativo llevado a cabo en 13 mujeres brasileñas en edad fértil viviendo con VIH, atendidas en una unidad de referencia para personas que viven con VIH. El objetivo fue evaluar sus percepciones sobre una gestación futura, las mujeres mencionaron el miedo a la transmisión vertical, por la preocupación por el sufrimiento y el estigma asociado a la enfermedad, generando una ambigüedad sobre el deseo de la gestación e incrementando el riesgo de transmisión vertical. Sin embargo, se observó también la influencia de múltiples factores en el abandono y falta de adherencia al tratamiento, los cuales incluyeron las dificultades en el uso del medicamento, falta de evidencia de complicaciones por el abandono, y preocupación por los eventos adversos asociados. El estudio mostró también la necesidad de acompañar a las mujeres en edad fértil, en especial a quienes quieren gestar, para proveer información y acompañamiento en relación con sus derechos sexuales y reproductivos que les permita tomar una decisión informada y segura (66).

Por otra parte, la guía OMS 2019, en el marco de recomendaciones sobre el inicio de TAR en adultos, sugiere que el TAR se ofrezca a mujeres en edad fértil y amamantando dentro del contexto de un programa con enfoque de género. Por ejemplo, frente a la decisión de ofrecer dolutegravir a mujeres en edad fértil, puede existir la preocupación por el posible

riesgo de defectos de tubo neural en hijos de madres tratadas con dolutegravir en el periodo periconcepcional. Por lo tanto, esto implica discutir tanto el uso de anticoncepción moderna como explicar el bajo riesgo asociado con este medicamento, aunque esté en vigilancia (67).

En un análisis de las preferencias de pacientes mujeres en edad fértil sobre el tratamiento de elección para inicio de tratamiento, se indicó que las pacientes, en cualquier caso, prefieren tener información y con esto el derecho a decidir tanto en el tratamiento de preferencia como en el uso de anticoncepción, en la decisión de cuál medicamento preferirían para iniciar TAR. Alrededor del 60% de las pacientes manifestaron estar de acuerdo con iniciar TAR utilizando DTG a pesar del reporte de riesgo de defectos de tubo neural en exposición a DTG periconcepcional, siempre que se provea apoyo suficiente.

#### Gestantes:

En un estudio cualitativo llevado a cabo en Nigeria, con el objetivo de entender las actitudes y percepciones de mujeres gestantes viviendo con VIH hacia el uso de la TAR para la prevención de la transmisión madre a hijo, se llevaron a cabo entrevistas en profundidad semi estructuradas con 20 mujeres gestantes viviendo con VIH, entre mayo y junio de 2016. Las participantes consideraron que las motivaciones más importantes para iniciar TAR incluyeron la reducción de la carga viral como una forma de protegerse y proteger al hijo, para mejorar la salud física, para reducir el riesgo de transmisión, mejorar la calidad y expectativa de vida, y con la esperanza de que eventualmente habrá curación. Sin embargo, algunas barreras identificadas frente al inicio y adherencia a la TAR fueron: la percepción de que la mujer se siente saludable, el olvido frente a otras tareas y ocupaciones de la vida diaria, el tiempo de espera en los servicios hospitalarios tanto en el acceso al TAR como durante la atención en el hospital (filas, tiempos de espera), eventos adversos (como mareo y percepción de debilidad), y la carga asociada a tener que consumir un medicamento todos los días. Adicionalmente, las mujeres mencionaron su preocupación por aspectos de la enfermedad, entre otros, mencionaron como un factor protector que la pareja estuviera involucrada, para apoyar en las tareas mientras la madre atiende la necesidad de consumir el medicamento y para no tomar la TAR en secreto. Además, mencionaron como barreras en el tratamiento algunos comportamientos negativos de los proveedores de salud, como el rechazo a proveer la atención, falta de empatía y abuso verbal en la atención que incluso desanima a la gestante a regresar para atención posterior (68).

En 2012, la OMS llevó a cabo ocho talleres para valorar los valores y preferencias en relación con terapia antirretroviral en la salud de madres y niños. Los talleres se llevaron a cabo en Sudáfrica, cuatro de los cuales involucraron a padres y cuidadores. En total, participaron en los talleres 46 mujeres gestantes o madres recientes (infante con edad inferior a un año) viviendo con VIH. Alrededor del 60 de las madres tenían edad entre 25 a 34 años, 46% recibieron la prueba positiva durante el embarazo, 60% estaba recibiendo TAR para prevenir la transmisión madre-hijo y 63% había iniciado la TAR durante el embarazo. Se encontró como factores retardadores el estrés y la ansiedad sobre el diagnóstico y el riesgo de estigma sobre la revelación del diagnóstico. En relación con TAR, expresaron una comprensión limitada sobre la importancia de TAR y preocupación

sobre cómo este afectaría al hijo. También, mencionaron malestar por los eventos adversos, sobre todo por náusea y vómito y por la cantidad de tabletas. Dentro de los retos de la atención se mencionaron las citas frecuentes, costos para atender a la clínica, actitudes negativas del equipo médico tratante y tiempos de espera, disponibilidad de TAR y dificultades para asistir durante el postparto. El apoyo de otros se consideró un factor positivo, siendo la visita a la clínica una oportunidad de apoyo. También, mencionaron sentirse feliz por conocer su estatus con lo que pudieron iniciar TAR con lo que se sentían mejor y favorecer que el bebé naciera libre de VIH. También, mencionaron como factor de apoyo que se ofreciera información tener mejor comprensión del TAR, tanto en la clínica, como a través de de consejeros, talleres, internet y otros (69).

#### *7.2.5.4 Costo – efectividad*

En el marco de esta GPC se realiza una evaluación económica con el objetivo de evaluar la costo efectividad de los esquemas antirretrovirales para iniciar la TAR en pacientes adultos (incluidos gestantes) viviendo con VIH. El estudio tiene la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Teniendo en cuenta las prioridades del análisis económico de las preguntas clínicas, se desarrolló una evaluación de costo-efectividad para responder a la pregunta: ¿Cuál es el resultado en costo-efectividad de los esquemas de terapia antirretroviral (TAR) inicial con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico reciente de infección por VIH, incluidas gestantes, sin experiencia previa con antirretrovirales? Las intervenciones que se evalúan fueron filtradas considerando: i) la evidencia clínica, ii) factibilidad de uso en la práctica actual. Finalmente, las intervenciones que se evaluaron son : 3TC+DTG; 3TC/ABC+DRV/c; 3TC/ABC+DRV/r; 3TC/ABC +DTG; 3TC/ABC +RAL; TAF/FTC+DOR; TAF/FTC+DRV/c; TAF/FTC+DRV/r; TAF/FTC+DTG; TAF/FTC+RAL; TAF/FTC/BIC; TAF/FTC/EVG/c; TDF/FTC+ATV/r; TDF/FTC+DOR; TDF/FTC+DRV/c; TDF/FTC+DTG; TDF/FTC+EFV; TDF/FTC+RAL y TDF/FTC/EVG/c.

Se utilizaron los datos de efectividad clínica sobre supresión viral de los esquemas descritos. Además, también se tuvo en cuenta la probabilidad de ocurrencia de eventos adversos y sus tasas de discontinuación. Los costos de los eventos en salud y los esquemas de TAR, se calcularon con la información del mercado colombiano repostada en SISMED y Suficiencia.

Se realizó un modelo de micro simulación, con cortes discretos de tiempo acorde al momento de control sobre la carga viral de los pacientes. Este modelo evalúa el tránsito de los pacientes con VIH/SIDA por la primera línea de TAR. Los motivos de salida del modelo son: fracaso terapéutico, discontinuación por eventos adversos o muerte general.

Se analizan los resultados de costo-efectividad con la medida de Beneficio Monetario Neto (BMN) que varía según la disponibilidad a pagar ( $\lambda$ ) por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). En los resultados se obtiene que, con  $\lambda$  : PIB pc, el esquema con mejores resultados en costo efectividad es 3TC+DTG, seguido de TAF/FTC/EVG/c y TDF/FTC+DTG en el segundo y tercer puesto, respectivamente. El tratamiento 3TC+DTG se mantiene en la primera posición de mayor BMN, independientemente del umbral considerado. Igualmente, cuando  $\lambda$  : 2 PIB pc, el segundo y tercer esquema con mejor

costo-efectividad se invierten en relación con  $\lambda$  : PIB pc. Finalmente, bajo un umbral de  $\lambda$  : 3 PIB pc, el esquema TDF/FTC+DTG ocupa el segundo lugar y TAF/FTC+DTG el tercero.

Por otro lado, también se realiza un análisis de sensibilidad para evaluar los precios internacionales. El valor del BMN de los esquemas TAF/FTC+DOR, TDF/FTC+DOR y TAF/FTC/BIC en función de su costo mensual. En los tres casos, el BMN empieza a ser positivo cuando el precio del tratamiento mensual es menor a 1,5 millones COP. Siendo, TAF/FTC/BIC el que alcanza valores mayores del BMN. Sin embargo, aún con valores muy bajos del costo del esquema TAF/FTC/BIC no alcanza un BMN mayor que *3TC+DTG* comparado con los resultados base.

En conclusión, el análisis muestra que el esquema *3TC+DTG* es el de mayor costo eficacia. Esta afirmación, se mantiene cuando se consideran distintos umbrales a disposición a pagar y con diferentes análisis de sensibilidad (Para información más detallada ver capítulo Evaluación Económica)

#### *7.2.5.5 Equidad*

En Colombia, existe una gran heterogeneidad en el acceso a la terapia antirretroviral en función de variables como la región geográfica y el régimen de afiliación. En relación con la región geográfica, la cobertura más alta de tratamiento se observó en Bogotá DC (89.2%), mientras en departamentos como Vaupés, Chocó, Guaviare y Vichada la cobertura se ubica entre el 63% y el 23%. Por otra parte, la cobertura en el régimen de afiliación contributivo alcanza el 88%, mientras en población no afiliada esta es del 46%. No se observaron diferencias en la cobertura de acuerdo a sexo o género (4).

Un estudio de corte transversal conducido con 1,113 personas viviendo con VIH en Vietnam buscó medir la disparidad en el acceso, la adherencia, y los desenlaces del TAR u los efectos del estatus socioeconómico en los niveles de inequidad. Se encontraron inequidades menores en el acceso y adherencia a TAR en relación con el estrato socioeconómico, mientras para desenlaces de TAR se observaron inequidades importantes. Se encontraron diferencias significativas en los valores de CD4 al inicio de la TAR, donde los niveles iniciales de CD4 tendieron a ser más bajos (inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>) en pacientes clasificados como de estrato socioeconómico bajo o mediano (75% y 74%, respectivamente), mientras en pacientes clasificados como estrato socioeconómico alto tendieron a tener mayores niveles de CD4 al inicio de la TAR (niveles superiores a 200 en 36% de los casos). Con base en análisis de índice de concentración se encontró que los pacientes clasificados como pobres tuvieron mayor dificultad para mantener la adherencia a la TAR, así como peor calidad de vida y conteo de CD4 en pacientes con TAR. En la descomposición del indicador, se encontró que la edad y la ocupación contribuyeron alrededor del 40% a la inequidad observada en la distribución de los niveles de CD4 en pacientes con TAR. En relación con la disparidad en la adherencia al tratamiento, esta se atribuyó principalmente a la educación (47%) y la ocupación (16%). Estos mismos factores también explicaron una parte importante de la disparidad observada en la calidad de vida (70).

#### Gestantes:

Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectiva para evaluar el riesgo de hospitalización por infección en niños expuestos no infectados comparado con niños no expuestos a VIH en un país de altos ingresos (Bruselas). Se incluyeron 132 niños expuestos no infectados de los cuales 27 tuvieron hospitalizaciones por infección en el primer año, mientras que se incluyeron 123 niños no expuestos de los cuales 14 tuvieron hospitalizaciones por infección en el primer año (aHR:2.44 IC95% 1.10 ; 4.97). El riesgo de hospitalización por infección fue cuatro veces superior en niños expuestos no infectados cuyas madres iniciaron la TAR durante la gestación (aHR:3.84; IC95% 1.69 ; 8.71), mientras que no se encontró un incremento significativo en el riesgo de hospitalización cuando la TAR se inició antes de la gestación (aHR:1.42 IC95% 1.69 ; 8.71). La OMS ha sugerido que la estandarización de la TAR en la población permite reducir la brecha en el inicio de la TAR, al requerir menos recursos como entrenamiento del personal que pueda iniciar la TAR en una gestante en quien se diagnostica la infección por VIH durante el control prenatal. Esto favorecería el inicio temprano de la TAR, con el fin de reducir no sólo la progresión de la enfermedad en la madre, sino también la transmisión madre-hijo e incluso eventos adversos relacionados (67).

En conclusión, el tratamiento puede ser proporcionado a toda la población, garantizando un acceso equitativo. Sin embargo, dada la preocupación por el riesgo de defectos de tubo neural identificado con la exposición a dolutegravir, es necesario garantizar un mecanismo que permita a las pacientes a este medicamento de manera informada. Esto implica proveer información suficiente sobre las ventajas y precauciones del régimen y proporcionar alternativas para su uso seguro (ejemplo, acceso a anticoncepción), en función de los valores de la población. Este aspecto se puede convertir en un vehículo importante de inequidad, toda vez que la falta de acceso a anticoncepción moderna puede afectar la probabilidad de que algunas pacientes accedan a este tratamiento o incrementar el riesgo de eventos adversos.

#### *7.2.5.6 Aceptabilidad y factibilidad*

En un estudio de corte transversal llevado a cabo con 253 pacientes viviendo con VIH de un hospital de tercer nivel en el noreste de Brasil, con el objetivo de identificar factores asociados a no adherencia a la TAR, se encontró una prevalencia de no adherencia de 20% (definida como un consumo de menos del 90% de la TAR prescrita en la semana anterior a la entrevista). El 56% de la población fueron hombres y 78% eran mayores de 35 años de edad, con 26% de los cuales no habían informado a su pareja el estatus de infección. Se encontró que la población no adherente fue más joven que los adherentes (edad entre 18 a 35 años en no adherentes: 31.9% vs adherentes: 18.3%; p:0.01). También, se encontró que en los no adherentes fue más frecuente el tabaquismo (no adherente: 30.5% vs adherente: 17.2%, p:0.01), mientras en los adherentes fue más frecuente la práctica de actividades religiosas (no adherente: 68.1% vs adherente: 82.3%, p:0.01) y actividad física (no adherente: 27.8% vs adherente: 47.1%, p:0.005). En relación con la TAR, los pacientes adherentes tuvieron más frecuentemente como TAR prescrito un esquema de NNRTI + 2NRTI (adherente: 55% vs no adherente: 40.3%, p:0.03). Por otra parte, los pacientes no adherentes reportaron más dificultades en obtener los medicamentos (no adherentes: 29% vs adherentes: 18.8%, p:0.07), dificultades para

obtener una cita con el médico (29% vs 17%, p:0.03), reportaron que con menor frecuencia el médico les habló de la TAR (no adherentes: 62.5% vs 75.7%, p:0.03) y consideraban que debían estar más involucrados en las decisiones sobre su tratamiento (no adherente: 71% vs adherente: 61%, p:0.14) (71).

En un estudio de corte transversal para evaluar la adherencia a TAR en hombre usuarios de drogas intravenosas de Pakistán. Se aplicó un cuestionario en 375 pacientes de 3,000 los 3,000 potenciales participantes. La mediana de edad fue de 30 años y 181 de ellos estaban casados, 179 eran analfabetas y 285 tenían un ingreso inferior a 5,000 rupias al mes (31 dólares al cambio en 2016). Se consideraron adherentes pacientes que no hubieran perdido más de tres dosis en el mes pasado a la entrevista, y correspondieron a 18.7% de los pacientes incluidos en el estudio. El 81.3% restante de los pacientes perdió más de tres dosis en el mes anterior a la entrevista y se consideraron no adherentes. Las razones para la pérdida del medicamento fue olvido en 93% de los pacientes, falta de apoyo familiar en 90.2% de los casos, para evitar eventos adversos en 38.6% de los casos, y el 15.5% restante mencionó otras causas, como la percepción de tener que tomar muchas píldoras, sentirse enfermo después de tomar la TAR. Por su parte, los pacientes adherentes se caracterizaron porque tenían más de 40 años (72.9%), estaban casados en 67.1% de los casos, 72.9% tenía ingreso inferior a 5,000 rupias. En el análisis multivariado con covariables como edad, estatus marital, tener hijos, y tener apoyo familiar para el tratamiento, sólo el olvido fue una causa significativa para la falta de adherencia (aOR:3.46; IC95% 1.086;11.04) (72).

Un estudio llevado a cabo en Eswatini señaló la relevancia del estigma como un factor importante en la decisión del inicio de TAR. Por una parte, los pacientes indicaron que el inicio de TAR en pacientes asintomáticos podía estar motivado por el interés de poder permanecer asintomático respecto a síntomas que develaran la condición. Sin embargo, por otra parte, se indica la preocupación por la exposición que implica la asistencia constante a los servicios del programa, que eventualmente implicarían que el paciente se exponga. Bajo una presión importante, este factor podría llevar a consumo intermitente del tratamiento o a rechazar la intervención (73). Por lo tanto, los pacientes indican que de las alternativas disponibles, DTG es aceptable, toda vez que el perfil de seguridad es mejor que otros regímenes recomendados, especialmente comparado con ABC, que produce más eventos adversos.

#### Pacientes con TB:

Proporcionar DTG en pacientes que están recibiendo rifampicina para manejo de TB implica que se provea una dosis adicional de DTG. Los pacientes manifestaron tolerancia al incremento de la dosis. Los líderes de programas de VIH en el mundo consideran que los principales retos de la adopción de una recomendación que prioriza el uso de DTG como régimen de inicio son principalmente asegurar el monitoreo de la toxicidad del medicamento, garantizar el mantenimiento de dosis de DTG en 50mg, la cual es necesaria para proveer el tratamiento en pacientes con TB, educar a los trabajadores de la salud y educación a las personas que viven con VIH. La educación de trabajadores de



salud incluye una perspectiva de género que permita abordar el riesgo asociado al consumo de DTG en mujeres de edad fértil, en quienes se deben garantizar sus derechos para tomar una decisión informada en relación con los riesgos asociados y al uso de anticoncepción moderna. Estos mismos aspectos deben ser abordados con los pacientes, para garantizar un uso continuado.

#### *Gestantes:*

En un estudio cualitativo llevado a cabo con trabajadores de la salud de Malawi, se exploraron las barreras institucionales que afectan la provisión de atención a las gestantes. Se mencionó la falta de personal entrenado, que afecta la calidad de la atención porque reduce el tiempo disponible para la consejería, impide la comunicación con la paciente, e incrementa el tiempo que deben pasar las gestantes en la clínica. También, se mencionó la baja calidad de la consejería, debido al cansancio y a las restricciones de tiempo para la atención. La pobre relación entre la paciente y el cuidador, debido a la percibida falta de comprensión de las gestantes frente a las instrucciones. Los tiempos de espera largos, debido a la carga de otras tareas y atenciones atribuidas a los cuidadores. Se mencionaron limitaciones de infraestructura que afectan factores como estigma, como el manejo diferencial que de manera inconsciente revela el estatus de la paciente. También, se indicó que los servicios, con frecuencia, no invitan a las parejas de las pacientes, quienes no se involucran por no mezclarse con las mujeres. Barreras culturales en el consumo del medicamento, como el hecho de que las parejas podrían darse cuenta del medicamento y abandonarlas.

La edad gestacional y la carga viral en el momento del parto son predictores importantes del riesgo de transmisión vertical. Por lo tanto, el éxito del tratamiento antirretroviral en mujeres gestantes depende en parte de la detección temprana de la infección y el inicio inmediato de tratamiento. El reporte del Comportamiento de la Transmisión Materno Infantil del VIH en Colombia de la Cohorte de 2018 mostró que en mujeres gestantes con VIH que recibieron TAR ante parto, 32.6% había recibido TAR previo a la gestación actual, mientras 36.9% lo inició en el segundo trimestre de la gestación, mientras 15.5% lo recibió durante el primer trimestre de la gestación y el 15% restante durante el tercer trimestre. Además, 85.9% recibió TAR ante parto e intra parto. Por lo tanto, es necesario garantizar estrategias que permitan identificar a las gestantes en el primer trimestre de gestación, por ejemplo, a través de controles prenatales en etapas más tempranas de la gestación. En un estudio llevado a cabo en Camerún se mostró que el riesgo de transmisión vertical en mujeres expuestas a TAR antes de la gestación fue de 0.5% (0.0 ; 1-6%), 1.9% en mujeres que comenzaron la TAR durante la gestación (IC95% 0.7;4.0%), de 4.1% en mujeres que recibieron un curso corto de TAR (2.8 ; 5.6%) y de 11.1% en mujeres que no recibieron TAR (IC95% 6.6;17.2%), lo cual resalta la necesidad de garantizar el diagnóstico y el tratamiento temprano en mujeres en edad fértil y en gestantes (74).

### **7.3 Pregunta clínica 6**



En personas con edad igual o mayor a 18 años que viven con VIH, incluidas gestantes, recibiendo tratamiento antirretroviral, ¿se debe hacer cambio preventivo versus reactivo del tratamiento para manejar la intolerancia o toxicidad?

### 7.3.1 Antecedentes

Con el incremento de la expectativa de vida en las personas viviendo con VIH recibiendo TAR y el largo tiempo de uso de un régimen, se anticipa un incremento en la frecuencia de eventos adversos que podrían observarse en esta población a corto y largo plazo. Los efectos adversos relacionados con la medicación pueden manifestarse en síntomas evidentes o inicialmente solo como anomalías de laboratorio (75). El espectro de toxicidad potencial por TAR es amplio e incluye toxicidad renal, efectos mitocondriales y metabólicos, síntomas gastrointestinales, aumento de peso, efectos cardiovasculares, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, insomnio y manifestaciones neuropsiquiátricas. Además, la frecuencia de dichos eventos puede ser superior a la observada en el contexto de los experimentos clínicos, dada la mayor heterogeneidad de las características y comorbilidades de los pacientes en la vida real, comparado con los criterios de selección que con frecuencia reúne la población de los experimentos clínicos.

En general, los medicamentos antirretrovirales más nuevos tienen perfiles de seguridad mejorados en comparación con los medicamentos antirretrovirales más antiguos, sin embargo, la probabilidad de ocurrencia de eventos adversos en pacientes con TAR obliga a mantener una actitud previsoras frente a la ocurrencia de los mismos y la implementación de estrategias que permitan anticiparse a su ocurrencia. Una de estas estrategias incluye la simplificación del régimen TAR de manera temprana.

Otras razones diferentes a la prevención de eventos adversos pueden justificar el cambio de terapia antirretroviral, incluso si se han logrado metas terapéuticas y clínicas de supresión constante de los niveles de ARN del VIH (cargas virales), entre ellas: la simplificación de la TAR debido al uso de una gran cantidad de píldoras, dificultades con las necesidades alimentarias o interacciones medicamentosas problemáticas (76–78). Consideraciones adicionales pueden incluir embarazo, costo, cambios en la cobertura del seguro o el deseo de igualar el régimen de la pareja (78). Actualmente, los médicos cambian la terapia antirretroviral con el fin de mejorar la conveniencia o la tolerabilidad con mayor frecuencia que por la resistencia a los medicamentos (79).

Esta pregunta plantea abordar el cambio temprano versus diferido de TAR en las personas viviendo con VIH que han iniciado el tratamiento antirretroviral, en Colombia.

### 7.3.2 Recomendaciones

**Recomendación 15.** Se recomienda, en personas con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de infección por VIH que se encuentren con carga viral indetectable\* durante más de 6 meses con su esquema de tratamiento actual, en quienes se detectan eventos adversos o riesgo de los mismos basado en sus comorbilidades, interacciones o posibles pérdidas de adherencia, que se modifique el esquema actual a un régimen que tenga un mejor perfil de seguridad y adherencia.

**\*Carga viral indetectable: valores de ARN VIH-1 inferior al límite de detección de la prueba de carga viral.**

Tabla 1. Regímenes de preferencia para inicio de terapia antirretroviral según escenarios clínicos específicos o comorbilidades

Comorbilidad o presencia de factores de riesgo	Régimen recomendado	Régimen no recomendado	Comentarios
Riesgo cardiovascular elevado (Framingham >10%, ACC/AHA > 7.5%)	(RAL o DTG o BIC o DOR + (TDF/3TC o TDF/FTC o TAF/FTC o 3TC).	DRV/r, regímenes con ABC, incluyendo DTG/ABC/3TC	No se contraindica el uso de regímenes con EVG/c si no se documentan interacciones medicamentosas con el cobicistat.
Dislipidemias (colesterol LDL o triglicéridos elevados)	(RAL o DTG o BIC) + (TDF/3TC o TDF/FTC o TAF/FTC o 3TC).	EFV, IP/r (especialmente LPV/r)	No se contraindica el uso de regímenes con EVG/c monitorizando periódicamente los lípidos.
Diabetes mellitus	(RAL o DTG o BIC o EVG/c o DOR) + (TDF/3TC o TDF/FTC, TAF/FTC o 3TC o ABC/3TC).	LPV/r	Un aumento importante de peso asociado a un inhibidor de integrasa con o sin TAF puede asociarse a diabetes o pre-diabetes. En pacientes con DTG y metformina debe considerarse reducción de dosis de metformina a 1000 mg máximo al día (FDA)
Osteopenia, osteoporosis	(RAL o DTG o BIC o DOR) + TAF/FTC o EVG/c/TAF/FTC o terapia dual con DTG/3TC	TDF +/- IP/r	La combinación de TDF + IP/r aumenta el riesgo de osteoporosis. Ver guía colombiana de osteoporosis
Insuficiencia renal, tubulopatía, síndrome de Fanconi	(RAL o DTG o BIC) + (TAF/FTC o 3TC) o EVG/c/TAF/FTC.	TDF +/- IP/r	La combinación de TDF + IP/r aumenta el riesgo de compromiso renal. El uso de DTG se asocia con frecuencia con incremento en

			los niveles de creatinina hasta en un 15% sin compromiso real de la función renal.
Hepatotoxicidad	(RAL o DTG o BIC) + (TDF/3TC o TDF/FTC, TAF/FTC o 3TC).	EFV, NVP, IP/r	
Alteraciones neurocognitivas o neuropsiquiátricas	(RAL o DTG o BIC) + (TDF/3TC o TDF/FTC, TAF/FTC o 3TC), EVG/c	EFV	
Coinfección con hepatitis B	(RAL o DTG o BIC) + (TDF/FTC o TAF/FTC), o EVG/c o DOR	3TC como único análogo	
Coinfección con hepatitis C	(RAL o DTG o BIC) + (TAF/FTC o ABC/3TC o 3TC).	TDF con el uso de sofosbuvir	Sofosbuvir incrementa niveles de TDF 30-80%
Tuberculosis activa (en tratamiento con rifampicina)	EFV/TDF/FTC o (RAL o DTG + TDF/FTC o ABC/3TC)	DOR, BIC, IP con o sin ritonavir, coformulaciones con cobicistat.	DTG y RAL requieren doble dosis.
Tuberculosis latente en tratamiento con rifapentina	EFV/TDF/FTC o (RAL o DTG + TDF/FTC o ABC/3TC)	Doravirina, bictegravir, inhibidores de proteasa con o sin ritonavir, coformulaciones con cobicistat.	No se requiere incrementar dosis de RAL o DTG

3TC: Lamivudina, ACC/AHA: American College of Cardiology and American Heart Association, ABC: Abacavir, BIC: Bictegravir, DOR: Doravirina, DTG: Dolutegravir, DRV/r: Darunavir/ritonavir, EFV: Efavirenz, EVG/c: Elvitegravir/cobicistat, Colesterol LDL: Colesterol de baja densidad, FTC: Emtricitabina, IP/r: Inhibidor de proteasa/ritonavir, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, RAL: Raltegravir, TAF: Tenofovir alafenamida, TDF: Tenofovir disoproxil fumarato.

Tabla 2. Regímenes de preferencia para cambio de terapia antirretroviral por presencia de efectos adversos o toxicidad

Fármaco asociado al efecto adverso	Efectos adversos	Factores de riesgo	Cambio preferido
Abacavir (ABC)	Reacción de hipersensibilidad (exantema), náuseas, diarrea (raras)	Presencia de HLA-B*5701	Contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. Sustituir con TDF o

			TAF en combinación con 3TC o FTC, o terapia dual con DTG/3TC.
	Incremento de enfermedad isquémica de miocardio o trombótica cerebral	Riesgo mayor en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tradicionales combinados o un puntaje en la ecuación de Framingham $\geq 10$ o ACC/AHA $> 7.5$ <sup>(1)</sup>	Usar con precaución, evaluar riesgo-beneficio. Sustituir con TDF o TAF en combinación con 3TC o FTC.
Atazanavir con ritonavir (ATV/r)	Ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad hepática subyacente</li> <li>• Coinfección con virus de la hepatitis B o C</li> <li>• Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos</li> </ul>	Cambiar esquema a ABC/3TC + ATV 400 mg/d sin ritonavir si no hay contraindicaciones o fallas virológicas previas, o por DRV/r o un régimen con inhibidor de integrasa, si la ictericia es inaceptable para el paciente.
	Anormalidades electrocardiográficas (prolongación de intervalo PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad preexistente de conducción</li> <li>• Uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo PR</li> </ul>	Considerar DRV/r o cambio a régimen con inhibidor de integrasa.
	Nefrolitiasis o colelitiasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocidos</li> <li>• Se puede relacionar con antecedente de nefrolitiasis y colelitiasis.</li> </ul>	Se recomienda continua hidratación, se sugiere no emplearlo en pacientes con historia de litiasis renal o colelitiasis y considerar otro inhibidor de proteasa, como DRV/r, o un régimen con inhibidor de integrasa.

	Osteopenia u osteoporosis o FRAX >3%,	Mayor riesgo en mayores de 50 años, mujeres postmenopáusicas, historia personal o familiar de fracturas, alcoholismo, tabaquismo, uso crónico de esteroides, en regímenes que incluyen TDF, puntaje FRAX elevado o DMO con t-score inferior a -1.5.	Cambiar TDF por TAF y considerar cambio de ATV/r por régimen con inhibidor de integrasa.
	Disminución de la filtración glomerular	Mayor riesgo en combinación con TDF	Cambiar TDF por TAF y considerar cambio de ATV/r por régimen con inhibidor de integrasa.
	Interacciones medicamentosas	Asociado a ritonavir tanto a inhibición como inducción de las vías metabólicas del CYP 450	Si no es posible modificar el agente sustrato de la interacción, cambiar a DRV/c, si la interacción es por inducción no por inhibición del CYP450, de lo contrario cambiar a un régimen con inhibidor de integrasa. Como alternativa, considerar RPV/TDF (TAF)/FTC con un perfil menor de interacciones.
BIC/TAF/FTC	Incremento significativo de peso (inaceptable para el paciente)	Riesgo mayor con el uso combinado de TAF	Si no hay mejoría con cambios de estilo de vida (dieta y ejercicio) luego de 3-6 meses: cambiar por régimen con RPV o DOR.
DRV/r	Brote cutáneo	Alergia a sulfonamidas	Considerar la sustitución por otro inhibidor de proteasa, excepto FPV/r, o un

			régimen con inhibidor de integrasa
	Incremento de enfermedad isquémica de miocardio o trombótica cerebral)	Riesgo mayor en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tradicionales combinados o un puntaje en la ecuación de Framingham $\geq 10$ o ACC/AHA $> 7.5$ (1)	Usar con precaución, evaluar riesgo-beneficio. Sustituir con un régimen basado en inhibidor de integrasa.
	Interacciones medicamentosas	Asociado a ritonavir tanto a inhibición como inducción de las vías metabólicas del CYP 450	Si no es posible modificar el agente sustrato de la interacción, cambiar a DRV/c, si la interacción es por inducción no por inhibición del CYP450, de lo contrario cambiar a un régimen con inhibidor de integrasa. Como alternativa, considerar RPV/TDF (TAF)/FTC con un perfil menor de interacciones.
DTG	Incremento significativo de peso (inaceptable para el paciente)	Mayor riesgo en combinación con TAF	Si no hay mejoría con cambios de estilo de vida (dieta y ejercicio) luego de 3-6 meses: cambiar por régimen con RPV o DOR.
	Efectos adversos neuro-psiquiáticos (especialmente cefalea, insomnio)		Cambiar por régimen con otro inhibidor de integrasa (RAL, EVG/c o BIC)
DOR	Brote cutáneo		Cambiar por IP/r como ATV/r o DRV/r, o un régimen con inhibidor de integrasa. No se recomienda cambio por EFV, NVP, RPV o ETR.

Efavirenz (EFV)	Efectos sobre el sistema nervioso central (sueños anormales, depresión o confusión mental), mareo, psicosis, ideación suicida, baja concentración.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de enfermedad psiquiátrica, como depresión u otros.</li> <li>• Uso de medicamentos psiquiátricos.</li> <li>• Incremento de concentraciones plasmáticas del EFV.</li> </ul>	Los síntomas como somnolencia y vértigo usualmente remiten o disminuyen a las 2-4 semanas. Su administración antes de dormir puede reducir los síntomas, así como tomarlo con el estómago vacío. Si el efecto secundario no mejora, cambiar por régimen con RPV, DOR o inhibidor de integrasa.
	Dislipidemia (incremento en niveles de colesterol LDL o triglicéridos)	Riesgo mayor en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tradicionales combinados o un puntaje en la ecuación de Framingham $\geq 20$ o ACC/AHA $> 7.5$ (1)	Si no hay mejoría con cambios de estilo de vida (dieta y ejercicio) luego de 3-6 meses: cambiar por régimen con RPV, DOR o inhibidor de integrasa.
	Reacción de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson	Factores de riesgo desconocidos	Cambiar por IP/r como ATV/r, DRV/r, o un régimen con inhibidor de integrasa. No se recomienda cambio por NVP, RPV, ETR o DOR.
	Ginecomastia en hombres	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocidos</li> <li>• Puede mejorar espontáneamente.</li> </ul>	Si no remite en forma espontánea, cambiar por IP/r (DRV/r) o régimen con inhibidor de integrasa.
Elvitegravir con cobicistat (+TDF/FTC o TAF/FTC)	Alteraciones gastrointestinales	Asociados más a cobicistat	Considerar cambiar solo si no mejora con manejo sintomático, a un régimen con otro inhibidor de integrasa (RAL, DTG o BIC).
	Interacciones medicamentosas	Asociadas a cobicistat o TAF	Considerar cambio cuando la interacción es significativa y genera riesgo de toxicidad, a un

			régimen con otro inhibidor de integrasa (RAL, DTG o BIC).
Emtricitabina (FTC)(*)	Ver lamivudina (3TC)		
Etravirina (ETR)	Brote cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, aunque menos que NVP	Desconocido	Cambiar por IP/r como ATV/r o DRV/r, o un régimen con inhibidor de integrasa. No se recomienda cambio por EFV, NVP, RPV, o DOR.
Lamivudina (3TC)	Los efectos secundarios son inusuales.		
Lopinavir con ritonavir (LPV/r)	Dislipidemia (incremento en niveles de colesterol LDL o triglicéridos)	Riesgo mayor en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tradicionales combinados o un puntaje en la ecuación de Framingham $\geq 20$ o ACC/AHA $> 7.5$ (1)	Si no hay mejoría con medidas no farmacológicas (dieta y ejercicio) luego de 3-6 meses: cambiar por régimen con RPV o DOR, si no hay historia de falla o toxicidad asociados a INNTR, o con inhibidor de integrasa
	Anormalidades electrocardiográficas (prolongación del intervalo PR y QT, torsades de pointes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad preexistente de conducción AV</li> <li>• Uso concomitante de otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo PR</li> </ul>	Evitar su uso en estos pacientes o usar con precaución. Considerar cambio a DRV/r o a un régimen con inhibidor de integrasa, como alternativa RPV/TDF(ó TAF)/FTC si no hay historia de falla o toxicidad asociados a INNTR.
	Hepatotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad hepática subyacente</li> <li>• Coinfección con virus de la hepatitis B o C</li> <li>• Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos</li> </ul>	Considerar cambio a DRV/r o régimen basado en inhibidor de integrasa (RAL o DTG o BIC o EVG/c), descartando riesgo de interacciones medicamentosas, por ejemplo, con TDF y sofosbuvir.



	Lipodistrofia o síndrome metabólico, dislipidemia o diarrea grave	Evaluar factores de riesgo al inicio y periódicamente.	Evaluar opciones terapéuticas o cambiar por un inhibidor de proteasa con menor impacto en lípidos como DRV/r o inhibidor de integrasa.
	Diabetes mellitus, resistencia a insulina		
	La diarrea es relativamente más frecuente que con otros IP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocidos</li> <li>• Puede mejorar en forma espontánea.</li> </ul>	Considerar la relación con los alimentos; si es inaceptable, cambiar por ATV/r o DRV/r o un inhibidor de integrasa.
	Interacciones medicamentosas	Asociado a ritonavir tanto a inhibición como inducción de las vías metabólicas del CYP 450	Si no es posible modificar el agente sustrato de la interacción, cambiar a DRV/c, si la interacción es por inducción no por inhibición del CYP450, de lo contrario cambiar a un régimen con inhibidor de integrasa. Como alternativa, considerar RPV/TDF(TAF)/FTC con un perfil menor de interacciones y se descarta la interacción.
Maraviroc (MVC)	Los efectos secundarios son inusuales.		
Nevirapina (NVP)	Hepatotoxicidad	Enfermedad hepática subyacente	No cambiar por EFV, se recomienda cambiar a un inhibidor de proteasa o de integrasa.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coinfección con hepatitis B o C.</li> <li>• Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos.</li> <li>• Es más frecuente en mujeres con linfocitos T CD4 &gt;250 células/ml o</li> </ul>	Se contraindica la NVP en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh B o C). Se ha observado falla hepática en pacientes sin infección por VIH que han recibido NVP

		en hombres con CD4 >400 células/ml.	para profilaxis después de exposición. No usar NVP en esta indicación. No se recomienda en mujeres con LT CD4>250 células/ml o en hombres con CD>400 células/ml.
	Brote severo de piel y reacción de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson)	Primer mes de tratamiento (si no se usa 'lead-in' o dosis escalonada)	Cambiar por IP/r como ATV/r o DRV/r, o un régimen con inhibidor de integrasa. No se recomienda cambio por EFV, RPV, ETR o DOR.
Raltegravir (RAL)	Rabdomiólisis, miopatía, mialgia	Uso concomitante de medicamentos que incrementan el riesgo de miopatía o rabdomiólisis	Considerar fármacos de otras clases, como IP/r, INNTR o MVC.
	Depresión, somnolencia, vértigo, cefalea (raros)	Individuales	Rara vez la somnolencia y el vértigo no son tolerables.
	Reportes de Steven Johnson/ necrosis epidérmica tóxica	Raros	Cambiar a otras alternativas como INTR, IP/r o MVC.
Rilpivirina/TDF/FTC	Brote cutáneo	Menos frecuente que con EFV	Cambiar por IP/r como ATV/r o DRV/r, o un régimen con inhibidor de integrasa. No se recomienda cambio por EFV, NVP, RPV, ETR o DOR.
	Insomnio, ansiedad, depresión	Menos frecuente que con EFV	Cambio a regímenes con DOR, ETV o con inhibidores de integrasa.
Rilpivirina/TAF/FTC	Brote cutáneo	Menos frecuente que con EFV	Cambiar por IP/r como ATV/r o DRV/r, o un régimen con inhibidor de integrasa. No se recomienda cambio por EFV, NVP, RPV, ETR o DOR.

	Insomnio, ansiedad, depresión	Menos frecuente que con EFV	Cambio a regímenes con DOR, ETV o con inhibidores de integrasa.
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Disfunción tubular renal, síndrome de Fanconi, aumento de la creatinina sérica, proteinuria, glucosuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal subyacente.</li> <li>• Edad mayor de 60 años.</li> <li>• IMC&lt;18,5 (o peso&lt;50 kg)</li> </ul>	Vigilar la función renal de acuerdo con las recomendaciones. Sustituir el TDF por TAF (con FTC, coformulado o no con EVG/c o BIC o DRV/c) o cambiar a terapia con inhibidor de integrasa RAL o DTG con ABC/3TC o terapia dual con DTG/3TC.
	Desmineralización	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>Hipertensión no tratada.</li> <li>• Uso concomitante de didanosina y medicamentos nefrotóxicos o IP potenciados.</li> </ul>	Cambiar a ABC o AZT o una opción de otra clase terapéutica si hay progresión u osteoporosis. Evaluar historia de falla virológica antes de hacer el cambio.
Tenofovir alafenamida (TAF)	Incremento en lípidos, colesterol LDL o triglicéridos	Riesgo mayor en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tradicionales combinados o un puntaje en la ecuación de Framingham $\geq 20$ o ACC/AHA $>7.5$ (1).	Si no hay mejoría con medidas no farmacológicas (dieta y ejercicio) luego de 3-6 meses: cambiar por régimen con TDF o terapia dual con dolutegravir/3TC.
	Incremento significativo de peso (inaceptable para el paciente)	Mayor riesgo en uso combinado con inhibidores de integrasa, principalmente dolutegravir.	
Zidovudina (ZDV)	Se recomienda no continuar uso de ZDV/3TC en ningún paciente a menos que no haya otra alternativa posible, para la prevención de toxicidad asociada aguda o crónica.		Sustituir por TDF/FTC o TDF/3TC o TAF/FTC o ABC/3TC.
	Anemia, neutropenia	Anemia de base o neutropenia	

	Lipodistrofia, dislipidemia (Incremento de LDL y TG)	Evaluar factores de riesgo al inicio y periódicamente.	Cambio en dieta y estilo de vida, sustituir por TDF/FTC o TDF/3TC o TAF/FTC o ABC/3TC.
	Esteatosis, miopatía o elevación de CPK, acidosis láctica o hepatomegalia grave	Mujeres y pacientes obesos LT CD4 $\leq$ 200 células/mm <sup>3</sup>	Sustituir por TDF/FTC o TDF/3TC o TAF/FTC o ABC/3TC.

3TC: Lamivudina, ACC/AHA: American College of Cardiology and American Heart Association, ABC: Abacavir, ATV: Atazanavir, ATV/r: Atazanavir/ritonavir, AZT: Zidovudina, BIC: Bictegravir, Colesterol LDL: Colesterol de baja densidad, CPK: Creatinina fosfoquinasa, CYP 450: Citocromo P450, DMO: Densitometría ósea, DOR: Doravirina, DTG: Dolutegravir, DRV/c: Darunavir/cobicistat, DRV/r: Darunavir/ritonavir, EFV: Efavirenz, ETF: Etravirina, EVG/c: Elvitegravir/cobicistat, FPV/r: Fapinavir/ritonavir, FRAX: Riesgo de fracturas por fragilidad ósea, FTC: Emtricitabina, IMC: Índice de masa corporal, INTR: Inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa, INNTR: Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa, IP/r: Inhibidor de proteasa/ritonavir, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, LT CD4: Linfocitos T CD4, MVC: Maraviroc, NVP: Nevirapina, RAL: Raltegravir, RPV: Rilpivirina, TAF: Tenofovir alafenamida, TDF: Tenofovir disoproxil fumarato, TG: Triglicéridos

Fuente: Elaboración propia

**Certeza de la evidencia:** Moderada a baja

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Justificación:** El manejo a largo plazo con los esquemas actuales de tratamiento antirretroviral pueden relacionarse con un riesgo incrementado de eventos adversos. Adicionalmente, algunos esquemas pueden incrementar el riesgo de eventos adversos debido a condiciones de base de los pacientes que inician el tratamiento antirretroviral. El panel consideró que es pertinente que en la elección del tratamiento de inicio, se prescriban esquemas que tengan en cuenta las condiciones de base de los pacientes (selección proactiva del esquema).

Por otra parte, con base en la evidencia disponible y la información de reportes de vigilancia postcomercialización de medicamentos, es posible conocer el perfil de seguridad de los regímenes y los medicamentos. Con base en esta información, el panel decidió recomendar esquemas alternativos frente a la ocurrencia de eventos adversos asociados a medicamentos antirretrovirales (cambio reactivo).

La incertidumbre en la evidencia se relaciona principalmente con falta de enmascaramiento de los tratamientos evaluados en el contexto de los experimentos clínicos incluidos en la revisión de la evidencia, lo cual puede afectar de manera diferencial en la probabilidad de detección de eventos adversos en los grupos en comparación. Por otra parte, si bien la evidencia no aborda las estrategias de cambio para todos los posibles eventos adversos que pueden asociarse a un medicamento en particular, el panel consideró necesario proveer una recomendación que utilizara la evidencia disponible para algunos de los eventos adversos más frecuentemente reconocidos así como su experiencia sobre el perfil de

seguridad de los esquemas de manejo, a fin de guiar la práctica clínica sobre el cambio de la terapia en el país.

Finalmente, el panel consideró que estas intervenciones pueden ser costo-efectivas, ya que la elección del TAR en función de los posibles eventos adversos y la estrategia de cambio de TAR frente a la ocurrencia del evento contribuye a reducir los gastos asociados al manejo de estos eventos. Además, las alternativas de cambio propuestas son factibles, ya que son medicamentos disponibles en el país. Finalmente, esta recomendación responde a las preferencias del paciente en relación con el importante impacto que tienen los eventos adversos dentro de los criterios de preferencia de los pacientes para la adherencia al TAR.

### **Decisión sobre la fuerza de la recomendación**

<i>Marco Evidencia hacia la decisión</i>	<i>Juicio del panel de expertos</i>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

### **Consideraciones adicionales**

La valoración y decisión de los cambios debe ser discutida por el equipo interdisciplinario que atiende al paciente.

Los cambios que se propongan deben siempre perseguir que se mantenga la supresión virológica y facilitar la adherencia al tratamiento, teniendo en cuenta las preferencias del paciente.

En los pacientes que se sugieran cambios del régimen por seguridad o para prevenir eventos adversos y no se encuentren con un adecuado control virológico, el cambio

y los exámenes necesarios para decidirlo deben ser direccionados por un profesional experto<sup>1</sup> en la infección por VIH.

### 7.3.3 Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE, para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el anexo 5.

### 7.3.4 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

Se incluyeron 42 estudios, consistentes en experimentos clínicos aleatorizados. Los experimentos evaluaron el cambio de esquema antirretroviral programado dentro del protocolo del estudio, entre las primeras 24 a 48 semanas de tratamiento, para evaluar la variación en la ocurrencia de desenlaces de efectividad y seguridad. Se describe la evidencia para la efectividad del cambio de régimen para reducir o modificar el riesgo de los eventos adversos más frecuentes de los esquemas iniciales. A continuación se describen los hallazgos según grupo de eventos adversos.

#### *Efectos renales:*

En pacientes recibiendo esquemas basados en inhibidores de proteasa o con TDF, se encontró superioridad al cambiar a esquemas basados en TAF, DTG, BIC y EVG/c para mejoría de parámetros renales como creatinina sérica y tasa de filtración glomerular (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.31 Negredo 2017, 7.6.7.32 Orkin 2020, Daar 2018, 7.6.7.33 Huhn 2017) (80–83).

En la tabla 9 se presenta el autor, diseño, tipo de estudio, intervención y comparador, resultados y certeza en la evidencia de los estudios que evaluaron este desenlace.

#### Tabla 9. Características de los estudios y resultados – Efectos Renales

---

<sup>1</sup> Se refiere a alguno de los siguientes tres perfiles: **1. Médico especialista en infectología.** **2. Médico en entrenamiento** si cumple con todo lo siguiente: médico general o especialista quién está bajo la tutoría directa de un médico experto o de un infectólogo al menos dos meses; posterior a este periodo debe tener evaluaciones de manera mensual por parte del médico experto o del infectólogo hasta que cumpla los requisitos de médico experto; documentar educación médica continua en VIH por 20 horas antes de iniciar el trabajo o durante los tres primeros meses que se encuentra realizando el entrenamiento. **3. Médico experto en VIH:** médico general, o médico internista, pediatra o familiarista es experto en VIH si cumple todo lo siguiente: certificación de por lo menos 1000 horas/año o 2000 horas acumuladas de atención en los últimos 5 años en el manejo de personas viviendo con VIH; al menos 40 horas de educación médica continua relacionada con el VIH en el último año; recertificación anual, con al menos 40 horas de educación médica continua

Autor	Diseño	Intervención	Comparador	Resultados	Certeza
Negredo 2017(80)	ECA fase 3	IP/r + ABC/3TC (n:36)	Cambio a DTG + ABC/3TC (n:37)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Creatinina sérica al final del seguimiento: DTG: 0.97 (RIC 0.9; 1.1), IP: 0.83 (RIC 0.8; 1.0), p:0.022.</li> <li>● CKD EPI: DTG: 93 (RIC 82; 99), IP: 99 (RIC 88; 105), p:0,048</li> </ul>	BAJA
Orkin 2018 (81)	ECA fase 3 de no inferioridad; 48 semanas	IPp/FTC/TDF (n:3778)	Cambio a DRV/c/FTC/TAF (n:763)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cambio promedio en tasa de filtración glomerular en DRV: -0.4ml/min*1.73m2 (SD:9.6)</li> <li>● Cambio promedio en tasa de filtración glomerular en IPp: -1.0ml/min*1.73m2 (DE:10.7) p:0.034</li> </ul>	BAJA
Daar 2018(82)	ECA fase 3 de no inferioridad; 48 semanas	lpp (n:278)	BIC/FTC/TAF (n:290)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mediana reducción de tasa de filtración glomerular en BIC: -4.3 (-12.6 a 4.8); mediana reducción de tasa de filtración glomerular en lpp: 0.2 (-6-6 a 7.6); p:0.0005.</li> <li>● Cambio porcentual a semana 48 en UrRBP a Cr en BIC: -14 (-50.6 a 23.9); cambio porcentual a semana 48 en UrRBP a Cr en IPp: 33.3 (-8.6, 113.4); p:0.0001.</li> </ul>	BAJA
Huhn 2017 (83)	ECA fase 3	Regímenes de base (incluye TDF, ABC, otros NRTI) (n:46)	Cambiar a EVG/c/FTC/TAF + DRV (n:89)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mediana de cambio porcentual en proteinuria total: DRV: -27 vs. TAR: 5; p:0.005</li> <li>● Mediana de cambio porcentual de razón RBP:Cr: DRV: -17 vs. TAR: 14; p:0.038</li> </ul>	BAJA

Fuente: Elaboración propia

**Niveles séricos de lípidos:**

En pacientes recibiendo esquemas basados en EFV o inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, se encontró superioridad al cambiar a esquemas basados en RAL, DTG, BIC, RPV y DOR para mejorar parámetros del perfil líidico, específicamente colesterol LDL y triglicéridos (80,82,84–91). En la tabla 10 se presenta el autor, diseño, tipo de estudio, intervención y comparador, resultados y certeza en la evidencia de los estudios que evaluaron este desenlace. (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.31 Negredo 2017, Daar 2018, 7.6.7.34 DeJesus 2017, Gatell, 7.6.7.35 Arribas 2017, Rizzardini 2019 , 7.6.7.36 Munderi 2019, 7.6.7.37 Palanuphap 2020, 7.6.7.38 Wiriyatanakorn 2019, 7.6.7.39 Moyle 2015)

**Tabla 10. Características de los estudios y resultados – Efectos en niveles séricos de lípidos**

Autor	Diseño	Intervención	Comparador	Resultados	Certeza
DeJesus 2017(84)	ECA fase 3 de no inferioridad	EFV/FTC/TDF (n:437)	Cambio a RPV/FTC/TAF (n:438)	<p>Colesterol total</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio en TAF: mediana -9 (RIC -27 a 9)</li> <li>• Cambio en TDF: mediana -3 (RIC -18 a 13) p:0.0012</li> </ul> <p>Colesterol HDL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio en TAF: mediana -4 (RIC -9 a 2)</li> <li>• Cambio en TDF: mediana -1 (RIC -6 a 4) p:&lt;0.0001</li> </ul>	MODERADA
Daar 2018 (82)	ECA fase 3 de no inferioridad	Inhibidor de proteasa potenciado (n:287)	BIC/FTC/TAF (n:290)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana reducción de tasa de filtración glomerular en BIC: -4.3 (-12.6 a 4.8)</li> <li>• Mediana reducción de tasa de filtración glomerular en Ipp: 0.2 (-6.6 a 7.6) p:0.0005</li> <li>• Cambio porcentual a semana 48 en UrRBP a Cr en BIC: -14 (-50.6 a 23.9)</li> <li>• Cambio porcentual a semana 48 en UrRBP a Cr en Ipp: 33.3 (-8.6, 113.4)</li> </ul>	BAJA



Autor	Diseño	Intervención	Comparador	Resultados	Certeza
				p:0.0001	
Negredo 2016(80)	ECA fase 3	IP/r + ABC/3TC (n:36)	Cambio a DTG + ABC/3TC (n:37)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colesterol total al final del seguimiento: DTG: 4.7 (RIC 4.0 a 5.0), IP: 5.3 (RIC 4.8 a 6.0), p:0.009</li> <li>• Colesterol HDL al final de seguimiento: DTG: 1.4 (RIC 1.1; 1.7), IP: 1.2 (RIC 1.1; 1.7), p:0.027</li> <li>• Triglicéridos al final del seguimiento: DTG: 0.9 (0.8; 1.3), IP: 1.9 (RIC 1.4; 2.4, p&lt;0.001)</li> </ul>	MODERADA
Gatell 2019(85)	ECA fase 3	Cont: PI/r 96 semanas (n:210)	Sw: DTG-2NRTI (n:205)	Alteraciones en niveles de LDL: 34 menos por 1000 (de 43 menos a 12 menos)	BAJA
Arribas 2017(86)	ECA fase 3 (96 semanas)	Inhibidor de proteasa potenciado + FTC/TDF (n:139)	Cambio a EVG/c/FTC/TDF (n:290)	Triglicéridos: Cambio en Switch: -0.19; cambio en no switch: 0.02; p:0.004	BAJA
Rizzardini 2019(87)	ECA fase 3	Cont: ABC+3TC+tercer medicamento (n:91)	Sw: E/C/F/TAF (n:183)	Alteración en niveles de LDL: 94 menos por 1000 (de 144 menos a 8 menos)	MODERADA
Munderi 2019(88)	ECA fase 3 de no inferioridad	Cambio a TDF/FTC/EFV (n:211)	cambio a TDF/FTC/RPV (n:213)	Anormalidad Gr 3 a 4 en LDL: 43 menos por 1000 (de 50 menos a 10 menos)	MODERADA
Palanuphap 2020 (89)	ECA fase 3	mantener régimen inhibidor de proteasa (n:42)	switch de régimen PI a régimen RPV (n:42)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio promedio colesterol: Grupo SW: -12.5, Grupo Cont: 9.2 p:0.024</li> <li>• Cambio promedio LDL: Grupo SW: -3.4, Grupo Cont: 6.2 p:0.040</li> <li>• Cambio promedio triglicéridos: Grupo SW: -82.6, Grupo SW: -24.4</li> </ul>	BAJA

Autor	Diseño	Intervención	Comparador	Resultados	Certeza
				p:0.031	
Wiryatanakorn 2019(90)	ECA fase 3	mantener EFV/TDF/FTC (n:124)	Cambio a RPV/TDF/FTC (n:122)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cambio colesterol total: cambio medio en RPV: - 22.5, cambio medio en EFV: -1.81</li> <li>● Cambio colesterol LDL: • cambio medio en RPV: - 18.25, cambio medio en EFV: 0.30</li> <li>● Cambio en HDL: cambio medio en RPV: -4.19, cambio medio en EFV: 0.54</li> <li>● Cambio en triglicéridos: cambio medio en RPV: - 29.4, cambio medio en EFV: 0.30</li> </ul>	MODERADA
Moyle 2015(91)	ECA fase 3	mantener EFV + ABC/3TC (n:79)	Cambio a EFV / TDF / FTC (n:78)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Colesterol total: DME 0.74 DE menor (1 menor a 0.47 menor )</li> <li>● Colesterol LDL: DME 0.47 DE menor (0.7 menor a 0.25 menor )</li> <li>● Colesterol HDL: DME 0.15 DE menor (0.21 menor a 0.08 menor )</li> <li>● Colesterol LDL: DME 0.43 DE menor (0.75 menor a 0.11 menor )</li> </ul>	MODERADA

Fuente: Elaboración propia

### *Función hepática:*

En pacientes recibiendo esquemas basados en inhibidores de proteasa, se encontró superioridad al cambiar de régimen a esquemas basados en DRV/c, RPV, EVG/c o INSTI, para reducción significativa de alteraciones en niveles de bilirrubina y niveles de ALT (81,85,86,89). En la tabla 11 se presenta el autor, diseño, tipo de estudio, intervención y comparador, resultados y certeza en la evidencia de los estudios que evaluaron este desenlace. (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.32 Orkin 2018, **Gatell 2019**, 7.6.7.35 Arribas 2017, 7.6.7.37 Palanuphap 2020).

Tabla 11. Características de los estudios y resultados – Efectos en función hepática

Autor	Diseño	Intervención	Comparador	Resultados	Certeza
Orkin 2018 (81)	ECA fase 3 de no inferioridad; 48 semanas	IPp/FTC/TDF (n:378)	Cambio a DRV/c/FTC/TAF (n:763)	Alteraciones en bilirrubina Gr3 a 4: 57 menos por 1000 (de 48 menos a --)	MODERAD A
Gatell 2019(85)	ECA fase 3	Cont: PI/r 96 semanas (n:210)	Sw: DTG-2NRTI (n:205)	Alteraciones en niveles de bilirrubina: 37 menos por 1000 (de 41 menos a 20 menos )	BAJA
Arribas 2017(86)	ECA fase 3 (96 semanas)	Inhibidor de proteasa potenciado + FTC/TDF (n:139)	Cambio a EVG/c/FTC/TDF (n:290)	Alteraciones en niveles de bilirrubina total: 0% vs 13.6%	MODERAD A
Palanuphap 2020 (89)	ECA fase 3	mantener régimen inhibidor de proteasa (n:42)	switch de régimen PI a régimen RPV (n:42)	Cambio promedio ALT: Grupo SW: 4 Grupo Cont: 18.2 p:0.017	BAJA

Fuente: elaboración propia

#### *Alteraciones osteomusculares:*

En pacientes en manejo con esquemas que incluyen TDF se mostró superioridad al cambiar de régimen a esquemas con TAF, FTC y ABC, para reducir alteraciones osteomusculares, específicamente alteraciones en densidad mineral de cadera y columna y niveles de creatinina kinasa (81,82,84,86,92–95). En la tabla 12 se presenta el autor, diseño, tipo de estudio, intervención y comparador, resultados y certeza en la evidencia de los estudios que evaluaron este desenlace. (Ver perfil de evidencia en anexo Negrodo 2014, Daar 2018, 7.6.7.40 Mills 2016, 7.6.7.41 Hodder 2018, 7.6.7.34 DeJesus 2017, Orkin 2018; 7.6.7.43 Raffi 2017, 7.6.7.35 Arribas 2017)

Tabla 12. Características de los estudios y resultados – Efectos en sistema osteomuscular

Autor	Diseño	Intervención	Comparador	Resultados	Certeza
Negrodo 2014 (92)	ECA Fase 3	TDF	ABC	Mejoría en DMO en grupo de cambio	BAJA
Daar 2018(82)	ECA fase 3 de no inferioridad	Inhibidor de proteasa potenciado (n:287)	BIC/FTC/TAF (n:290)	Mejoría en DMO en grupo de cambio	BAJA

Mills 2016 (93)		regímenes con TDF	Cambio a EVG/c/FTC/TAF	Promedio de cambio en densidad mineral ósea desde línea de base: 11.81 más alto. (1.49 más alto a 2.13 más alto).	MODERADA
Hodder 2018(94)		ATV/r/FTC/TDF	Cambio a EVG/c/FTC/TAF	Diferencia significativas en promedio del cambio porcentual de densidad mineral ósea, comparado con línea base (TAF:2.8 vs. TDF:0.0; p<0.001)	MODERADA
DeJesus 2017(84)	ECA fase 3 de no inferioridad	EFV/FTC/TDF (n:437)	Cambio a RPV/FTC/TAF (n:438)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cambio en densidad mineral ósea en cadera: 1.41 más alto (1.05 más alto a 1.77 más alto.)</li> <li>● Cambio en densidad mineral ósea en columna: 1.69 más alto (1.23 más alto a 2.15 más alto.)</li> </ul>	MODERADA
Orkin 2018 (81)	ECA fase 3 de no inferioridad ; 48 semanas	IPp/FTC/TDF (n:3778)	Cambio a DRV/c/FTC/TAF (n:763)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Incremento en densidad mineral ósea en cadera igual o superior a 3%: 161 más por 1000 (de 33 más a 508 más )</li> <li>● Incremento en densidad mineral ósea en columna igual o superior a 3%: 229 más por 1000 (de 76 más a 524 más )</li> <li>● Osteopenia: 15 menos por 1000 (de 19 menos a 1 menos )</li> </ul>	MODERADA
Raffi 2017 (95)		mantener IPp / FTC / TDF	Cambio a IPp / FTC / TAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cambio porcentual en DMO en columna: (TAF: 2.2, TDF: -0.2; p&lt;0.001).</li> <li>● Cambio porcentual en DMO en cadera: (TAF: 1.9, TDF: -0.3; p&lt;0.001)</li> </ul>	MODERADA
Arribas 2017 (86)	ECA fase 3 (96 semanas)	Inhibidor de proteasa potenciado + FTC/TDF (n:139)	Cambio a EVG/c/FTC/TDF (n:290)	Alteraciones en niveles de creatinina quinasa: 48 menos por 1000 (de 62 menos a 10 menos )	MODERADA

Fuente: elaboración propia

*Perfil de seguridad de los antirretrovirales:*

En la tabla 13 se se muestra el perfil de seguridad de los medicamentos antirretrovirales formulados en Colombia, con base en alertas sanitarias y estudios pos implementación.

Tabla 13. Perfil de seguridad de medicamentos antirretrovirales formulados en Colombia

Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
Cardiovascular	Accidente cerebrovascular										<1%						
Cardiovascular	Aumento de la creatina quinasa sérica				grado 3/4: 3%		3% a 5%						4%				grados 3/4: 8%
Cardiovascular	Bloqueo auriculoventricular										<1%						
Cardiovascular	Bloqueo auriculoventricular de primer grado								6%								
Cardiovascular	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado	adultos: raro															
Cardiovascular	Dolor en el pecho					3%											
Cardiovascular	Edema											<6%					
Cardiovascular	Edema periférico											6%					
Cardiovascular	Enfermedad aterosclerótica										<1%						
Cardiovascular	Frío en extremidades											1%					
Cardiovascular	Hipertensión										2%	3%					
Cardiovascular	Hipotensión											2%, incluido hipotensión ortostática					
Cardiovascular	Infarto agudo de miocardio										<1%						
Cardiovascular	Intervalo QT prolongado en el ECG							Frecuencia no definida									
Cardiovascular	Regurgitación tricuspídea										<1%						
Cardiovascular	Rubor											<13%					
Cardiovascular	Síncope											3%					
Cardiovascular	Síndrome de extravasación capilar (capilaritis)										<1%						







Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh Cobicistat
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
metabólico																	
Endocrino y metabólico	Disminución de la libido									<1%							
Endocrino y metabólico	Glucosuria				grados 3/4: 5%	grados 3/4: <:3%											grados 3/4: 3%
Endocrino y metabólico	Gota																
Endocrino y metabólico	Hiperglucemia		grados 3/4: 2% al 3%			grados 3/4: 2 a 3%		> 250 mg / dL: 2 % a 5%	≥251 mg / dL: 5%	≤11%	grado 3/4: ≤5%		≤9%			126 a 250mg/dl: 7 a 10%; 251 a 500mg/dl: 2 a 3%	grados 3/4: 2%
Endocrino y metabólico	Hipernatremia										grado 3/4: niños: 3%						
Endocrino y metabólico	Hipertrigliceridemia	grados 3/4: 2% a 6%	grados 3/4: 4% a 10%			1 a 4%	1%	≥751 mg / dL: del 6% al 11%	≥751 mg / dL: <1% a 8%	1% a 10%	6%	9%; superior a 800mg/dl: 17 a 34%, superior a 1500mg/dl: 1 a 13%	Frecuencia no definida				Frecuencia no definida
Endocrino y metabólico	Hipofosfatemia										grado 3/4: ≤2%						
Endocrino y metabólico	Lipodistrofia					1%					adquirida: 2%, incluida la emaciación facial	Adquirida: 3%					
Endocrino y metabólico	Pérdida de peso					2 a 4%					2%						
Endocrino y metabólico	Sangrado menstrual abundante										≤2%						
Endocrino y metabólico	Síndrome de Fanconi																<2%
Gastrointestinal	Ageusia										<1%						
Gastrointestinal	Anorexia			<:10%		3 a 4%		≤2%		2% a 5%							
Gastrointestinal	Aumento de amilasa sérica	grados 3 / 4: 2% a 4%	grados 3/4: niños: 9%; adultos: 2% a 5%	2 a 4%	grados 3/4: 3%	grados 3/4: 4 a 9%		grados 3/4: niños: 9%; adultos: 2% a 5%	grados 3/4: 4% a 6%	Adultos:> 2 x LSN: ≤14%	≤7%	grado 3/4: 1% al 5%	grados 3/4: niños, infantes, y adolescente	2%		<:4%	grados 3/4: 4%

Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh Cobicistat
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
Gastrointestinal	Aumento de la lipasa sérica		grados 3/4: ≤1%	adultos: 10%; niños: 3%			3% a 7%		Adultos: > 2 x LSN: ≤5%	adultos: ≤3%; niños y adolescentes: grado 3: 1%		s: 7%		2% a 11%		<5%	grados 3/4: 7%
Gastrointestinal	Aumento del apetito										<1%						
Gastrointestinal	Calambres abdominales			6%													
Gastrointestinal	Colangitis										<1%						
Gastrointestinal	Colitis										≤3%						
Gastrointestinal	Diarrea	7%	adultos: 9% a 23%	adultos: 14 a 18%; niños: 8%	5%	9 a 16%	6%	3% a 14%	1% al 3%	adultos: del 9% al 14%	12% a 20%; mayor con dosis una vez al día	68%, incluyendo diarrea severa	3% a 6%	≤2%	7%	>:2%	2%
Gastrointestinal	Disgeusia											16%					
Gastrointestinal	Disminución del apetito			<:10%							2%					>:2%	
Gastrointestinal	Dispepsia		4% a 8%	5%	5%	3 a 4%		4%		≤2%	2%	12%	<2%		<2%	<2%	
Gastrointestinal	Distención abdominal									2%	1%						
Gastrointestinal	Dolor abdominal	≤6%	8% a 14%	9%	9%	4 a 22%	5%	2% a 3%	4%	5% a 10%	6%	26%	<2%	<2%	<2%	<2%	<2%
Gastrointestinal	Dolor de garganta			13%													
Gastrointestinal	Duodenitis										<1%						
Gastrointestinal	Estomatitis			niños: 6%, adultos: <1%							<1%						
Gastrointestinal	Estreñimiento										1%						
Gastrointestinal	Flatulencia					3 a 4%				<2%	1%	8%	<2%	<2%		>:2%	
Gastrointestinal	Gastritis	≤6%									<1%					<2%	
Gastrointestinal	Gastroenteritis										≤3%						
Gastrointestinal	Hemorragia gastrointestinal										<1%	2%					
Gastrointestinal	Hemorroides										2%						
Gastrointestinal	Incontinencia fecal										<1%						
Gastrointestinal	Nauseas	7% a 19%	13% a 18%	<:33%	6%	8 a 20%	7%	2% a 10%	3% a 14%	adultos: 4% a	10%	57%	3% a 5%	≤1%	4%	<:3%	2%

Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	Cobicistat
stinal									7%								
Gastrointestinal	Nauseas y vómitos	9% a 10%															
Gastrointestinal	Pancreatitis	<1%		<:18%; más frecuente en niños					<2%	2%	frecuencia no definida						
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico									2%	1%						
Gastrointestinal	Úlcera de la mucosa oral									<1%							
Gastrointestinal	Úlcera gastrointestinal									<1%							
Gastrointestinal	Xerostomía									<1%							
Gastrointestinal	Vómitos	2%	adultos: 9%	<:13%		2 a 13%		3% a 6%	3% al 4%	adultos: 2% a 5%	7%	32%	<2%	<2%	<2%	<2%	<2%
Genito urinario	Aumento de la creatinina sérica					9%	4%						Frecuencia no definida	Frecuencia no definida		<:1%	Frecuencia no definida
Genito urinario	Disfunción eréctil									2%							
Genito urinario	Disminución del aclaramiento de creatinina (sin efecto sobre la función glomerular renal en pacientes con función renal normal)									grado 3/4: 2% a 3%							Frecuencia no definida
Genito urinario	Enfermedad renal																<2%
Genito urinario	Frecuencia urinaria										4%						
Genito urinario	Hematuria		grados 3/4: 3%			inferior a grados 3/4: 3 a 7%				<1%							grados 3/4: 6%
Genito urinario	Herpes genital															<2%	
Genito urinario	Hipogonadismo									<1%							
Genito urinario	Insuficiencia renal					7%				1%			<2%		<2%		Frecuencia no definida
Genito	Nefrolitiasis														<2%		<2%

Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh Cobicistat
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
urinario																	
Genito urinario	Nefritis										<1%						
Genito urinario	Nefropatía tubular proximal																2%
Hematológicos y oncológicos	Anemia										2%	grados 3/4; infantes, niños y adolescentes: 4%					
Hematológicos y oncológicos	Esplenomegalia			niños: 5%, adultos: <1%													
Hematológicos y oncológicos	Hemoglobina							<8.0 g / dL: <1% a 5%									
Hematológicos y oncológicos	Hemorragia rectal										<1%						
Hematológicos y oncológicos	Leucopenia										≤2%						
Hematológicos y oncológicos	Linfadenopatía			niños: 9%							1%						
Hematológicos y oncológicos	Neoplasia maligna															Frecuencia no definida	
Hematológicos y oncológicos	Neutropenia	grados 3/4: 2% a 5%	adultos: 5%	7 a 15%		3%		grados 3/4: 2% a 10%	<750 células/mm: 3% a 7%		≤2%; grado 3/4: 1% a 5%	grados 3/4; infantes, niños y adolescentes: 9%	2%	4%; grados 3/4: 2% a 3%		1 a 4%	grados 3/4: 3%
Hematológicos y oncológicos	Reducción de hemoglobina			2 a 4%												<1%	
Hematológicos y oncológicos	Trombocitopenia	grados 3/4: 1%		adultos: 4%, niños: 1%					<50,000 células / mm: 2%			grados 3/4; infantes, niños y adolescentes: 5%				<:3%	
Hepático	Aumento de	grados	grados 3/4:	adultos: 4 a	grados 3/4:	2 a 10%	2% a	grados 3/4:	Adultos y	adultos: ≤ 9%;	1% a 11%	8 a 9%	1% a 2%	1% a 4%		1 a 11%,	grados

Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh Cobici stat
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
	alanina aminotransferasa sérica	3/4: 6%	2% a 6%	27%; niños: 1%	8%		4%	2% a 8%; incidencia mayor con hepatitis B y / o C	niños: > 5 x LSN: 3% a 9%; 10% a 25% en pacientes adultos coinfectados con hepatitis B y / o C	niños: 1% a 3%					incidencia superior con pacientes con hepatitis B y/o C	3/4: 6%	
Hepático	Aumento de aspartato aminotransferasa sérica	grados 3/4: 6%	grados 3/4: 2% a 6%	2 a 4%	grados 3/4: 3%	3 a 5%	2% a 5%	grados 3/4: 5% a 8%; incidencia mayor con coinfección por hepatitis B y / o C	> 5 veces LSN: 2 % a 7%; 9% a 10% en pacientes coinfectados con hepatitis B y / o C	adultos: 1% a 7%; niños y adolescentes: grado 3: 1%	grado 3/4: niños y adultos: 1% a 10%	10%; infantes, niños y adolescentes grado 3/4: 3%	1% a 2%	1% a 5%	<:9%, incidencia superior con coinfección con hepatitis B y/o C	grados 3/4: 4%	
Hepático	Aumento de bilirrubina sérica		grados 3/4: 1%				≤ 6%		≥2,6 x LSN: adultos 35% a 49%; niños 16%		grado 3/4: niños 3%; adultos 1%	1%	12%	≤3%	<:6%, incidencia discretamente superior con coinfección con hepatitis B y/o C	grados 3/4: 73%	
Hepático	Aumento de la fosfatasa alcalina sérica		> 550 unidades / L: 1%			1%				≤1%					<:2%		
Hepático	Aumento de transaminasas séricas					2 a 5%											
Hepático	Esteatosis hepática									<1%							
Hepático	Hepatitis									<2%; incluye agudo y citolítico	4%	9%	<2%		<2%		
Hepático	Hepatomegalia			niños: 11%; adultos: inferior a 1%							<1%						
Hepático	Ictericia								Niños 13% a 15%; adultos 5% a 9%			frecuencia no definida				6%	
Infección	Herpes zoster														<2%		
Inmunológico	Angioedema									<2%							
Inmunológico	Hipersensibilidad inducida por fármacos	9%								<2%		8%	<1%		<2%		

Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh Cobici stat
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
Inmunológico	Reacción de hipersensibilidad (incluida anafilaxia y fallo multiorgánico)	8%; excluyendo o sujetos portadores del alelo HLA-B * 5701: 1%									3%, incluido angioedema						
Inmunológico	Síndrome de reconstitución inmunitaria		<1%						<2%	<1%				Frecuencia no definida			
Neuromuscular y esquelético	Artralgia		3% a 5%	5%	5%	5%							<:19%				
Neuromuscular y esquelético	Aumento de creatina fosfoquinasa	grados 3/4: 7% a 8%	grados 3/4: 11% a 12%	9%		2 a 12%		> 5 veces el LSN: 6% a 11%		grado 3/4: 4% a 5%	<:12%		2% a 7%		1 a 4%		
Neuromuscular y esquelético	Debilidad		12% a 16%			6 a 11%			≤3%							<2%	
Neuromuscular y esquelético	Disminución en densidad mineral ósea				5 a 11%	28%; igual o superior a 5% en la espina dorsal e igual o superior a 7% en cadera											
Neuromuscular y esquelético	Dolor lumbar				6%	4 a 9%					<:19%						
Neuromuscular y esquelético	Dolor musculoesquelético	5% a 6%		12%						6%; incluyendo artralgia y dolor de espalda							
Neuromuscular y esquelético	Mialgia	4%	4% a 6%	8%		4%			<2%	2%	9%						
Neuromuscular y esquelético	Miopatía									1%; incluyendo astenia y espasmo muscular	<:4%				Frecuencia no definida		
Neuromus	Miositis											<2%					



Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh Cobicistat
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
o				adultos: <1% 8 a 20%													
Respiratorio	Signos y síntomas nasales																
Respiratorio	Sinusitis		8%			8%											
Respiratorio	Sonidos respiratorios anormales			niños :<7%, adultos: <1%													
Respiratorio	Tos		adultos; 14%	15 a 18%	8%							22%					
Sistema Nervioso central	Agitación psicomotora																niños y adolescentes
Sistema Nervioso central	Alucinaciones						1%										
Sistema Nervioso central	Ansiedad	5%				6%	2% a 13%			4%							
Sistema Nervioso central	Comportamiento anormal																niños y adolescentes
Sistema Nervioso central	Confusión											3%					
Sistema Nervioso central	Convulsiones										<1%						
Sistema Nervioso central	Depresión	6%	6% a 9%	9%		4 a 11%	3% a 19%	2%					2%	≤1%	<2%	<2%, especialmente en sujetos con historia previa de enfermedad psiquiátrica	<2%
Sistema Nervioso central	Desórdenes de atención											3%					
Sistema Nervioso central	Desórdenes del sueño	≤10%		<:11%			1% a 6%										
Sistema Nervioso central	Dolor					12 a 13%											
Sistema Nervioso central	Dolor de cabeza	≤13%	6% a 22%	35%	12%	5 a 14%	6%	2% a 8%	adultos 1% a 6%	3% a 9%	6% (incluida migraña)		4% a 5%	≤2%	3%	<:4%	2%



Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh Cobici stat
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
Sistema Nervioso central	Escalofríos	≤9%		<:10%													
Sistema Nervioso central	Falta de concentración						3% a 8%										
Sistema Nervioso central	Fatiga	≤12%		<:27%	6%	9%	6%	2% a 8%		≤3%	8%, incluida astenia	46%, incluida astenia	2% a 3%	≤2%	<2%	<:2%	<2%
Sistema Nervioso central	Ideación suicida												<2%	<2%	<2%		
Sistema Nervioso central	Insomnio		5% a 16%	<:11%		3 a 18%	1%	7% a 16%	<1% a 3%		4%		2%	≤7%	<2%	<:4%	<2%
Sistema Nervioso central	Malestar	≤12%		<:27%													
Sistema Nervioso central	Mareos	6%	4% a 25%	10%		8 a 13%	3%	2% a 28%	<1% a 2%		2%	16%	2%	<1%		<:2%	
Sistema Nervioso central	Migraña	≤7%															
Sistema Nervioso central	Nerviosismo							2% a 7%									
Sistema Nervioso central	Neuritis		≤4%														
Sistema Nervioso central	Neuropatía			12%							≤2%						
Sistema Nervioso central	Neuropatía periférica		≤4%	<:15%		1 a 5%			<1% a 4%		≤2%	10%					
Sistema Nervioso central	Parestesia		5% a 6%	<:15%								51%, incluida parestesia oral					
Sistema Nervioso central	Pesadillas															>:2%	
Sistema Nervioso central	Sensación de calor											<:13%					
Sistema Nervioso central	Somnolencia							2% a 7%									
Sistema	Sueños	≤10%	2% a 11%				1%			<2%	<1%		≤3%	<1%		>:2%	<2%

Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh Cobicistat
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
Sistema Nervioso central	anormales																
Sistema Nervioso central	Tendencias suicidas												<2%			<2%	
Sistema Nervioso central	Toxicidad del sistema nervioso central							53%									
Sistema Nervioso central	Vértigo										<1%						
Varios	Fiebre	≤9%		niños: 25%; adultos: <:10%		4 a 11%			Niños 18% a 19%; adultos 2%								
	EA Postcomercialización	Anemia, enfermedad autoinmune, eritema multiforme, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, hepatomegalia, hiperglucemia, síndrome de reconstitución inmune, acidosis láctica, leucopenia, lipotrofia, esteatosis hepática, infarto de miocardio, dolor, polimiositis, redistribución de la		Alopecia, anafilaxia, anemia, astenia, calambres, exacerbación de hepatitis B, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, síndrome de reconstitución inmune, acidosis láctica, esteatosis hepática, calambres musculares, miastenia, prurito, aplasia pura de glóbulos rojos, redistribución de grasa corporal, rabdomiolisis, urticaria	Frecuencia no definida: Exacerbación de hepatitis B post tratamiento. Postmarketing: Dermatológico: urticaria; Hipersensibilidad: angioedema	Angioedema, disnea, exacerbación de hepatitis B (posterior a discontinuación), síndrome de Fanconi, hepatitis, reacción de hipersensibilidad, hipokalemia, hipofosfate mia, síndrome de reconstitución inmune, incremento de gamma-glutamyl-transferasa, nefritis intersticial, acidosis láctica, miastenia, miopatía, diabetes insípida nefrogénica, nefrotoxicidad, ad,	Aumento del colesterol LDL, aumento de la fosfatasa alcalina sérica	Comportamiento agresivo, agitación, astenia, ataxia, catatonía, ataxia cerebelosa, estreñimiento, delirio, disnea, labilidad emocional, encefalopatía, rubor, hepatitis fulminante, ginecomastia, insuficiencia hepática, hepatitis, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia, síndrome de reconstitución inmune, lipotrofia, pérdida del equilibrio, malabsorción	Alopecia, angioedema, artralgia, colecistitis, colelitiasis, colestasis, insuficiencia renal crónica, bloqueo auriculoventricular completo (raro), diabetes mellitus, síndrome DRESS, edema, eritema multiforme, nefritis intersticial granulomatosa, anomalía hepática, síndrome de reconstitución inmunitaria, nefritis intersticial, bloqueo de rama izquierda, erupción maculopapul	Pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción dermatológica, síndrome de DRESS, eritema multiforme, enfermedad hepática, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia corporal, redistribución de la grasa, Necrosis epidérmica toxica	Cardiovascular: bradicardia, prolongación del intervalo P-R en el ECG, intervalo QT prolongado en el ECG, torsades de pointes	Cardiovascular: bloqueo auriculoventricular (primero, segundo y tercer grado), prolongación del intervalo PR en EKG, bloqueo de rama derecha; dermatológico: síndrome de StevensJohnson, necrosis epidérmica tóxica; endocrino y metabólico: deshidratación; hipersensibilidad; anafilaxia y angioedema; inmunológico: síndrome de reconstitución inmune;	Angioedema, ideación suicida, urticaria	Endocrino y metabólico: aumento de peso Hepático: insuficiencia hepática aguda, hepatotoxicidad Inmunológico: síndrome de reconstitución inmunitaria Sistema nervioso: ansiedad Neuromuscular y esquelético: artralgia, mialgia	Ansiedad, ataxia cerebelar, síndrome DRESS, falla hepática, síndrome de reconstitución inmune, paranoia, rash cutáneo, síndrome StevenJohnson, necrosis epidérmica tóxica		

Sistema	Reacción adversa	NRTI					NNRTI		IP				INSTI				cP450 inh Cobicistat
		Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	TAF	TDF	Doravirina	Efavirenz	Atazanavir	Darunavir	LPV/r	Ritonavir	BIC/TAF/FTC	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	
	grasa corporal, anomalía de la función renal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica					osteomalacia, pancreatitis, poliuria, proteinuria, nefropatía tubular proximal, insuficiencia renal, necrosis tubular renal, rabdiomiolisis, hepatomegalia severa con esteatosis	n, manía, mialgia, miopatía, neuropatía, palpitaciones, pancreatitis, ideación paranoide, parestesia, fotodermatitis, psiconeurosis, psicosis, redistribución de la grasa corporal, convulsiones, Stevens-Síndrome de Johnson, ideación suicida, tendencias suicidas, tinnitus, temblor, vértigo, alteración visual	ar, nefrolitiasis, pancreatitis, prolongación del intervalo PR en el ECG, intervalo QT prolongado en el ECG, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, torsades de pointes		mellitus, redistribución de la grasa corporal  Hepático: insuficiencia hepática  Neuromuscular y esquelético: lipotrofia  Renal: nefrolitiasis	sistema nervioso central: convulsiones; renal: nefrolitiasis e insuficiencia renal						

Fuente: Elaboración propia

#### *7.3.4.1 Certeza en la magnitud de las estimaciones del efecto de la intervención en los desenlaces*

La certeza en la evidencia incluida para esta pregunta estuvo calificada entre moderada a baja. Esta calificación se debió principalmente a riesgo serio de sesgo e imprecisión en las estimaciones (debido a baja frecuencia de eventos y bajos tamaños de muestra). La certeza en la evidencia para cada uno de los desenlaces puede observarse en las tablas 9 a 12.

### **7.3.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)**

#### *7.3.5.1 Balance riesgo-beneficio*

La evidencia sugiere que pacientes con riesgo de eventos adversos por comorbilidades o condiciones de base, o quienes presentan eventos adversos, se benefician del cambio de tratamiento antirretroviral por uno de un perfil de seguridad diferente, que reduzca el riesgo de aparición del evento adverso o mitigue su impacto, con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes y reducir el riesgo de falla virológica por falta de adherencia.

#### *7.3.5.2 Recursos requeridos*

No se encontró evidencia sobre uso de recursos para cambio preventivo vs. reactivo de TAR en personas que viven con VIH.

#### *7.3.5.3 Valores y preferencias*

Un experimento de elección discreta publicado por Ostermann et al en 2020 (96) evaluó las preferencias de los pacientes sobre la TAR y cuantificó las preferencias por las características clave del TAR moderno que se consideran relevantes para la toma de decisiones compartidas. El estudio incluyó 403 personas que viven con VIH (60% hombres) que habían estado expuestas a TAR (RIC de exposición 7 a 21 años) y evaluó preferencias a características de la TAR como: dosificación (frecuencia y número de píldoras), características de administración (tamaño de la píldora y requisito de comida), efecto secundario más molesto (de diarrea, alteración del sueño, dolores de cabeza, mareos / dificultad para pensar, depresión, o ictericia), y el efecto más molesto a largo plazo (de mayor riesgo de ataques cardíacos, fracturas óseas, disfunción renal, hipercolesterolemia, o hiperglucemia).

En los análisis de regresión logística mixtos, todos los atributos de la TAR se asociaron con preferencias. Los efectos secundarios y a largo plazo fueron más importantes, con evidencia de heterogeneidad de preferencia sustancial. El análisis de clase latente identificó 5 clases de preferencia. En el aspecto de la clase 1 (40%), 2 (24%) y 3 (21%), los efectos secundarios fueron los más importantes, seguidos de los efectos a largo plazo. Para la clase 4 (10%), la dosificación fue lo más importante. La clase 5 (4%) era en gran medida indiferente a las características del TAR.

Estos resultados permiten concluir que, la mayoría las personas con experiencia en tratamiento que viven con el VIH (85%), valoran minimizar los efectos secundarios y las toxicidades a largo plazo sobre las características de dosificación y administración. El abordaje de la toxicidad asociada a TAR requiere un manejo individualizado y en relación con su impacto en la salud y calidad de vida del paciente. Mientras eventos adversos que amenazan la vida podrían requerir la discontinuación inmediata del TAR y su remplazo por un esquema seguro para el paciente, los eventos adversos de curso insidioso y crónico y que no necesariamente implican una amenaza para la vida podrían ser manejados por otros TAR e incluso considerar el manejo del evento.

En cualquier caso, es importante que el cambio permita mantener la supresión virológica. Dado que los eventos adversos pueden afectar la adherencia, esto debe tenerse en cuenta en el balance de riesgos y beneficios del cambio de TAR, especialmente con eventos adversos de curso insidioso y crónico.

#### **7.3.5.4 Costo – efectividad**

Un estudio llevado a cabo en Estados Unidos evaluó la carga económica asociada al uso de terapia antirretroviral. Se encontró que los TAR implican una carga importante en costos asociados, tanto por costos directos de la atención médica como en la productividad de las personas. Se encontró que la atención a diabetes

#### **7.3.5.5 Equidad**

No se encontró evidencia sobre el impacto en equidad dada la implementación de estas intervenciones: cambio preventivo versus reactivo de TAR.

#### **7.3.5.6 Aceptabilidad y factibilidad**

No se encontró evidencia sobre el impacto en la aceptabilidad y la factibilidad de la implementación de estas intervenciones: cambio preventivo versus reactivo de TAR.

### **7.4 Pregunta clínica 7**

En personas con edad igual o mayor a 13 años que viven con VIH, incluidas gestantes, que presentan fracaso terapéutico, ¿se debe realizar cambio secuencial de la terapia con los esquemas antirretrovirales vigentes o se deba hacer cambio con base en genotipificación?

#### **7.4.1 Antecedentes**

En el contexto de la infección por VIH, la resistencia a los medicamentos antirretrovirales afecta a los pacientes al reducir el número disponible de opciones de tratamiento eficaces y amenaza el éxito de los programas de prevención y tratamiento. Minimizar la resistencia a los medicamentos contra el VIH mediante el logro de altas tasas de supresión viral entre las personas en tratamiento es fundamental para lograr prevenir la transmisión, la mortalidad y cumplir con las metas 90-90-90 (97).

La resistencia a los medicamentos contra el VIH incorpora tres categorías principales de resistencia. La resistencia a los medicamentos contra el VIH adquirida (RMA), la cual se desarrolla cuando surgen mutaciones del VIH debido a la replicación viral en personas

que reciben medicamentos antirretrovirales. La resistencia transmitida a los medicamentos contra el VIH (RMT) se detecta en personas que no han recibido medicamentos antirretrovirales, y sin antecedentes de exposición a los medicamentos ARV y se produce cuando las personas no infectadas previamente se infectan con un virus que tiene mutaciones de resistencia a fármacos. La resistencia a los medicamentos contra el VIH antes del tratamiento (RPT) se detecta en personas sin tratamiento previo con ARV que inician el TAR o en personas con exposición previa a medicamentos ARV que están iniciando o reiniciando el TAR de primera línea. La RPT puede ser una resistencia a fármacos transmitida o adquirida, o ambas (97,98).

Las tasas crecientes de resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosidos entre los adultos que viven con VIH, incluidas las mujeres embarazadas, contribuyen a la resistencia en los bebés y niños que viven con VIH recientemente diagnosticados. Una revisión sistemática y un análisis de metarregresión publicados recientemente que representan a 56 044 adultos en 63 países de ingresos bajos y medios encontraron que las estimaciones de prevalencia de resistencia ITINN durante 2016 fueron del 11,0% (IC95%: 7,5-15,9) en el sur de África, 10,1% (IC95%: 5,1 a 19,4) en África oriental, 7,2% (IC95%: 2,9 a 16,5) en África occidental y central y 9,4% (IC95%: 6,6 a 13,2) en América Latina y el Caribe (99).

Actualmente, se hacen importantes esfuerzos para incrementar el alcance, la eficacia y la seguridad de la terapia antirretroviral en personas viviendo con VIH. Sin embargo, la resistencia al tratamiento antirretroviral puede afectar negativamente la efectividad de estas intervenciones. En Colombia, de acuerdo a ONUSIDA, 45% de la población viviendo con VIH tuvo acceso a TAR (2). Por otra parte, de acuerdo a CAC 2019 (4), la prevalencia de supresión virológica a 2019 entre quienes estaban recibiendo TAR fue de 75%. Esto implica que no sólo es necesario incrementar la proporción de pacientes viviendo con VIH que tienen acceso a TAR, sino también optimizar el acceso a este. Se ha reportado que alrededor de 68% de las personas con primera falla a TAR tienen resistencia al menos a un medicamento (OMS 2017c) (98), por lo que es necesario identificar estrategias que optimicen el acceso a tratamiento de segunda línea.

Entre 2008 y 2010, en 170 pacientes viviendo con VIH de Cali se encontró que la tasa de resistencia fue principalmente a inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa, en 76% de los casos. En pacientes con genotipificación tardía respecto a la documentación de la falla virológica (más de seis meses), se encontró mayor frecuencia de resistencia a inhibidores nucleósidos y a inhibidores de proteasa, así como mayor cantidad de mutaciones, comparado con el grupo en quienes se hizo la genotipificación de manera temprana (antes de seis meses). Adicionalmente, en el grupo de genotipificación cruzada, se presentó alrededor de 30% de resistencia cruzada (100).

En 403 genotipos de pacientes de Cali, que presentaron falla virológica entre 2002 y 2015, se encontró un incremento en la frecuencia de mutaciones de resistencia a inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa en muestras obtenidas entre 2007 a 2015 que entre 2002 a 2006 (85% vs 60%), aunque la resistencia a inhibidores de proteasa fue inferior entre 2007 a 2015 que entre 2002 a 2006 (11% vs 29%). También,

se encontró que genotipos tardíos se asociaron con mayor frecuencia a mutaciones de resistencia, comparados con genotipos tempranos (101).

#### 7.4.2 Recomendaciones

**Recomendación 16a.** Se recomienda realizar pruebas de genotipo para evaluar la resistencia a antirretrovirales en personas que viven con VIH a partir de la primera falla virológica.

Certeza en la evidencia: baja.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

**Recomendación 16b.** Se recomienda la realización de genotipo de integrasa, cuando la falla sea a esquemas que incluya inhibidores de integrasa.

Certeza en la evidencia: baja

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Consideraciones adicionales:** El panel considera relevante destacar que ante diagnóstico de falla, debe tomarse la prueba mientras el paciente está tomando los antirretrovirales. En casos de riesgo alto como CD4 bajos o uso de inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa, la espera del reporte no debe demorar una decisión terapéutica.

**Justificación:** El panel considera que el uso de genotipo para dirigir el cambio de tratamiento frente a falla virológica es una estrategia estándar que está soportada por la evidencia. A pesar de que la evidencia es de baja calidad, debido principalmente a fallas metodológicas por falta de enmascaramiento de la intervención, el panel indica que una vez descartada la falta de adherencia como causa de la falla, la presencia de mutaciones que confieren resistencia son una causa importante de falla. Sin embargo, debido a las variaciones en mutaciones que pueden conferir mutaciones cruzadas y perfiles de resistencia específicos en los pacientes, es necesario utilizar el genotipo como herramienta para dirigir el cambio de tratamiento frente a la falla y que no considerarlo, diagnosticarlo y utilizar estos resultados para reorientar la terapia, puede tener consecuencias potencialmente catastróficas, incluyendo mortalidad de los niños, niñas y adolescentes en riesgo.

Debido a las variaciones en mutaciones que pueden conferir mutaciones cruzadas y perfiles de resistencia específicos en los pacientes, es necesario utilizar el genotipo como herramienta para dirigir el cambio de tratamiento frente a la falla. Adicionalmente, la genotipificación podría ser una estrategia costo-efectiva, ya que el cambio dirigido de TAR contribuiría a reducir los costos asociados al manejo de las complicaciones relacionadas con la falla virológica, dicha estrategia ha sido costo-efectiva en otros contextos y es deseable que lo fuera en el país. Esta indicación también se alinea con las preferencias y valores de los pacientes, quienes prefieren un TAR con un perfil apropiado de efectividad y seguridad. Adicionalmente, el inicio de TAR se relaciona frecuentemente con nuevos eventos adversos, lo

cuales puede evitarse si se optimiza la elección de un TAR con alta probabilidad de efectividad, dado el perfil de resistencia en el paciente. Finalmente, esta recomendación ya se ha implementado previamente en el país, ya que el uso de genotipo para cambio de tratamiento por falla ha sido recomendado desde la GPC VIH 2014 (34), por lo que los prescriptores están familiarizados con esta tecnología y ya se encuentra implementada.

### **Decisión sobre la fuerza de la recomendación**

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

**Recomendación 16c.** Se recomienda que el régimen de cambio de antirretroviral, frente a la primera falla virológica, debe contener al menos dos y preferiblemente tres medicamentos activos contra VIH.

**Certeza de la evidencia:** Baja

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Justificación:** El panel considera que el genotipo puede contribuir como una herramienta en la selección del TAR frente a la falla por resistencia, si el TAR elegido contiene al menos dos medicamentos activos, e idealmente tres medicamentos activos. La evidencia utilizada para generar esta recomendación se considera con baja certeza, debido a que está basada en análisis de subgrupos de pacientes con diferentes perfiles de resistencia dentro de los experimentos clínicos donde se evaluó el cambio de tratamiento en relación con la falla virológica. Sin embargo, los expertos consideran que la evidencia es consistente en demostrar que en pacientes con resistencia, el uso de un régimen que no cumpla con las características indicadas puede incrementar el riesgo de falla virológica y complicaciones relacionadas. Por lo tanto, con base en la evidencia evaluada y en la experticia del grupo desarrollador, se generó una recomendación fuerte a favor, considerando que la selección incorrecta de la TAR luego de una falla terapéutica,



tiene consecuencias potencialmente catastróficas para el paciente. Esta recomendación está alineada con los valores y preferencias de los pacientes, quienes priorizan un tratamiento que sea efectivo con pocos eventos adversos, lo cual se optimiza cuando el paciente no tiene que iniciar múltiples tratamientos, por ejemplo, por múltiples fallas debido a resistencia. Esta intervención también favorece un uso óptimo de los recursos y, en consecuencia, puede ser costo-efectiva, ya que reduce el gasto asociado al manejo de complicaciones por progresión de la enfermedad.

### **Decisión sobre la fuerza de la recomendación**

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

### **Consideraciones adicionales**

- La evaluación de adherencia no debe demorar la evaluación de una posible resistencia como causa de la falla virológica; sin embargo, es deseable que se verifique siempre antes de evaluar la resistencia.
- El régimen seleccionado de al menos dos medicamentos para el cambio de la terapia, debe basarse en evidencia disponible extrapolable al paciente que se beneficiará del cambio.
- La evaluación de los genotipos debe ir complementada con la valoración de genotipos previos, respuesta virológica y adherencia a esquemas previos y ser direccionada por un profesional experto en la infección por VIH.
- En los casos que la carga viral sea menor a 1000 copias/ml y se considere que la resistencia a antirretrovirales puede ser una causa de la falla virológica, la solicitud de un genotipo debe ser direccionada por un profesional experto en la infección por VIH.
- El equipo interdisciplinario que atiende al paciente debe definir si el cambio del régimen puede esperar el resultado del genotipo de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente o si requiere un cambio empírico inicial mientras se tiene el

resultado del genotipo. En todo caso esta decisión debe ser direccionada por un profesional experto en la infección por VIH.

### 7.4.3 Identificación de la evidencia

Se incluyeron nueve experimentos clínicos aleatorizados.

### 7.4.4 Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad

#### Fracaso virológico de INI + 2NRTI

Un experimento clínico con pacientes en supresión virológica con DTG + FTC/TAF o DTG + FTC/TDF por seis o más meses con sospecha de o resistencia a NRTI documentada o por 3 o más meses sin resistencia a NRTI en sospecha o documentada, comparó cambio a tratamiento con BIC/FTC/TAF versus mantener manejo con DTG + FTC/TAF, no se encontraron diferencias en términos de supresión virológica. (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.44 Acosta 2020) (102).

#### Fracaso virológico de inhibidores de proteasa potenciados + 2NRTI

Un experimento clínico incluyó pacientes con más de 100 copias/ml de VIH conal menos una mutación de resistencia a IP (D30N, M46I/L, G48V, I50V/L, V82A/F/T/W, I84V, L90M), y se comparó cambiar de manejo a un esquema con DRV/r o mantener el manejo con un IP de control. Se encontró que DRV/r fue superior a IP para discontinuación del tratamiento y falla virológica, y no se encontraron diferencias para ocurrencia de eventos adversos o eventos relacionados con VIH, adherencia y eventos adversos adversos. (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.45 Clotet 2017) (103).

Un experimento clínico incluyó en pacientes en primera falla virológica en manejo con IP/r en primera línea, se comparó cambio de TAR a NNRT, diferente IP o cambio a NRTI, versus no cambiar de régimen. Se encontró superioridad de mantener el TAR de la primera falla en pacientes con carga viral inferior a 10,000 copias/ml en el momento de la falla o en quienes alcanzaron supresión en el momento antes de la falla. No se encontraron diferencias en términos de supresión virológica, cambio de conteo de CD4. No se encontraron diferencias en supresión de acuerdo a presencia de resistencia NRTI o menor a IP. (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.46 Zheng 2014) (104).

#### Fracaso virológico de NNRTI + 2NRTI

En Pacientes con falla virológica en manejo con NNRTI + 2NRTI, *naïve* a INSTI e IP. Pacientes recibieron al menos un NRTI completamente activo con base en resistencia, mostró superioridad de cambiar de régimen antirretroviral a DTG + 2NRTI frente a mantener el manejo con LPV/r + 2NRTI para supresión virológica, discontinuación por falta de eficacia o por eventos adversos o muerte, sin embargo, no se encontraron diferencias por eventos adversos que llevan a discontinuación o evento adversos serios o fatales. (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.47 Aboud 2020) (105).

En pacientes con falla virológica en manejo de primera línea con NNRTI + 2NRTI por 24 semanas in exposición previa a IP o INSTI, se encontró superioridad de cambiar de

régimen antirretroviral a LPV/r + 2NtNRTI versus mantener manejo con RAL + LPV/r, no se encontraron diferencias en términos de supresión virológica, muerte y ocurrencia de eventos adversos (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.48 SECOND LINE) (106).

Una revisión sistemática evaluó el inicio o reinicio de NNRTI en patients con alto riesgo de resistencia pre-tratamiento versus bajo riesgo. Se encontró mayor riesgo de falla virológica, adquisición de nueva resistencia y discontinuación o cambio de tratamiento en pacientes con riesgo incrementado de resistencia pre-tratamiento. Al comparar pacientes con alto riesgo de resistencia pre-tratamiento a NNRT versus bajo riesgo, se encontró mayor riesgo de falla virológica en patients con riesgo incrementado de resistencia pre-tratamiento. En paciente en quienes se inició o reinició EFV + 2NRTI, se compararon pacientes con riesgo incrementado de resistencia pre-tratamiento versus bajo riesgo, encontrándose mayor riesgo de falla virológica o en pacientes con alto riesgo de resistencia. Por otra parte, en pacientes en quienes se iniciaba EFV/XTC/TDF se compararon pacientes con riesgo incrementado de resistencia pre-tratamiento versus bajo riesgo, encontrando mayor riesgo de falla virológica en pacientes con alto riesgo (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.49 Bertagnolio 2020) (107).

En pacientes en manejo de primera línea con 2NRTI + 1NNRTI por al menos seis meses previo a cambio con IP/r y al menos dos NRTI, se compararon pacientes en manejo con IP/NRTI en segunda línea en pacientes con resistencia a NRTI versus en pacientes sin resistencia. Se observó superioridad del manejo con IP + NRTI en segunda línea en pacientes sin resistencia en supresión virológica (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.50 Stockdale 2018) (108).

En patients con falla en manejo con un régimen basado en NNRTI e inician manejo con LPV/r + 2 o 3 NRTI, + RAL o en monoterapia, se comparó inicio de manejo con IP/NRTI en pacientes con puntaje de susceptibilidad genómica superior a 0.5 al régimen de segunda línea, versus pacientes con un score de susceptibilidad inferior a 0.5. Se observó superioridad en supresión virológica. (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.51 Paton 2017) (109).

En pacientes en falla virológica con manejo con no NNRTI + NRTI en primera línea, se comparó el cambio de manejo a IP + RAL versus mantener IP + NRTI, y no se encontraron diferencias en términos de carga viral, resistencia a IP, supervivencia, y eventos adversos. (Ver perfil de evidencia en anexo 7.6.7.52 Hakim 2018) (110).

#### ***7.4.4.1 Certeza en la magnitud de las estimaciones del efecto de la intervención en los desenlaces importantes***

La certidumbre en la evidencia es muy baja por que la evidencia es indirecta (se incluye la evaluación de la intervención en falla y en tratamiento de primera vez), por riesgo de sesgo y por imprecisión en la evidencia.

### **7.4.5 Marco de la evidencia a la decisión (EtD)**

#### ***7.4.5.1 Balance riesgo-beneficio***

La evidencia mostró que pacientes con evidencia de resistencia a un régimen antirretroviral dado, con base en un estudio de resistencia por genotipificación, se

benefician de cambio de tratamiento antirretroviral o la elección de un régimen para el cual no presente resistencia, con el fin de incrementar la efectividad de la TAR, en términos de supresión virológica y menor riesgo de falla virológica, así como mayor adherencia al régimen.

#### *7.4.5.2 Recursos requeridos*

Se considera que son los mismos recursos logísticos o administrativos que se utilizan actualmente para la implementación de esta recomendación. Sin embargo, se requerirían costos asociados a la prueba de genotipificación viral de VIH; al realizar la trazabilidad de esta prueba se encontró de acuerdo a la resolución 1896 de 2001 con código CUPS 906860 que fue actualizado con el código 908817 (Virus de Inmunodeficiencia Humana 1 Identificación Reacción en Cadena de la Polimerasa) en la Resolución 4678 del 2015, este código se mantiene en la actualización de la CUPS, Resolución 2238 de 2020 y se encuentra financiado con cargo a la UPC Resolución 2481 de 2020.

#### *7.4.5.3 Valores y preferencias*

No se encontró evidencia sobre valores o preferencias asociadas al uso de genotipificación para el cambio de antirretroviral.

#### *7.4.5.4 Costo – efectividad*

Es un estudio de costo-efectividad basado en datos de la Cohorte Suiza de VIH, en 2007, se desarrolló un modelo para calcular el efecto clínico, costo y costo efectividad de usar la prueba genética de resistencia en pacientes con falla virológica. Se comparó el impacto incremental de emplear genotipificación vs opinión de experto para guiar la TAR. Los parámetros del modelo se basaron en una cohorte suiza. Desde la perspectiva de la atención en salud, el uso de genotipificación llevó a un ICER de \$US35,000 por AVAC ganado. Desde la perspectiva de la sociedad, la genotipificación se encontró como una estrategia dominante. Las ganancias en productividad por el uso de genotipificación sobrepasaron los gastos adicionales que se incurrirían por el uso de esta intervención. Sin embargo esta información no es extrapolable a la población colombiana y adicionalmente es un estudio poco reciente.(111).

#### *7.4.5.5 Equidad*

No se encontró evidencia sobre el impacto en la equidad de la implementación de genotipificación como estrategia para seleccionar el TAR frente a falla virológica.

Su uso puede fomentar la inequidad si no se garantiza el acceso a toda la población del país.

#### *7.4.5.6 Aceptabilidad y factibilidad*

No se encontró evidencia sobre la aceptabilidad de la implementación de genotipificación como estrategia para seleccionar el TAR frente a falla virológica. Esta intervención es factible para implementarse en el país, toda vez que ya está recomendada desde la GPC 2014, es cogida por los expertos clínicos en su práctica clínica diaria y por tomadores de decisiones de políticas en salud.

## 7.5 Referencias

1. Santos ME, Protopopescu C, Ribero RA, Benzaken AS, Pereira GFM, Stevens A, et al. Population attributable fractions of mortality in people living with HIV: roles of delayed antiretroviral therapy, hepatitis coinfections and social factors. *AIDS*. 2020;34(12):1843–54.
2. ONUSIDA. Hiv and AIDS estimates - Colombia. Country factsheets. 2019.
3. Abrams EJ, Langwenya N, Gachuhi A, Zerbe A, Nuwagaba-Biribonwoha H, Mthethwa-Hleta S, et al. Impact of universal antiretroviral therapy for pregnant and postpartum women on antiretroviral therapy uptake and retention. *Aids*. 2019;33(1):45–54.
4. Cuenta de Alto Costo. Situación del VIH Sida en Colombia 2019. Situación del VIH Sida en Colombia. Bogotá D.C., Colombia: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; 2020.
5. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *Aids*. 2018;32(1):17–23.
6. Mateo-Urdiales A, Johnson S, Smith R, Nachega JB, Eshun-Wilson I. Rapid initiation of antiretroviral therapy for people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(6).
7. Chauriye V, Monsalve X. Is early antiretroviral therapy initiation useful in HIV(+) adults without co-infections? *Medwave*. 2015;15(Suppl 3):e6326.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. 2016;375(9):830–9.
9. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: Results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):281–90.
10. INSIGHT START IS. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *Lancet HIV*. 2015;2(9).
11. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, Kaplan R, Denning E, Engen N, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *Aids*. 2017;31(7):953–63.
12. Palumbo PJ, Fogel JM, Hudelson SE, Wilson EA, Hart S, Hovind L, et al. HIV Drug Resistance in Adults Receiving Early vs. Delayed Antiretroviral Therapy: HPTN 052. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77(5):484–91.
13. Song A, Liu X, Huang X, Meyers K, Oh DY, Hou J, et al. From CD4-based initiation to treating all HIV-infected adults immediately: An evidence-based meta-analysis. *Front Immunol*. 2018;9(FEB):1–9.
14. Vitoria M, Hill A, Ford N, Doherty M, Clayden P, Venter F, et al. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low-income and middle-income countries. *AIDS*. 2018 Jul;32(12):1551–61.
15. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4(1):e21–30.
16. Schäfer G, Hoffmann C, Arasteh K, Schürmann D, Stephan C, Jensen B, et al. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia): A prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):1–9.

17. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of Antiretroviral Therapy after Diagnosis of Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2487–98.
18. Abay SM, Deribe K, Reda AA, Biadgilign S, Datiko D, Assefa T, et al. The effect of early initiation of antiretroviral therapy in TB/HIV-coinfected patients: A systematic review and meta-analysis. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14(6):560–70.
19. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):32–9.
20. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): A prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):563–71.
21. Maskew M, Brennan AT, Fox MP, Vezi L, Venter WDF, Ehrenkranz P, et al. A clinical algorithm for same-day HIV treatment initiation in settings with high TB symptom prevalence in South Africa: The SLATE II individually randomized clinical trial. *PLoS Med*. 2020;17(8):1–21.
22. Houghton R, Knight V, Clifton B, Varma R. Early initiation of antiretroviral therapy (ART): from point-of-care test to ART at a peer-led community-based testing site in Sydney. *Sex Health*. 2019;16 1:94–5.
23. Koenig SP, Bang H, Severe P, Juste MA, Ambroise A, Edwards A, et al. Cost-effectiveness of early versus standard antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Haiti. *PLoS Med*. 2011;8(9).
24. Lundgren JD, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fatkenheuer G, Llibre JM, Molina J-M, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Clifford Lane H, Phillips AN, Neaton JD, BAG. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795.
25. Stranix-Chibanda L, Brummel S, Pilotto J, Mutambanengwe M, Chanaiwa V, Mhembere T, et al. Slow Acceptance of Universal Antiretroviral Therapy (ART) Among Mothers Enrolled in IMPAACT PROMISE Studies Across the Globe. *AIDS Behav*. 2019;23(9):2522–31.
26. Steinert JI, Khan S, Mlambo K, Walsh FJ, Mafara E, Lejeune C, et al. A stepped-wedge randomised-controlled trial on the impact of early art initiation on hiv patients' economic welfare in eswatini. *Elife*. 2020;9:1–40.
27. Brittain K, Phillips TK, Zerbe A, Abrams EJ, Myer L. Long-term effects of unintended pregnancy on antiretroviral therapy outcomes among South African women living with HIV. *Aids*. 2019;33(5):885–93.
28. Prevención D de P y, Grupo de Sexualidad DS y DR. ETMI - PLUS: Estrategia Nacional para la Eliminación de la Transmisión Materno Infantil del VIH, sífilis, hepatitis B y enfermedad de Chagas, Colombia, 2019 - 2030. 2018.
29. Dunbar M, Maguranyanga B, Mahaka I. Preliminary report of the community-led consultation for who 2015 consolidated treatment guidelines update Acceptability of Early Initiation of Antiretroviral Therapy (ART) and Viral Load Monitoring: Values and Preferences of Service Users and Providers. 2015.
30. Lee MJ, Venturelli S, McKenna W, Teh J, Negedu O, Florman KEH, et al. Reasons for delayed antiretroviral therapy (ART) initiation in the era of early ART initiation guidelines: a retrospective service evaluation. *Int J STD AIDS*. 2019 Jan;30(4):415–8.
31. Kawuma R, Seeley J, Mupambireyi Z, Cowan F, Bernays S. "Treatment is not yet necessary": delays in seeking access to HIV treatment in Uganda and Zimbabwe. *African J AIDS Res*. 2018;17(3):217–25.

32. Kyaw KWY, Mon AA, Phyo KH, Kyaw NTT, Kumar AMV, Lwin TT, et al. Initiation of antiretroviral therapy or antiretroviral prophylaxis in pregnant women living with HIV registered in five townships of Mandalay, Myanmar: A cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–10.
33. Kyaw KWY, Satyanarayana S, Phyo KH, Kyaw NTT, Mon AA, Lwin TT, et al. Uptake of antiretroviral therapy in HIV-positive women ever enrolled into “prevention of mother to child transmission” programme, Mandalay, Myanmar - A cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1–8.
34. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 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, guía N 40. 2014.
35. Organization WH. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretrovir. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
36. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381(9):827–40.
37. Rutherford GW, Horvath H. {Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review}. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162775.
38. Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2019;14(9):1–17.
39. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, n. *Lancet HIV*. 2020;7(10):e666–76.
40. Kanters S, Vitoria M, Zoratti M, Doherty M, Penazzato M, Rangaraj A, et al. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100573.
41. Tao X, Lu Y, Zhou Y, Zhang L, Chen Y. Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in fixed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Infect Dis*. 2020;93(109):108–17.
42. Ford N, Shubber Z, Pozniak A, Vitoria M, Doherty M, Kirby C, et al. {Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials}. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(4):422–9.
43. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, et al. Fixed-dose combination bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*. 2020;7:e389–400.
44. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a

randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-infer. *Lancet HIV*. 2019;6:e364–72.

45. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6:e355–63.
46. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczer D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063–72.
47. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390:2073–82.
48. Afify MA, Ahmed IGG, Alkahtani TA, Altulayhi RI, Alrowili ASM, Ghozy S, et al. Efficacy and safety of doravirine in treatment-naïve HIV-1-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res*. 2020;
49. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(1):e16–26.
50. Balayan T, Horvath H, Rutherford GW. {Ritonavir-Boosted Darunavir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Other Regimens for Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV Infection: A Systematic Review}. *AIDS Res Treat*. 2017;2017:2345617.
51. Mbuagbaw LCE, Irlam JH. Efavirenz versus nevirapine as a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in initial combination antiretroviral therapy for HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2).
52. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Théry F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *Aids*. 2013;27(9):1403–12.
53. Li SL, Xu P, Zhang L, Sun GX, Lu ZJ. Effectiveness and safety of rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment-naïve adults infected with HIV-1: A meta-analysis. *HIV Clin Trials*. 2014;15(6):261–8.
54. Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:1–10.
55. Pillay P, Ford N, Shubber Z, Ferrand RA. Outcomes for Efavirenz versus Nevirapine-Containing Regimens for Treatment of HIV-1 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(7).
56. Tshivula-Matala COO, Honeyman S, Nesbitt C, Kirtley S, Kennedy SH, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens: systematic review and network meta-analysis. *AIDS*. 2020;34(11):1643–56.
57. Dadi TL, Kefale AT, Mega TA, Kedir MS, Addo HA, Biru TT. Efficacy and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Based Regimen as Compared to Zidovudine Based Regimens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS Res Treat*. 2017;2017.
58. Pulido F, Estrada V, Baril JG, Logue K, Schewe K, Plettenberg A, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials*. 2009;10(2):76–87.



59. Jiang HY, Zhang MN, Chen HJ, Yang Y, Deng M, Ruan B. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2014;25:130–5.
60. Mbuagbaw L, Mursleen S, Irlam JH, Spaulding AB, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(12).
61. Bigna JJR, Plottel CS, Koulla-Shiro S. Challenges in initiating antiretroviral therapy for all HIV-infected people regardless of CD4 cell count. *Infect Dis Poverty*. 2016;5(1):1–6.
62. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Resolución 2481 de 2020. 2020.
63. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). POS Pópuli.
64. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
65. Migone C, Ghardshenas A. Web Annex D. Surveys of values and preferences of people living with VIH, healthcare workers and programme managers. In: Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretrovir. Geneva: World Health Organization; 2018.
66. Pereira J, de Santana L, Caldas R, Seabra D, Machado M, Saavedra L, et al. Women with HIV: perception of a future pregnancy. *J Nurs UFPE line*. 2020;14(0).
67. World Health Organisation (WHO). Policy Brief: Update of Recommendations on First-and Second-Line Antiretroviral Regimens. WHO Libr Cat Data. 2019;(July).
68. Major PB, Puthussery S, Pappas Y. Attitudes and perceptions of pregnant women towards the use of Anti-Retroviral Therapy in Nigeria. *Women and Birth*. 2019;32(2):e189–96.
69. Ngobeni F, Armstrong A, Muhe L, Nelson L, Penazzato M, Shaffer N. Values and preferences – maternal and child health summary. World Health Organization. 2013.
70. Tran BX, Hwang J, Nguyen LH, Nguyen AT, Latkin NRK, Tran NK, et al. Impact of socioeconomic inequality on access, adherence, and outcomes of antiretroviral treatment services for people living with HIV/AIDS in Vietnam. *PLoS One*. 2016;11(12):1–13.
71. Soares R de CA, de Brito AM, Lima K, Lapa TM. Adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in Northeastern Brazil: A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(6):479–85.
72. Ali B, Nisar N, Nawab F. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-positive , male intravenous drug users in Pakistan. 2018;24(3):237–42.
73. Horter S, Bernays S, Thabede Z, Dlamini V, Pasipamire M, Rusch B, et al. “ I don ’ t want them to know ”: how stigma creates dilemmas for engagement with Treat-all HIV care for people living with HIV in Eswatini. 2019;5906.
74. Penda CI, Tejiokem MC, Sofeu CL, Ndiang ST, Ateba Ndongo F, Kfutwah A, et al. Low rate of early vertical transmission of HIV supports the feasibility of effective implementation of the national PMTCT guidelines in routine practice of referral hospitals in Cameroon. *Paediatr Int Child Health*. 2019 Jul;39(3):208–15.
75. Fernandez-Montero J V, Eugenia E, Barreiro P, Labarga P, Soriano V. Antiretroviral drug-related toxicities - clinical spectrum, prevention, and management. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Sep;12(5):697–707.
76. DHHS Panel. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. *Dep Heal Hum Serv*. 2019;

77. Collins SE, Grant PM, Shafer RW. Modifying Antiretroviral Therapy in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients. *Drugs*. 2016 Jan;76(1):75–98.
78. Van den Eynde E, Podzamczek D. Switch strategies in antiretroviral therapy regimens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1055–74.
79. Carrero-Gras A, Antela A, Muñoz-Rodríguez J, Díaz-Menéndez M, Viciano P, Torrella-Domingo A, et al. Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART Study. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov;17(4 Suppl 3):19819.
80. Negrodo E, Estrada V, Domingo P, Gutiérrez MDM, Mateo GM, Puig J, et al. Switching from a ritonavir-boosted PI to dolutegravir as an alternative strategy in virologically suppressed HIV-infected individuals. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Mar;72(3):844–9.
81. Orkin C, Molina J-M, Negrodo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV. *Lancet HIV*. 2018 Jan;5(1):e23–34.
82. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3b, non-comparative study. *Lancet HIV*. 2018 Jul;5(7):e347–56.
83. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, Wilkin T, Cheng A, Yan M, et al. A Randomized, Open-Label Trial to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Darunavir in Treatment-Experienced HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Feb;74(2):193–200.
84. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, Mills A, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-comparative study. *Lancet HIV*. 2017 May;4(5):e205–13.
85. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Immediate Versus Deferred Switching From a Boosted Protease Inhibitor-based Regimen to a Dolutegravir-based Regimen in Virologically Suppressed Patients With High Cardiovascular Risk or Age  $\geq 50$  Years: Final 96-Week Results of the NEAT022 Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019 Feb;68(4):597–606.
86. Arribas JR, DeJesus E, van Lunzen J, Zurawski C, Doroana M, Towner W, et al. Simplification to single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF from multi-tablet ritonavir-boosted protease inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: week 96 results of STRATEGY-PI. *HIV Clin Trials*. 2017 May;18(3):118–25.
87. Rizzardini G, Gori A, Miralles C, Olalla J, Molina J-M, Raffi F, et al. Randomized study evaluating the efficacy and safety of switching from an abacavir/lamivudine-based regimen to an elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide single-tablet regimen. *AIDS*. 2019 Aug;33(10):1583–93.
88. Munderi P, Were E, Avihingsanon A, Mbida PAM, Mohapi L, Moussa SB, et al. Switching at Low HIV-1 RNA into Fixed Dose Combinations: TDF/FTC/RPV is non-inferior to TDF/FTC/EFV in first-line suppressed patients living with HIV. *South Afr J HIV Med*. 2019;20(1):949.
89. Palanuphappan K, Sungkanupapong S. Switching protease inhibitors to rilpivirine in HIV-positive individuals with complete viral suppression and without prior HIV drug resistance in a resource-limited setting: a randomized controlled trial. *J Int AIDS Soc*. 2020 Apr;23(4):e25462.

90. Wiriyanakorn S, Sungkanuparph S. Switching Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz (TDF/FTC/EFV) to TDF/FTC/Rilpivirine vs Continuing TDF/FTC/EFV in HIV-Infected Patients With Virological Suppression: A Randomized Controlled Trial. *Open forum Infect Dis.* 2019 Jul;6(7):ofz297.
91. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, Dhar J, Anderson J, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116297.
92. Negredo E, Domingo P, Pérez-Álvarez N, Gutiérrez M, Mateo G, Puig J, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). *J Antimicrob Chemother.* 2014 Dec;69(12):3368–71.
93. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jan;16(1):43–52.
94. Hodder S, Squires K, Kityo C, Hagins D, Avihingsanon A, Kido A, et al. Brief Report: Efficacy and Safety of Switching to Coformulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) in Virologically Suppressed Women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018 Jun;78(2):209–13.
95. Raffi F, Orkin C, Clarke A, Slama L, Gallant J, Daar E, et al. Brief Report: Long-Term (96-Week) Efficacy and Safety After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected, Virologically Suppressed Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017 Jun;75(2):226–31.
96. Ostermann J, Mühlbacher A, Brown DS, Regier DA, Hobbie A, Weinhold A, et al. Heterogeneous Patient Preferences for Modern Antiretroviral Therapy: Results of a Discrete Choice Experiment. *Value Heal.* 2020 Jul;23(7):851–61.
97. Nuttall J, Pillay V. Antiretroviral Resistance Patterns in Children with HIV Infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2019;21(2):1–9.
98. Hiv drug resistance report 2017. 2017.
99. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Andrade Forero L, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):346–55.
100. Martínez-cajas JL, Mueses-marín HF, Galindo-orrego P, Agudelo JF. Resistencia a fármacos en pacientes en tratamiento antirretroviral ., 2013;
101. Agudelo-Rojas L, Coral-Orbes M, Galindo-Orrego X, Mueses-Marín H, Galindo-Quintero J. Resistencia a la terapia antirretroviral ( TAR ) en pacientes VIH / SIDA en fracaso terapéutico HIV drug resistance ( HIVDR ) in HIV / AIDS patients in treatment failure. *Acta Médica Colomb.* 2019;44(4):1–9.
102. Acosta RK, Willkom M, Andreatta K, Liu H, Martin R, Parvangada A, et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) From Dolutegravir (DTG)+F/TAF or DTG+F/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in the Presence of Pre-existing NRTI Resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020 Nov;85(3):363–71.
103. Clotet B, Bellos N, Molina J-M, Cooper D, Goffard J-C, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet (London, England).* 2007 Apr;369(9568):1169–78.

104. Zheng Y, Hughes MD, Lockman S, Benson CA, Hosseinipour MC, Campbell TB, et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first-line boosted protease inhibitor regimens. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Sep;59(6):888–96.
105. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Mar;19(3):253–64.
106. Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, Mohapi L, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECON. *Lancet (London, England)*. 2013 Jun;381(9883):2091–9.
107. Bertagnolio S, Hermans L, Jordan MR, Avila-Rios S, Iwuji C, Derache A, et al. Clinical Impact of Pretreatment Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance in People Initiating Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2020 Nov;
108. Stockdale AJ, Saunders MJ, Boyd MA, Bonnett LJ, Johnston V, Wandeler G, et al. Effectiveness of Protease Inhibitor/Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Second-line Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Jun;66(12):1846–57.
109. Paton NI, Kityo C, Thompson J, Nankya I, Bagenda L, Hoppe A, et al. Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance and outcomes from second-line antiretroviral therapy in the public health approach: an observational analysis within the randomised, open-label, EARNEST trial. *lancet HIV*. 2017 Aug;4(8):e341–8.
110. Hakim JG, Thompson J, Kityo C, Hoppe A, Kambugu A, van Oosterhout JJ, et al. Lopinavir plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, lopinavir plus raltegravir, or lopinavir monotherapy for second-line treatment of HIV (EARNEST): 144-week follow-up results from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan;18(1):47–57.
111. Sendi P, Günthard HF, Simcock M, Ledergerber B, Schüpbach J, Battegay M, et al. Cost-Effectiveness of Genotypic Antiretroviral Resistance Testing in HIV-Infected Patients with Treatment Failure. Schackman B, editor. *PLoS One*. 2007 Oct;2(1):e173.

## **8. DIMENSIÓN SEGUIMIENTO Y RETENCIÓN**

### **8.1. Pregunta clínica 8**

¿Qué debería incluir, con qué frecuencia y cómo debe hacerse la valoración inicial y el seguimiento (clínico, paraclínico, retención y adherencia) en, adultos, gestantes y adolescentes que viven con VIH/SIDA?

Dado la amplitud de esta pregunta, el GDG generó 4 categorías para mayor comprensión de la misma:

- Equipos de atención y estrategias de seguimiento y retención
- Estudios clínicos y paraclínicos
- Profilaxis contra infecciones oportunistas
- Vacunación para personas que viven con VIH

### **8.2. Equipos de atención y estrategias de seguimiento y retención**

#### **8.2.1. Antecedentes**

De acuerdo a la cuenta de alto costo CAC en el informe “*Magnitud, tendencia y acceso a servicios como resultados de las intervenciones*”, durante 2019 no se cumplieron las metas sobre la realización de la atención a población viviendo con VIH por parte de un médico experto en VIH establecidas en un 100%, por el contrario, el reporte presentó una proporción máxima de 97.96% en cumplimiento en algunas zonas del país, y en otras solo un 85.6% (1). Estos porcentajes son importantes en la medida en que el seguimiento de las personas que viven con VIH, requiere de personal médico que se encuentre entrenado en el abordaje clínico, manejo de la TAR e incluso seguimiento a variables paraclínicas, que son relevantes para garantizar la seguridad y efectividad de las medidas empleadas en el cuidado.

Las tareas de seguimiento no son exclusivas del médico experto y el especialista en infectología, sino que requieren un equipo interdisciplinario que se encargue de todos los desafíos que asaltan el proceso de cuidado de las personas que viven con la infección, que pueda considerar individualidades del paciente, del entorno social y del contexto de atención.

La variabilidad en las características individuales y entornos puede observarse en los datos reportados en Colombia: del total de los casos prevalentes a 2019, la CAC reportó que el 4.11% (n:4.484) eran negros, 3.90% (n:4.259) palenqueros, 0.70% (n:760) indígenas; 19 casos eran raizales y ROM/gitanos respectivamente con el 0.02% cada uno. El mayor número de casos incidentes fueron jóvenes que se encontraban entre los 20 y 29 años para ambos sexos, y en los casos prevalentes la edad promedio fue de 39.64 años (DE  $\pm$ 12.91) y la mediana de edad fue de 38 años (RIC 30-49). El reconocimiento de estas características hace necesario que los equipos de atención, así como los proveedores de atención en salud, ajusten sus estrategias a las necesidades de una población en edad productiva, con características sociodemográficas particulares y con requerimientos especiales como es el caso de los jóvenes, para que el seguimiento y la retención en el

cuidado sean exitosos, pero sin desconocer que también se deben centrar esfuerzos en las minorías como las pertenecientes a diferentes etnias o poblaciones clave (2).

Dentro del manejo del VIH es importante lograr un diagnóstico e inicio de la TAR tempranos que conduzcan a la supresión viral sostenida en el tiempo y contar con un equipo de manejo adecuado para las personas que viven con VIH; la implementación de estrategias que aseguren la permanencia a largo plazo en los programas es esencial con el fin de mantener los desenlaces clínicos deseables como la supresión viral y el control de la infección.

Algunos estudios han estimado la incidencia de pérdidas de seguimiento y sus posibles factores asociados. Así, en un estudio de cohortes que buscó identificar la incidencia y los factores asociados con la pérdida en el seguimiento de 8087 adultos viviendo con VIH en Tanzania, publicado por Kalinjuma et al. 2020 (3), midió el tiempo de retención desde la atención inicial hasta alguno de los siguientes desenlaces: muerte, transferencia a otra clínica, pérdida en el seguimiento (definida como más de 60 días de retraso a la última visita programada) o activo en el seguimiento. Como resultado, se encontró que 63% de los participantes tuvieron al menos una pérdida en el seguimiento, siendo el 15% de estas mujeres gestantes; el 50% de los participantes tuvieron un tiempo de seguimiento de menos de 10 meses; la incidencia acumulada de pérdida en el primer año fue de 41% y a los 5 años alcanzó 67%; y los factores que se asociaron a la pérdida en el seguimiento fueron ser hombre, ser joven, no estar casado y vivir lejos de la institución de salud.

Como parte de las intervenciones para favorecer el seguimiento y la retención en el cuidado, cobran importancia estrategias que apunten a mejorar desenlaces como la adherencia a la TAR, la cual se relaciona directamente con la supresión viral y otros desenlaces de importancia clínica. Por ejemplo, en la revisión sistemática de Altice et al. 2019 (4), evaluó la relación entre regímenes de una sola tableta, adherencia al tratamiento y supresión viral. Se incluyeron 18 estudios (5 ensayos clínicos aleatorizados y 13 estudios observacionales) que evaluaron la asociación entre los umbrales de adherencia y la supresión viral, encontrando que los niveles más altos de adherencia a TAR se asoció con una mayor supresión viral.

De igual forma, en el estudio de cohortes publicado por Basti et al. realizado con 242 personas viviendo con VIH de la India, solo el 81% de los participantes tuvieron 100% de adherencia al tratamiento (evaluada por medio de auto reportes, conteo de píldoras de rutina y al azar y registros médicos) en el primer mes de seguimiento, un 31.6% de los participantes tuvieron adherencia del 100% a los seis meses de seguimiento (5), en este estudio se evidenció una correlación negativa entre las dosis perdidas, el conteo de CD4 y el peso.

A pesar de estos hallazgos, sigue existiendo pobre adherencia al cuidado y a la TAR en personas que viven con VIH, con cifras tan bajas como 58.7% a los 6 meses de iniciada la TAR (6) hasta un 25.8% en seguimientos a cuatro años (7). Si bien estas cifras provienen de estudios en África, cifras similares se han reportado en otros países en América Latina, como es el caso de Perú, donde la proporción de adherencia al cuidado fue de 58% (8) o Cuba, con cifras del 70% (9).

El panorama parece más desalentador cuando se revisan las cifras para gestantes y mujeres en periodo de lactancia que viven con VIH, en las que las cifras de seguimiento a 180 días dan cuenta de retención en el cuidado de solo el 51.5% de estas mujeres. Situación que incrementa los riesgos de complicaciones para la madre y el recién nacido (10).

El seguimiento a las personas que viven con VIH debe favorecer la consecución de desenlaces clínicamente relevantes, pero también, apuntar a mejorar la calidad de vida de esta población. Ghiasvand et al. (11) en una revisión sistemática cuyo fin fue analizar el impacto de los determinantes clínicos (experiencia con TAR, recuento de CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>, comorbilidades, tiempo de diagnóstico y accesibilidad a los cuidados) sobre la calidad de vida de las personas que viven con VIH, describieron que la TAR tiene un impacto positivo en la calidad de vida, indicando una asociación negativa entre el recuento bajo de CD4 y la calidad de vida (un mayor recuento de células CD4 demostró una mejor salud física, que repercute directamente sobre la calidad de vida), lo que refuerza la importancia de tener un adecuado control de la infección que se alcanza a su vez con una adecuada adherencia a la TAR.

Los mismos autores describen a partir de otra revisión sistemática (Ghiasvand et al. 2020 (12)), que incluyó 19 estudios observacionales, los determinantes sociales y demográficos de la calidad de vida en personas que viven con VIH. Se describe que el apoyo social tiene un impacto positivo sobre la calidad de vida de los adultos que viven con VIH, el estigma tiene un impacto negativo considerable en aquellas personas que tienen una discapacidad intelectual, y así mismo, la pobreza o los bajos recursos económicos tienen un impacto negativo en la calidad de vida.

El cambio en estrategias diagnósticas, con las que se aspira a diagnosticar y tratar a más personas viviendo con VIH, requiere que se tengan recomendaciones claras y que faciliten el acceso de esta población a un seguimiento y retención en el cuidado. De igual forma, el desarrollo de recomendaciones que guíen a los profesionales de la salud sobre la valoración de inicio, el seguimiento, y retención y adherencia en el cuidado y en la TAR es uno de los objetivos de esta GPC, que redundará en la prevención de la progresión de la enfermedad y de la transmisión secundaria.

## 8.2.2. Recomendaciones

### 8.2.2.1. Equipos de atención



#### **Recomendación 17**

Se recomienda que la atención a las personas que viven con VIH se realice por parte de un equipo interdisciplinario integrado en un programa de seguimiento, que incorpore diversas estrategias para asegurar el resultado. El equipo interdisciplinario debe estar conformado por: médico experto, psicólogo, psiquiatra, nutricionista, enfermero, trabajador social, químico farmacéutico, odontólogo y personal encargado del cumplimiento bajo el liderazgo clínico de un infectólogo.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja.

### **Justificación**

La implementación de un equipo interdisciplinario representa un beneficio para las personas que viven con VIH desde el momento del diagnóstico, ya que ayuda a garantizar un adecuado y completo manejo sin descuidar aspectos fundamentales en esta población como la salud mental, estado nutricional, la identificación de factores de riesgo y barreras para la no adherencia, así como, disminuyendo el riesgo de ocurrencia de eventos adversos durante el tratamiento y favoreciendo su identificación oportuna. Todos estos aspectos se hacen necesarios para contribuir en la retención en el cuidado, la adherencia a la TAR y, en consecuencia, mejores resultados.

La evidencia recuperada es de baja a muy baja certeza, sin embargo, la intervención por un equipo interdisciplinario demuestra un beneficio sobre los desenlaces en salud de interés en personas que viven con VIH, como supresión viral, adherencia a la TAR y a los programas de atención. Además, la interdisciplinariedad es relevante y deseable para el manejo no solo clínico, sino también de salud mental, ya que como se encontró en la evidencia, el estigma y la discriminación tienen un fuerte impacto en las personas que viven con VIH, sobre todo en poblaciones vulnerables como mujeres o poblaciones clave. También es frecuente la asociación de comorbilidades que afectan la salud mental en personas que viven con VIH como el uso de sustancias psicoactivas, drogas intravenosas y abuso de alcohol. Todos estos elementos justifican de acuerdo al panel, la necesidad de involucrar en el equipo interdisciplinario a psicología y psiquiatría, como parte del soporte a la identificación de riesgos en adherencia y para la valoración integral de la persona, incluyendo su salud mental y emocional.

Los expertos clínicos del panel consideran que las intervenciones con químico farmacéutico, nutricionista y enfermería no solo apoyan las labores de los médicos, si no que aportan elementos adicionales al proceso de vivir con VIH y son un recurso clave en el seguimiento y entrega de cuidados a esta población.

Otros elementos que justifican esta recomendación, son las preferencias de miembros del panel y representantes de la población que vive con VIH, las cuales se inclinan a que su atención este respaldada por un equipo que aporte desde diferentes perspectivas en su bienestar. La factibilidad de contar con estos equipos, es otro aspecto a destacar, ya que hacen parte de la atención en el sistema de salud colombiano y su financiación está asegurada con recursos públicos asignados a la salud.

De acuerdo a estas consideraciones, el panel acuerda fuerte a favor esta recomendación a pesar de la limitada y escasa evidencia disponible en la literatura.

### **Consideraciones del panel:**

El panel considera que el líder clínico debe ser un médico infectólogo, no obstante, puede no ser suficiente la oferta de infectólogos en el país, especialmente cuando se espera



que el diagnóstico mejore con la implementación de la presente guía, por lo que el uso de estrategias de telesalud puede apoyar la implementación de esta recomendación.

Para que el seguimiento a los pacientes sea de la mejor calidad, el panel considera que el seguimiento debe estar a cargo de personal capacitado en la atención de personas viviendo con VIH, el panel acordó mantener el uso de las figuras de médicos tratantes introducido en la versión anterior de esta GPC, con las siguientes modalidades:

1. Médico especialista en infectología
2. Médico experto en VIH, que de cumplir con lo siguiente:
  - Médico general, internista, pediatra o familiar
  - Certificación de por lo menos 1000 horas/año o 2000 horas acumuladas de atención en los últimos 5 años en el manejo de personas viviendo con VIH
  - Al menos 40 horas de educación médica continua relacionada con el VIH en el último año.
3. Médico experto en entrenamiento, que debe cumplir con lo siguiente:
  - Médico general o especialista quién está bajo la tutoría directa de un médico experto o de un infectólogo al menos dos meses. Posterior a este periodo debe tener evaluaciones de manera mensual por parte del médico experto o del infectólogo hasta que cumpla los requisitos de médico experto.
  - Documentar educación médica continua en VIH por 20 horas antes de iniciar el trabajo o durante los tres primeros meses que se encuentra realizando el entrenamiento.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

### **Recomendación 18:**

Se sugiere que las personas que viven con VIH sean valoradas por un médico infectólogo dentro de los 3 primeros meses de ingreso al programa de atención, después de haber

sido valorado por el médico experto, de tal forma que se tenga la información necesaria para evaluar el paciente y realizar el seguimiento del tratamiento antirretroviral. En caso de no cumplir con criterios para priorizar la evaluación por infectología este plazo para la primera evaluación por infectología no debe exceder los 6 meses.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

### **Justificación:**

La disponibilidad de las consultas con médico infectólogo tienen una gran demanda y puede llegar a dificultar el acceso, que puede agravarse si se consideran factores como la ubicación geográfica, el régimen de afiliación, la disponibilidad de citas, entre otras. No obstante, es altamente deseable que el tiempo entre el diagnóstico y la consulta con médico infectólogo, no sea superior a 6 meses, durante este tiempo la persona que ingresa al programa de atención debe haber sido visto por el médico experto, quien podrá hacer análisis iniciales, prescribir TAR, hacer consulta de primera vez y preparar a la persona para la valoración de infectología. De acuerdo a las preferencias de los pacientes y la aceptabilidad de los equipos expertos en el manejo de personas que viven con VIH asistentes al panel, la consulta por infectología no es reemplazable y es altamente deseable. Las condiciones de disponibilidad de recurso humano hacen que la recomendación sea condicional por factibilidad, de que se desarrollen todas las estrategias que faciliten el acceso a esta especialidad, incluyendo la superación de barreras geográficas mediante el uso de telesalud y otras estrategias de atención ambulatoria.

### **Consideraciones del panel**

1. El panel consideró que las indicaciones de priorización de valoración o mayor frecuencia de consultas por infectología son las siguientes:
  - Cada vez que el médico experto del programa lo considere necesario.
  - Coinfección con hepatitis B.
  - Coinfección con hepatitis C.
  - Coinfección con tuberculosis.
  - Todo fracaso o falla terapéutica (Se define para esta GPC como dos cargas virales >200 copias; que no baje el logaritmo a las 4-6 semanas de control; que al año con TAR no esté indetectable).
  - Intolerancia grave a más de dos esquemas.
  - Personas con enfermedades concomitantes que requieran la administración de múltiples medicamentos con potenciales interacciones significativas;
  - Comorbilidades o complicaciones metabólicas, renales, cardiovasculares o neurológicas.
  - Interpretación de pruebas de genotipificación.
  - Personas que hayan estado previamente expuestas a antirretrovirales.
  - Mujeres gestantes.
  - Personas con cáncer.
  - Adolescentes.

- Viremias persistentes de bajo nivel: (2 cargas virales consecutivas con resultado de 50 y 200 copias/mL)
  - Valoración prioritaria después de egreso hospitalario.
  - Cualquier infección oportunista clasificatoria de SIDA.
  - Simplificación de TAR.
2. La educación médica continua debe ser demostrable y verificable y puede ser recibida por parte de instituciones de educación superior, instituciones académicas certificadas o sociedades científicas, todas ellas de carácter nacional o internacional.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

### **Recomendación 19:**

Se sugiere que la valoración por infectología se realice como mínimo 1 vez al año, o según criterio del médico experto o del infectólogo.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

### **Justificación:**

Dadas las características de los pacientes que viven con VIH, su riesgo aumentado de comorbilidades, de eventos adversos relacionados con la terapia y otras circunstancias que pueden afectar la retención, la adherencia a la TAR, repercutir en el pronóstico y calidad de vida de esta población, el panel considera que el seguimiento a personas viviendo con VIH por infectología se realice como mínimo una vez al año, sin que otras razones de valoración en plazos más cortos sean ignoradas, si el médico experto o infectólogo así lo consideran.

También se condicionó esta recomendación a la disponibilidad de recurso humano, de tal forma que se busquen alternativas para superar estas y otras barreras como las geográficas para que se pueda cumplir la recomendación. Si bien en general hay falta de disponibilidad de especialistas en infectología, el país cuenta cada año con más infectólogos, esto junto con las tecnologías de la información disponibles como por ejemplo la telemedicina, son razones para no justificar que un programa no cuente con este profesional de forma adecuada. Adicionalmente, el panel considera que, disminuyendo la frecuencia obligatoria de valoración por infectología a una vez por año, se asegura que los pacientes que más necesitan la intervención de esta especialidad, puedan ser priorizados y contar con ella cuantas veces sea necesario a criterio del médico experto o del mismo infectólogo.

Cabe aclarar que, el médico experto siempre va a estar a cargo de todos los pacientes estables o no estables. El infectólogo los va a ver una vez al año como mínimo, pero siempre que el médico experto o el mismo infectólogo lo consideren.

La definición de paciente controlado corresponde a: tener carga viral indetectable (de acuerdo a los umbrales establecidos de acuerdo al tipo de prueba), CD4 mayor de 300 estable en dos mediciones y es adherente a la TAR. Esta definición aplica para considerar las estrategias como espaciar las consultas con médico experto (trimestralización o bimestralización).

El panel reitera, tener en cuenta las indicaciones de priorización de la valoración o mayor frecuencia de consulta por infectología:

- Cada vez que el médico experto del programa lo considere necesario.
- Coinfección con hepatitis B.
- Coinfección con hepatitis C.
- Coinfección con tuberculosis.
- Todo fracaso o falla terapéutica. Se define para esta GPC como dos cargas virales >200 copias; que no baje el logaritmo a las 4-6 semanas de control; que al año con TAR no esté indetectable.
- Intolerancia grave a más de dos esquemas.
- Personas con enfermedades concomitantes que requieran la administración de múltiples medicamentos con potenciales interacciones significativas;
- Comorbilidades o complicaciones metabólicas, renales, cardiovasculares o neurológicas.
- Interpretación de pruebas de genotipificación.
- Personas que hayan estado previamente expuestas a antirretrovirales.
- Mujeres gestantes.
- Personas con cáncer.
- Adolescentes.
- Viremias persistentes de bajo nivel: (2 cargas virales consecutivas con resultado de 50 y 200 copias/mL)
- Valoración prioritaria después de egreso hospitalario.
- Cualquier infección oportunista clasificatoria de SIDA.

- Simplificación de TAR.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

#### **Recomendación 20:**

Se recomienda que la valoración por nutrición se realice al ingreso al programa de atención y durante el seguimiento por lo menos 1 vez al año, o bajo consideración de los profesionales del equipo interdisciplinario. El uso de complementos nutricionales debe ser indicado y dirigido por nutrición y debe contar con un seguimiento mínimo cada tres meses.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

#### **Justificación:**

No se encontraron estudios que evaluaran la integración específica del nutricionista en el equipo de manejo interdisciplinario de personas que viven con VIH, sin embargo, se reconoce que una nutrición adecuada es esencial para preservar y reconstituir el sistema inmunológico, mantener niveles saludables de actividad, potenciar los efectos positivos de los medicamentos y lograr una calidad de vida óptima en las personas con VIH, por lo que contar con una asesoría de profesionales en nutrición es una intervención que genera beneficios para la población que vive con VIH.

Las intervenciones de asesoramiento, atención y apoyo nutricionales variarán según el estado nutricional y la extensión de la enfermedad, así como los requerimientos de nutrientes. Las infecciones relacionadas con el VIH, como la tuberculosis y la diarrea persistente, pueden ser agravadas por un estado nutricional deficiente, a la vez que

condicionan el empeoramiento del estado nutricional generando pérdida del apetito, la pérdida de peso y la emaciación.

También se discutió por el panel la relevancia de una asesoría nutricional que facilite una mejor comprensión de las interacciones entre la nutrición y los medicamentos que forman parte de tratamiento del VIH / SIDA. Así como la necesidad de seguimiento estricto cada 3 meses para aquellas a quienes se les inicia complementos nutricionales; frente a este tiempo, los expertos acordaron que los riesgos de continuar indiscriminadamente y sin supervisión por nutrición los complementos dietarios en estos pacientes, pueden llegar a ser mayores que los beneficios.

Los riesgos de no tener un profesional en nutrición en el equipo fueron expuestos como: disminución de la efectividad de algunos fármacos, incremento de interacciones medicamentos-nutrición, progresión rápida de la enfermedad. El panel se encuentra de acuerdo en que una inadecuada alimentación puede acelerar la progresión de la infección hacia estados avanzados o terminales, incrementar la susceptibilidad a infecciones oportunistas y por tanto tener un gran impacto de la calidad de vida de la persona y costos asociados a la atención de complicaciones derivadas de los estados terminales de la enfermedad. También consideran que esta recomendación es factible en la medida que se cuenta con el recurso en el sistema de salud.

Todos los puntos expuestos previamente, así como las preferencias de las personas que viven con VIH que incluyen ser atendidos de manera integral, determinó que el panel considerara esta recomendación fuerte a favor, así la evidencia específica fuera limitada.

### **Consideraciones del panel**

La valoración inicial debe incluir preguntas encaminadas a hacer un plan de seguimiento específico por nutrición e incluir los mínimos de valoración antropométrica. El uso de complementos nutricionales debe ser indicado y dirigido por nutrición y debe contar con un seguimiento mínimo cada tres meses. El panel discutió acerca de las precauciones del uso prolongado de dichos complementos nutricionales y la necesidad de definir un tiempo límite de uso, por los riesgos de resultar en falla renal o hepática.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo - beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.

Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

**Recomendación 21:**

Se recomienda que la valoración por parte de los siguientes profesionales de la salud: trabajo social, psicología y enfermería, se realice al inicio y se oferte al menos una vez al año o de acuerdo con los requerimientos de las personas que viven con VIH e indicación de los profesionales del equipo interdisciplinario.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

**Justificación:**

La integración de estos profesionales de la salud, tiene un impacto positivo y deseable en términos de bienestar mental, retención en cuidado, desenlaces clínicos y adherencia a la TAR. Su involucramiento se relaciona con la oferta de información sobre el cuidado a las personas que viven con VIH, identificación de barreras y facilitadores para lograr adherencia, consejería, apoyo individualizado para la aceptación de vivir con VIH, manejo del estigma y la discriminación, en especial cuando se trata de poblaciones vulnerables como las mujeres, poblaciones clave, poblaciones pertenecientes a etnias minoritarias, personas privadas de la libertad o usuarios de drogas intravenosas.

Hay evidencia que soporta el manejo por grupos interdisciplinarios y su efecto en desenlaces clínicos y de adherencia y retención en población que vive con VIH. Adicionalmente, las preferencias y aceptabilidad de los miembros del panel se encuentran en acuerdo a lo reportado en la evidencia, favoreciendo su inclusión como parte del equipo interdisciplinario.

La valoración a personas viviendo con VIH por parte de trabajo social, psicología y enfermería durante el seguimiento periódico garantizara mantener una perspectiva integral en el proceso de atención. Estas valoraciones pueden ser más frecuentes según las necesidades o las orientaciones del equipo de atención.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.

Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Probablemente sí

### **Recomendación 22:**

Se recomienda que la valoración por parte de los siguientes profesionales de la salud: química farmacéutica y odontología, se realice dos veces al año y se individualice de acuerdo a las necesidades del paciente. La atención por químico farmacéutico además se debe realizar cada vez que ocurra un cambio de TAR u ocurra un evento adverso.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

### **Justificación:**

Los químicos farmacéuticos pueden detectar fallas en adherencia, eventos adversos, efectos secundarios del medicamento e interacciones. La identificación de estos aspectos impacta en la adherencia a largo plazo. Los conocimientos acerca de la forma de tomar los medicamentos, las interacciones y la relación con la nutrición son enseñadas por el químico farmacéutico.

En personas que viven con VIH coexisten problemas comunes de salud bucal como caries dentales, sin embargo, su estado de inmunosupresión incrementa el riesgo de contraer otras afecciones como candidiasis bucal, leucoplasia vellosa bucal, gingivitis por depósito de cálculos, necrosis pulpar e incluso raíces residuales por caries avanzadas. A pesar de esto, muchas personas tienden a descuidar su salud bucal, ya que están más preocupadas por sus condiciones sistémicas.

Dadas estas características particulares, el panel acuerda que la valoración por odontología debería estar más presente en el manejo y ser al menos dos veces al año, de manera preventiva. El panel también discutió sobre la necesidad de que los odontólogos deben estar bien equipados en términos de conocimientos, habilidades e instalaciones al tratar con personas que viven con VIH.

Considerando los beneficios en la adherencia a la TAR y la prevención de eventos fatales o potencialmente catastróficos que se puede obtener con el reconocimiento de los aspectos previamente mencionados, los beneficios a largo plazo derivados de la adherencia (supresión de la carga viral, la indetectabilidad y la reducción de la transmisión del VIH), así como la factibilidad por disponibilidad de este recurso en el sistema de salud colombiano con CUPS vigente, el panel recomienda fuerte a favor incluir



la consulta por el químico farmacéutico y odontología por lo menos dos veces al año, como estrategia para favorecer el seguimiento y la retención.

Observaciones: la atención farmacéutica realizada por el químico farmacéutico cuenta con código CUPS (S42100, S42200 y S42300).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Probablemente sí

### **Recomendación 23:**

Se recomienda que dentro de las estrategias para mejorar la adherencia de las personas al programa de atención se cuente con un comité estratégico interdisciplinario, con el apoyo técnico de un profesional en infectología, con la potestad de tomar decisiones y resolver problemas, en forma similar a una junta médica.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

### **Justificación:**

La adherencia a la TAR es un aspecto fundamental tanto para la persona que vive con VIH como para el equipo de salud, pues el cumplimiento del tratamiento para una adecuada supresión de la replicación viral, implica diversos factores individuales y del entorno de la persona que deben ser identificados y abordados de manera oportuna. Como proceso, la adherencia está presente en las distintas etapas por las cuales pasa la persona y mantener la disposición y motivación para el tratamiento, lo cual requiere del trabajo interdisciplinario.

La posibilidad de identificar personas con problemas complejos que influyen en la adherencia no es una tarea sencilla, pues implica una juiciosa valoración de diversas

dimensiones y esferas, por lo tanto, distintos conocimientos y saberes disciplinares para la identificación como para el manejo.

Para el panel, los comités estratégicos interdisciplinarios son una estrategia que favorece la integralidad y la mirada interdisciplinar para el abordaje de estos casos complejos, sobre todo es una estrategia que facilita el flujo de información entre los miembros del equipo, aspecto que favorece la puesta en conjunto de alternativas de solución. Esta herramienta, se configura como un esquema de trabajo para el equipo que favorece la toma de decisiones compartidas y enriquece la discusión sobre la identificación de las barreras de la adherencia y su intervención adecuada, ya que la interdisciplinariedad permite el análisis de la situación desde diferentes ópticas y al ser una toma de decisiones compartida, la responsabilidad sobre los resultados también es compartida lo que resulta en un compromiso mayor por parte de los involucrados.

El panel resalta que es una práctica que puede ser fundamental para la toma de decisiones en el abordaje de problemas en la adherencia relacionados con la toma de los medicamentos y con el entorno social de la persona y no requiere nuevos recursos a los existentes actualmente.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 24:**

Se recomienda que en mujeres que viven con VIH y se confirme la gestación, la valoración por obstetricia se realice lo más pronto posible y en todo caso dentro del mes siguiente a la confirmación del embarazo.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

**Justificación:**

La prevención de la transmisión materno-infantil de VIH es una meta de salud pública fundamental para la vida de mucho niños y niñas hijos de madres con VIH; si bien el riesgo de transmisión es mayor durante el parto, el adecuado seguimiento durante todo el proceso de la gestación puede identificar complicaciones relacionadas como bajo peso al nacer, retardo en el crecimiento intrauterino, entre otras complicaciones, que se han documentado para gestantes con VIH. El inicio oportuno de los controles prenatales en embarazos de alto riesgo como se clasifica a esta gestación, es una intervención requerida para seguir adecuadamente a estas pacientes y sus hijos o hijas, que el panel consideró fuerte a favor debido al beneficio y factibilidad de prestar este servicio.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Probablemente sí



### **Recomendación 25:**

Se recomienda que, se incluya el control prenatal como parte del seguimiento de gestantes con infección por VIH como parte de la atención integral en VIH.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

### **Justificación:**

El cuidado a la mujer gestante con VIH requiere de un abordaje integral por parte del equipo de salud, fomentando la confianza, confidencialidad y acompañamiento durante este periodo; aspectos que repercutirán favorablemente en la prevención de la transmisión materno-infantil. La atención integrada en un solo lugar facilita a la gestante el cumplimiento de las citas, disminuyendo desplazamientos y costos de bolsillo, además integra el manejo de la gestante bajo un mismo equipo. Por esto, la atención prenatal a las mujeres en gestación que viven con VIH debe estar incluida en el proceso de atención continuo de las personas que viven con VIH y contar con las mejores herramientas que

permitan brindar una atención de calidad. Por lo anterior y considerando su aceptabilidad y factibilidad, a pesar de ser basada en consenso, el panel considera esta recomendación fuerte a favor.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

#### *8.2.2.2. Estrategias de seguimiento y retención*

##### **Recomendación 26:**

Se recomienda que en grupos de personas que viven con VIH en los que se reconozcan barreras de acceso, se contemplen estrategias para realizar la atención con el apoyo de telesalud, otras estrategias de atención ambulatoria y presencialidad mínima cada seis meses.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

##### **Justificación:**

Tener un seguimiento por parte del equipo multidisciplinario de las personas que viven con VIH, es altamente deseable para el logro de los desenlaces en salud en esta población (supresión viral, recuento de CD4, adherencia a la TAR y al programa de atención). En los casos en que se prevean dificultades para lograr dicho seguimiento, debido a barreras de acceso a los servicios de salud, a circunstancias propias de la pandemia por SARS-CoV-2, es recomendado hacer uso de las tecnologías de comunicación, enmarcadas en estrategias de prestación de servicios en salud como la telesalud para realizar el seguimiento (sin que estas modalidades se configuren como la única forma de atención) y se priorice una consulta presencial mínimo cada 6 meses.

El criterio para espaciar las citas presenciales debe considerar el estado clínico de la persona que vive con VIH, priorizando para esta estrategia aquellos que se encuentren estables. La flexibilidad de esta estrategia debe convertirse en una herramienta para mejorar la calidad de vida de los personas y al mismo tiempo cumplir las metas del tratamiento, esto es, mantener la carga viral indetectable y estabilidad clínica.

La normatividad actual respalda el uso de las estrategias de telesalud como un mecanismo para el cumplimiento del derecho fundamental de la salud. El médico general, puede ser un facilitador del acceso a la telesalud, siempre bajo la dirección clínica de un médico experto o médico infectólogo y cumpliendo con los estándares de calidad y seguridad de la información que refiere la norma vigente.

El panel considera que es una recomendación fuerte a favor, basado en el gran beneficio que representa acceder a las consultas, la factibilidad dada por la normatividad que rige una prestación por telesalud de calidad y bajo los términos de autoridad competente, así como las preferencias de las personas de tener mecanismos alternos para acceder a la atención en salud.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente una incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Varia.
Factibilidad	Probablemente sí.



### **Recomendación 27:**

Se sugiere que las estrategias de telesalud estén encaminadas a complementar y apoyar el seguimiento efectivo de las personas que viven con VIH y a mejorar la adherencia a la atención integral en VIH. Su uso debe ser recomendado por el médico experto o el infectólogo encargado, siguiendo los protocolos y las normas de habilitación en el país.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

**Justificación:**

El panel consideró la telesalud como una herramienta de apoyo al seguimiento de las personas que viven con VIH. Los cambios en el proceso de atención del último año debido a la pandemia por SARS CoV-2, ha acelerado el proceso de incorporación de herramientas de telesalud en el país, para alcanzar a población que presenta barreras de acceso.

Siempre que estén disponibles, estas estrategias deben ser recomendadas por el médico experto encargado de la atención, deben emplearse bajo los mejores estándares de acuerdo a la normativa nacional, por personal capacitado y deben ser aceptadas por las personas en seguimiento, por lo que se consideró una recomendación condicional a las preferencias de cada persona y la opinión del médico tratante.

Las estrategias deben estar dirigidas a conseguir las metas o a asegurar los resultados en la salud del paciente, y podrán incluir: envío de medicamentos al domicilio, telemedicina para quienes vivan en zonas remotas y de difícil acceso, laboratorios domiciliarios, estrategias para mejorar la adherencia, espaciamiento de consultas en pacientes estables u otras opciones. Debe haber un protocolo de telesalud y entrenamiento del equipo de salud para su uso de acuerdo a normatividad vigente en el tema. Los pacientes deben aceptar las estrategias de telesalud y deben ser educados en las mismas para que se logren los resultados esperados. También se plantea por los miembros del panel como una necesidad de desarrollo e investigación en el país.

La implementación de las estrategias de telesalud no puede ser justificación para que el paciente no sea visto presencialmente por el médico como mínimo cada seis meses.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados.
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Varia.
Factibilidad	Probablemente sí.

**Recomendación 28:**

Se recomienda que en las personas que viven con VIH se realicen intervenciones educativas relacionadas con la planificación del embarazo, los cuidados preconceptionales y opciones de profilaxis pre-exposición en parejas discordantes.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

**Justificación:**

En el marco del pleno ejercicio de los Derechos Sexuales y Reproductivos, todas las personas pueden elegir cuando iniciar o no una gestación y en el caso de las personas que viven con VIH no es la excepción. Al día de hoy hay disponibles intervenciones terapéuticas y programáticas que han minimizado el riesgo de transmisión materno-infantil del VIH, por lo cual las mujeres viviendo con VIH no deben ser discriminadas ni se les puede negar la información o el acceso a esta opción. Se han documentado casos en los cuales las mujeres que quedan en embarazo o desean hacerlo no reciben la información adecuada, ni el acompañamiento para que este proceso sea en el marco de un cuidado integral y respetuoso de sus decisiones, incluso estas mujeres pueden ser estigmatizadas por quedar en embarazo después de haber sido diagnosticadas con la infección por VIH, lo que ocasiona pérdida de adherencia a la TAR, abandono de la atención integrada de VIH, complicaciones en su estado de salud y finalmente puede ser causa de una transmisión materno – infantil del VIH.

Las estrategias educativas deben orientar la toma de decisiones de las personas que viven con VIH para que puedan ejercer plenamente sus Derechos Sexuales y Reproductivos con base en información adecuada, precisa y oportuna.

El panel reafirma la importancia de incluir en la atención diferentes tipos de intervenciones educativas para proteger el derecho al acceso a la información de las personas que viven con VIH en relación a la planificación del embarazo, los cuidados preconceptionales y opciones de profilaxis pre-exposición en parejas discordantes y contribuir así a que puedan tomar decisiones de manera informada; esta es una intervención deseable cuyos beneficios son considerablemente mayores que los riesgos, además, dada la aceptabilidad y factibilidad de implementar esta recomendación el panel la consideró fuerte a favor.

**Consideraciones del panel:** Debe haber un protocolo detallado para facilitar el cumplimiento de esta recomendación. Se pueden hacer vínculos con programas o instituciones que realicen pruebas de detección de VIH en el caso de parejas discordantes; esto facilita el acceso y promueve la comunicación entre instituciones.

**Marco evidencia hacia la decisión****Juicios del panel**

Balance riesgo- beneficio

Probablemente favorece la intervención.

Recursos (costos) requeridos	Costos moderados.
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí

### **Recomendación 29**

Se recomienda incorporar en el proceso de atención a las personas viviendo con VIH estrategias de adherencia tales como capacitación de grupos de apoyo, trabajo por pares o grupo de redes sociales.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

### **Justificación:**

La adherencia a la TAR determina el cumplimiento de la meta final de lograr que la carga viral del VIH sea indetectable en las personas viviendo con VIH. Esto requiere el compromiso y la colaboración activa e intencionada por parte de la persona, de allí que, la educación y capacitación que se brinde durante su acompañamiento debe ser individualizada y adecuada a su contexto, para favorecer así el cumplimiento de los objetivos propuestos con los tratamientos. Adicionalmente, debe considerarse que la adherencia al tratamiento antirretroviral viene de la mano con la adherencia a las orientaciones del equipo interdisciplinario, incluyendo el cumplimiento de las consultas y realización de ayudas diagnósticas, esto debe tenerse en cuenta al elaborar un plan de apoyo para aquellas personas viviendo con VIH que no son adherentes.

Se propone el empleo de diversas estrategias de educación y acompañamiento. Las actividades a través de la redes sociales y grupos de apoyo han demostrado que pueden fortalecer la adherencia de las personas viviendo con VIH y son alternativas válidas para incluir en los programas de atención. Otras estrategias como la intervención de pares (otra persona viviendo con VIH que apoya de forma estructurada a quien tiene dificultades de adherencia), grupos de apoyo o grupos comunitarios reducen el estigma y fomentan espacios de confianza, lo cual genera además un efecto positivo en las dimensiones psicológicas y sociales.



Finalmente, la comunicación entre los profesionales del equipo multidisciplinario y la designación de el papel que cada uno debe cumplir en la intervención de las personas no adherentes, es de vital importancia para maximizar los resultados y lograr intervenciones asertivas y eficaces.

Para el panel, debido a su complejidad, la adherencia es un aspecto que debe ser fomentado desde diversas estrategias, por lo que el beneficio de estas intervenciones recomendadas supera el riesgo que se pueda presentar relacionado con la confidencialidad, siempre y cuando se tomen medidas adecuadas para garantizar este aspecto.

**Consideraciones del panel:** En panel considera que se deben acoger los lineamientos emitidos por parte del Ministerio de Salud y Protección Social para el trabajo de pares con personas viviendo con VIH.

<https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/infecciones-transmision-sexual-vih-sida.aspx>

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Desconocido.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente reducida.
Aceptabilidad	Si.
Factibilidad	Si.

**Recomendación 30:**

Se recomienda suministrar información sobre las rutas de acceso al diagnóstico a las parejas de las personas que están en el programa de atención, así como hacer seguimiento a los resultados.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

**Justificación:**

Si bien se reconoce que la atención a las personas que viven con VIH es individualizada, el rol del equipo y del médico tratante debe enfocarse hacia una atención integral que favorezca todo el entorno de la persona. Lo anterior incluye informar a la persona de la importancia de que su(s) pareja(s) se realice(n) la prueba, educar sobre las rutas de acceso para el respectivo diagnóstico, indagar por el resultado y realizar el registro de esta información.

Se ha documentado que algunas parejas serodiscordantes con el paso del tiempo pueden limitar o evitar las conductas preventivas, exponiéndose al riesgo de transmisión. Una adecuada asesoría y exploración sistemática y periódica sobre el estado diagnóstico de la(s) pareja(s) de la persona que vive con VIH posibilita un mejor seguimiento y una atención más integral.

El panel considera que esta es una acción que no puede omitirse y que debe incluirse como parte de la atención de rutina, ya que su beneficio de evitar una transmisión, o detectar activamente, confirmar el estado diagnóstico e incluso favorecer a la incorporación al cuidado de las parejas de personas que viven con VIH, impacta en las metas de salud pública e incluso de manera indirecta puede favorecer a la retención al cuidado de quien primariamente recibe la atención. Por esta razón el panel determina la recomendación fuerte a favor.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Sí.



### Recomendación 31:

Se recomienda que, en la consulta de ingreso al programa de atención en VIH, en todas las mujeres con antecedente gestacional se indague sobre el estado diagnóstico de los hijos, para verificar que se haya descartado la transmisión materno infantil. Esta recomendación aplica al seguimiento de las madres que viven con VIH y que tienen hijos menores de 15 años.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

#### Justificación:

El panel expone que se han identificado casos de niños que son progresores lentos de la infección y que pasan de los 5 años sin ser detectados, también manifiestan que aunque no es frecuente en la atención clínica, se encuentran adolescentes de madres que viven con VIH a quienes nunca se les realizó una tamización o estudio para descartar transmisión materno infantil, y cuando llegan al programa de atención a personas viviendo con VIH, su estado de salud está altamente comprometido debido a un diagnóstico tardío.

Los hijos de las mujeres que viven con VIH se pueden ver beneficiados de interrogar sobre el estado diagnóstico como una forma de identificar a aquellos que nunca tuvieron posibilidad de ser estudiados. Esta medida también ayuda a reconocer si ese niño, niña o adolescente tuvo acceso a la detección y tratamiento oportuno. Aunque la evidencia proviene de la experiencia de los expertos asistentes al panel, todos los miembros incluyendo pacientes y representantes de pacientes acuerdan que los beneficios de una estrategia de esta naturaleza, probablemente disminuya el riesgo de diagnóstico tardío en niños, niñas y adolescentes, así como las consecuencias potencialmente catastróficas del mismo. Adicionalmente, esta intervención no trastorna la práctica clínica convencional, y se hace factible en la medida en que se explore desde la anamnesis detallada al ingreso a los programas de VIH de las madres que viven con la infección.

Por todas estas razones el panel considera esta recomendación como fuerte a favor.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.

Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Sí.

### 8.2.3. Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el Anexo 7. Dimensión Seguimiento y retención. Para responder a esta categoría se incluyeron ocho revisiones sistemáticas de la literatura (13–20) que respondieron al dominio de efectividad y seguridad y 12 estudios (21,22,31,32,23–30), documentos normativos y análisis de bases de datos administrativas nacionales que contextualizaron la evidencia para la generación de las recomendaciones.

### 8.2.4. Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

#### 8.2.4.1. Equipos de atención multidisciplinarios para el seguimiento de personas que viven con VIH

Las intervenciones asociadas al equipo de atención fueron evaluadas en una revisión sistemática realizada por Ford et al. en 2019 (13). La revisión que fue calificada con bajo riesgo de sesgo, tuvo como objetivo proporcionar una estimación actualizada de la proporción de pacientes que vuelven a supresión después de una carga viral elevada inicial. El desenlace de “resupresión virológica” (definida por los autores como supresión viral luego de carga viral inicial alta: en más de 1000 copias/mL) se evaluó en personas que viven con VIH.

Se incluyeron 58 estudios (entre ensayos clínicos controlados y estudios observacionales). Según la composición de los equipos de atención y el tipo de intervención (definidos en los estudios primarios), se reportaron los siguientes porcentajes de resupresión viral:

- Con equipo multidisciplinario compuesto por médicos, funcionarios de la clínica y consejeros: 59.8% (51.7; 67.7);
- Trabajador de salud capacitado en sesiones educativas y terapéuticas mensuales: 67.4% (60.3; 73.9);
- Consejeros lego (no profesionales) capacitados en el fomento de la adherencia, con participación de enfermeras y psicólogos para casos complicados: 58.9% (55.2; 62.5);
- Consejero de adherencia experimentado o trabajador social para evaluaciones de abuso de alcohol, tamización de depresión y evaluación del contexto laboral y social: 83.9% (81.0; 86.5);

- Enfermera y consejero: 47.9% (44.5; 51.3);
- Médico o enfermero profesional: 67.1% (52.1; 80.4);
- Consejeros de adherencia o enfermeras capacitados: 38.2% (34.9; 41.5);
- Consejero lego únicamente para sesiones de fortalecimiento de adherencia: 54.0% (50.6; 57.4);
- Equipo multidisciplinario compuesto por un médico especialista en VIH, un psicólogo, un trabajador social y una enfermera: 61.5% (47.4; 74.6);
- Enfermero/ consejero lego, trabajador de salud de la aldea: 31.2% (23.2; 39.9);
- Enfermero / consejero lego: 27.0% (15.7; 40.0);
- Enfermera y consejero de adherencia en sesiones mensuales para identificar barreras, apoyo social y oportunidades de mejoramiento de la adherencia: 25.1% (20.4; 30.1);
- Enfermera especializada: 50.4% (41.6; 59.2);
- Consejero par local: 44.3% (30.1; 59.0);
- Enfermera consejera: 91.4% (82.3; 97.4).

La certeza de la evidencia para el desenlace de supresión viral, fue calificada como muy baja debido a que los estudios incluidos fueron observacionales principalmente y con alto riesgo de sesgo, (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.2 Ford 2019).

- Equipos de atención para personas viviendo con VIH privadas de la libertad

Fuge et al. 2020 (14), desarrollaron una revisión sistemática con bajo riesgo de sesgo, a partir de 42 estudios (26 cualitativos y 16 cuantitativos), el objetivo fue identificar los factores que afectan la vinculación con la atención, el inicio de la TAR y la adherencia entre personas con VIH privadas de la libertad. Como desenlaces se evaluaron el inicio de la TAR, la adherencia al tratamiento, supresión virológica y falla virológica, entre otros.

Uno de los estudios incluidos, realizado por Mostashari et al. (33) describió que la satisfacción con la relación médico paciente y la búsqueda de apoyo emocional por parte de otras personas se asoció a mejor adherencia a la TAR (OR 3.0, IC95% 1.1; 8.5 y OR 3.1; IC95% 1.1; 9.4, respectivamente). Cuatro estudios observacionales describieron la asociación de diversos factores con la supresión viral. Un primer grupo de estudios indican que la privación de la libertad frente a personas sin este antecedente se asocia a menor supresión virológica, así: privación de la libertad (OR 0.22, IC95% 0.09; 0.58; Palepu et al. 2003); historia previa de privación de la libertad (HR 0.68, IC95% 0.51; 0.89; Palepu et al. 2004); privación reciente de la libertad (OR 0.90, IC95% 0.86; 0.95). Un segundo grupo de estudios indico la asociación entre otros factores y mayor supresión viral, así: tener tiempo prolongado de privación de la libertad (HR1.06, IC95% 1.02; 1.10); Palepu et al. 2004); sexo femenino (OR 1.81, IC95% 1.26; 2.59; Meyer et al.)

y problemas psiquiátricos menores (OR 1.50, IC95% 1.12; 1.99; Meyer et al.). Por último, Westergaard et al. describen asociación entre privación de la libertad por periodos breves de tiempo y falla virológica (OR 7.7, IC95% 3.0; 19). La certeza de la evidencia fue calificada como baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.1 Fuge 2020).

#### 8.2.4.2. Estrategias de seguimiento y retención

Diferentes estrategias se han descrito para lograr la adherencia de las personas viviendo con VIH a los programas de atención, entre las que se destacan:

- Uso de mensajes de texto, mensajes de voz e intervenciones telefónicas vs atención estándar

Amankwaa et al. 2018 (15), en una revisión sistemática con bajo riesgo de sesgo, describieron la asociación entre intervenciones basadas en mensajes de texto/llamadas telefónicas y su impacto en la adherencia a la TAR. Se tomaron como comparadores las estrategias de seguimiento estándar: automonitoreo, consejería y terapia psicológica. La revisión incluyó trece estudios en los que esta intervención se implementó entre 3 y 24 meses, 11 de los estudios fueron metanalizados lo que permitió presentar una medida combinada del efecto. Como resultado, se describió una asociación a favor de las intervenciones basadas en el teléfono móvil (mensajes de texto programados y mensajes de texto enviados por un sistema inteligente de comunicaciones que envía mensajes nuevos si los mensajes enviados previamente no son leídos por la persona) con relación al seguimiento estándar en lograr mayor adherencia (OR 1.59, IC95% 1.27; 1.98). La certeza de la evidencia fue calificada como alta (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.3 Amankwaa 2018).

Al realizar la diferenciación entre mensaje de texto programados y mensajes de texto dirigidos por inteligencia del sistema de telecomunicaciones, se observa que los mensajes de texto programados se asocian a mejor adherencia en las personas con relación a no hacer la intervención (OR 1.67, IC95% 1.31; 2.11; certeza alta). Para los mensajes de textos dirigidos por el sistema inteligente de telecomunicaciones, no se encontró una asociación con la adherencia a la TAR (OR 1.14, IC95% 0.61; 2.13; certeza moderada). El efecto de estas intervenciones sobre la calidad de vida también fue evaluado utilizando los instrumentos de la Organización Mundial de la Salud en las personas viviendo con VIH y el SF-12. No se encontraron diferencias para este desenlace (OR 1.29, IC95% 0.93; 1.79); la certeza de la evidencia es baja por inconsistencia e imprecisión (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.3 Amankwaa 2018).

- Uso de redes sociales vs. no intervención

Las redes sociales también se han visto como instrumentos válidos para la intervención a personas que viven con VIH. Cao et al. 2017 (16) realizaron una revisión sistemática de bajo riesgo de sesgo, con el fin de evaluar la efectividad de intervenciones de redes sociales para promover la realización de pruebas para VIH, el vínculo a los programas de atención, la adherencia al tratamiento y la retención global. Se incluyeron en total 26 estudios, ocho de los cuales fueron ensayos clínicos aleatorizados. Sólo un estudio evaluó como desenlace la adherencia a la TAR (Horvath et al.(34)), se trató de un ensayo clínico que aleatorizó a 123 hombres mayores de 18 años viviendo con VIH al uso de una página web que permitía el contacto entre pares, así como la recepción de información clínica de

interés. Luego de un seguimiento de ocho semanas, la intervención demostró asociación con mejor adherencia a la TAR (90.1% vs. 57.5%;  $p:0.02$ ; certeza de la evidencia moderada). Un sub análisis realizado en personas usuarias de drogas psicoactivas indicó que la adherencia a la TAR mejoró con la intervención con relación al grupo que no tuvo ninguna intervención asociada al uso de redes sociales (88.9% vs. 30.0%, respectivamente;  $p 0.01$ ; certeza de la evidencia moderada). Esta diferencia no se encontró en las personas que no eran usuarias de drogas psicoactivas (76.1% en el grupo intervención y 82.5% en el grupo control,  $p 0.47$ ; certeza baja) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.4 Cao 2017) .

- Estrategias de consejería

Algunas intervenciones relacionadas con consejería para el mejoramiento de la adherencia a la TAR, fueron evaluadas en una revisión sistemática Musayón-Obitas et al. 2018 (17), con un riesgo poco claro de sesgo. La revisión incluyó nueve estudios experimentales realizados en personas que viven con VIH de 18 años de edad o más. Hubo gran variedad en el contenido de la consejería, se realizaron intervenciones asociadas al manejo de emociones, la identificación de fortalezas, intervenciones cognitivas, técnicas para aumentar la motivación y la confianza al cambio, retroalimentación, videos de apoyo, planes de salud y pares de apoyo.

Seis de los nueve estudios de esta revisión sistemática mostraron mejoras en la adherencia luego del seguimiento a 9 o 18 meses según el estudio; para todos los casos el comparador fue el manejo convencional según cada programa de atención, como se describe a continuación:

- 1) Chung et al. evaluaron en 228 personas que viven con VIH la consejería basada en un modelo ofrecido desde la Universidad de Washington, compuesto por una sesión inicial de determinación de barreras a la adherencia y educación relacionada con VIH, una segunda sesión de preparación para inicio de la TAR y una tercera sesión de revisión de ideas personales frente a la TAR. Encontraron que luego de un mes de intervención las estrategias de consejería se asociaron a mejor adherencia comparado con la atención usual ( $p 0.02$ ). Sin embargo, esta asociación no se mantuvo luego de 18 meses ( $p 0.4$ ).
- 2) Jhonson et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado en donde utilizaron consejería basada en resolución de problemas para el mejoramiento de la adherencia a la TAR en personas que viven con VIH. Se asignaron 128 personas a 5 sesiones de 60 minutos de duración cada una, relacionadas con el manejo del estrés, redes de apoyo, manejo de emociones, identificación de barreras y facilitadores, entre otros. Como comparador se utilizó el cuidado usual ( $n:121$ ). Como resultado, se encontró una asociación a favor de la consejería (OR 0.94, IC95% 0.89; 0.99, estimador calculado para no adherencia).
- 3) Maduka et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado para evaluar el efecto de una terapia cognitiva y comportamental sobre la adherencia a la TAR, comparado con el cuidado usual. La terapia cognitiva consistió en sesiones de consejería de adherencia



una vez al mes durante cuatro meses. Éstas fueron conducidas por estudiantes de medicina comunitaria. La intervención comportamental consistió en envíos de mensajes de texto al teléfono celular dos veces a la semana durante cuatro meses, con contenidos relacionados a la adherencia y recordatorios para tomar la TAR. La adherencia fue evaluada a partir del auto-reporte de píldoras que se hayan olvidado tomar en los últimos siete días. Como resultado se encontró que la intervención mejoró la adherencia a la TAR (RR 0.75, IC95% 0.55; 0.96, estimado para no-adherencia).

- 4) Kalichman et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado para evaluar el efecto de una técnica de consejería en la adherencia a personas que viven con VIH, comparado con el cuidado usual. Las personas debían tener una adherencia menor al 95% en el último mes para poder ingresar al estudio. La consejería consistió en sesiones relacionadas con autorregulación del comportamiento (n:21 personas). Durante la sesiones se buscó fomentar la construcción de habilidades, así como proveer apoyo afectivo. La adherencia se evaluó a partir del conteo de píldoras sin previo aviso, ya sea con visitas domiciliarias sorpresa o solicitadas por vía telefónica. Como resultado, se encontró mejor adherencia a los 4 meses de seguimiento en el grupo de consejería ( $p < 0.01$ ).
- 5) De-Bruin et al. evaluaron en un ensayo clínico una técnica de consejería basada en el auto-monitoreo de la medicación con relación a la adherencia a la TAR. Se incluyeron 66 personas mayores de 18 años que estuvieran más de 6 meses en TAR y se comparó con 67 personas con cuidado usual. La intervención fue llevada a cabo por una enfermera; consistió en sesiones individuales en donde las personas seleccionaban su nivel deseable de adherencia con el fin de crear estrategias para alcanzar esa meta. El conteo de píldoras se realizó por medio de un frasco electrónico que cuantificaba el número de veces que era destapado. Como resultado, se encontró mayor adherencia en el grupo de consejería comparado con el grupo de seguimiento usual ( $p < 0.01$ ).

Finalmente, dos estudios de la revisión sistemática de Musayón-Obitas et al., realizados por Goggin et al. y Dilorio et al. utilizaron como intervención entrevistas motivacionales-comportamentales para el mejoramiento de la adherencia en personas mayores de 18 años que viven con VIH (n:139 en Goggin y n:125 en Dilorio). Las entrevistas buscaban fortalecer la motivación intrínseca para afrontar barreras que se relacionen con la mala adherencia a la TAR. Los resultados indicaron en ambos estudios que la entrevista motivacional no tiene diferencias sobre la adherencia de las personas a la TAR cuando se compara con el cuidado usual.

La certeza de la evidencia para el desenlace de adherencia fue moderada por el riesgo de sesgo de los estudios incluidos (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.5 Musayon-oblitás 2018).

- Apoyo por pares



Intervenciones para mejorar la adherencia basadas en la autogestión acompañadas por pares fueron evaluadas por Boucher et al. 2019 (18) en una revisión sistemática con bajo riesgo de sesgo. Se incluyeron 7 estudios de intervención controlados que evaluaron el efecto sobre la adherencia al tratamiento y la autogestión acompañada por pares. Este grupo se comparó con otro que estaba con cuidado usual, sesiones educativas y con intervenciones realizadas por profesionales/no pares. Se utilizaron cuatro medidas de adherencia diferentes, y todos, excepto un estudio empleó más de una medida, incluyendo: autoinforme (n:6 estudios), supresión de la carga viral o cambio significativo en esta (n:6 estudios), monitores electrónicos de medicamentos (MED n:3 estudios) y reabastecimientos de farmacia (n:1 estudio).

De los siete estudios, cinco informaron resultados donde no hubo diferencias entre las intervenciones para adherencia a la TAR, con certeza en la evidencia baja (Giordano, p 0.31; Purcell, OR 1.41, IC95% 0.66; 2.98; Webel, p 0.21; Simoni, valor p no reportado; y Ruiz, p >0.05); un estudio que analizó un grupo con sesiones de acompañamiento por pares (n:10) comparado con otro grupo con acompañamiento realizado por estudiantes de postgrado/no pares (n:10) encontró resultados positivos para la adherencia a las 24 semanas (asociada a supresión de la carga viral, con soporte de MED y recargas de farmacia, p 0.0009; certeza de la evidencia baja). Finalmente, un estudio encontró resultados mixtos con una mejoría a corto plazo de la adherencia autoinformada por los participantes para el grupo de intervención de pares (n:57) comparado con el grupo control (n:57; OR 2.1, IC95% 1.1; 4.01), pero el efecto no se mantuvo a los 6 o 9 meses de seguimiento (p 0.77), con certeza de la evidencia baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.6 Boucher 2019).

- Intervenciones de apoyo social para mejorar a adherencia en personas privadas de la libertad

En la revisión sistemática de la literatura de Fuge et al. 2020 (14), describieron las principales barreras para la retención y seguimiento de personas que viven con VIH y que se encuentran privadas de la libertad. Incluyeron 16 estudios observacionales analíticos, que a su vez reportaron la asociación entre diversos factores relacionados con la adherencia a la TAR:

- 1) Pérez-Molina et al. 2002 en un estudio trasversal evaluaron el uso de la TAR en 104 personas con privación de la libertad y en 804 personas sin privación de la libertad. Describieron que las personas con privación de la libertad utilizaron TAR tres veces menos en comparación con el grupo control (OR 2.95, IC95% 1.5; 6.0; certeza en la evidencia muy baja).
- 2) En otro de los estudios incluidos, Soto Blanco et al. 2005 describieron en un estudio trasversal la asociación entre diferentes factores de riesgo y la no adherencia a la TAR en personas privadas de la libertad. Utilizaron un cuestionario estructurado en 177 participantes. Como resultado, se describieron las siguientes variables con relación a no tener adherencia a la TAR: tener una o ninguna visita al mes por parte de familiares

(OR 2.21, IC95% 1.10; 4.46); robo como causa de privación de la libertad (OR 2.36; IC95% 1.01; 5.50); dificultades para tomar los medicamentos (OR 3.64; IC95% 1.78; 7.43); tener ansiedad y/o depresión (OR 2.43; IC95% 1.15; 5.13) y recibir tratamiento con metadona (OR 2.74; IC95% 1.08; 6.93). Certeza en la evidencia muy baja.

- 3) Por último, Milloy et al. 2011 describieron en un estudio de cohorte retrospectiva la asociación entre el número de veces que las personas estuvieron en centros de privación de la libertad con la no adherencia. Incluyeron a 271 personas usuarias de drogas inyectables y viviendo con VIH. Como resultado encontraron las siguientes asociaciones entre la historia de privación previa y la no adherencia: 1–2 veces de detención previa (OR 1.49, IC95% 1.03 a 2.05); 3–5 veces (OR 2.48, IC95% 1.62 a 3.65); >5 veces (OR 3.11, IC95% 1.86 a 4.95). Certeza en la evidencia muy baja.

Las intervenciones relacionadas con apoyo social a las personas que viven con VIH y están privadas de la libertad fueron evaluadas por tres estudios seleccionados en la revisión (n:508). Se compararon 508 personas con apoyo social y 112 personas con falta de apoyo social. Se encontró mejor adherencia en las personas que tienen apoyo social comparado con las personas que tienen falta de apoyo social (OR 3.36, IC95% 2.03; 5.56), con una certeza de evidencia calificada como muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.1 Fuge 2020).

- Estrategias de seguimiento y retención dirigidas a mujeres

En mujeres viviendo con VIH, Pellowski et al. 2018 (19) realizaron una revisión sistemática con bajo riesgo sesgo, con el fin de evaluar la efectividad de intervenciones comportamentales en la adherencia a la TAR. Estas consistieron en entrevistas motivacionales, terapia de apoyo para manejo del estrés, terapia comportamental y cognitiva, grupos de escritura, consejería específica en la TAR por parte de enfermeras, recordatorios por mensajes de texto, consejería basada en la autorregulación y consejeros pares.

13 ensayos clínicos aleatorizados se incluyeron para evaluar la adherencia. De estos, sólo tres fueron calificados con buena calidad (Holstad, Kiweewa, Wyatt). La adherencia fue medida con autoreporte por parte de las participantes utilizando diversidad de escalas validadas, incluyendo Escala Visual Análoga, Escala de Adherencia General Antirretroviral, Escala del grupo *AIDS Clinical Trial* y Escala de Adherencia a la Medicación. El tamaño del efecto para el desenlace de adherencia fue calculado utilizando la diferencia de medias estandarizadas (con prueba *d* de Cohen). Como resultado general, se encontró que no hay diferencias entre las intervenciones comportamentales y el cuidado estándar/no intervención para la adherencia a la TAR (*d* de Cohen 0.82, IC95% 0.18; 1.45), con una certeza de evidencia calificada como baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.7 Pellowski 2018).

- Estrategias de seguimiento y retención dirigidas a mujeres gestantes

Puchalski et al. 2018 (20) realizaron una revisión sistemática de bajo riesgo de sesgo, enfocada en los programas de atención a mujeres gestantes que viven con VIH en países de ingresos medios y bajos. Diversas estrategias de seguimiento y retención se evaluaron con relación a la retención de las mujeres en los programas en cuatro estudios de intervención aleatorizados y no aleatorizados: como se describe a continuación:

a) La realización de “Baby showers” mensuales no se relacionó con mejor o peor retención de las mujeres al programa cuando se evaluó el desenlace a 6-8 semanas luego del trabajo de parto (Ezeanolue et al., RR 0.92, IC95% 0.75; 1.12);

b) El pago en efectivo para atención clínica y aceptación de los servicios recomendados por el programa de atención, se evaluó en un estudio que ofrecía 5 dólares estadounidenses en la primera visita y aumentaba un dólar en cada visita adicional si completaba adicionalmente las indicaciones de salud. El incentivo se reiniciaba si la mujer faltaba a una visita o a una de las indicaciones previas. Esta intervención se asoció a mayor retención evaluándose a las 6 semanas luego del trabajo de parto, con un intervalo de confianza que indica un 95% de probabilidad de que la intervención sea igual que la comparación o superior a esta última (Yotebleng et al., RR 1.11, IC95% 1.00; 1.23);

c) El apoyo de rutina por parte del Ministerio de Salud (consejeros domiciliarios con visitas cada 2 semanas a las mujeres) no se asoció a la retención en el programa de atención con la evaluación de este desenlace a los 6 meses de iniciada la intervención (Oyeledun et al., RR 1.07, IC95% 0.88; 1.31);

d) El cuidado estándar vs. apoyo basado en la comunidad no se asoció a mejor retención en las mujeres luego de 1 año y de 2 años de seguimiento (Phiri et al., RR 1.01, IC95% 0.92; 1.1 para 1 año de seguimiento; RR 1.42, IC95% 1.22; 1.65 para 2 años de seguimiento). La certeza de la evidencia para el desenlace de retención al programa de atención fue calificada como baja en todos los estudios debido al riesgos de sesgo por la inclusión de estudios no aleatorizados y a imprecisión en sus resultados (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.1.8 Pulshaski 2018).

## **8.2.5. Marco de la evidencia a la decisión (EtD)**

### **8.2.5.1. Balance riesgo-beneficio**

Dentro de las intervenciones relacionadas con los equipos de atención y que fueron evaluadas en términos de la supresión viral, el apoyo por parte de equipos multidisciplinarios mostró diferentes resultados, según los tipos de profesional involucrados. En general, el tipo de intervención varió notablemente pues en algunos estudios consistió en la combinación de varias disciplinas y en otros solo una o en el tipo de personas que brindaba la consejería, pero viéndose mejores resultados, cuando el acompañamiento es multidisciplinario e incluye médicos, enfermeras especializadas, trabajadores sociales, psicología y consejeros. En ninguno de los estudios se reportó un riesgo cuando se realizaba el proceso de seguimiento por parte de los profesionales de la salud o consejeros no profesionales.

Cuando se evalúan los tipos de estrategias de consejería con relación a la adherencia de la TAR, se observa el beneficio de estas en la mayoría de los estudios seleccionados. Las intervenciones cognitivas y las relacionadas con el empoderamiento y la autorregulación se asociaron con mejor adherencia a la TAR en personas que viven con VIH. Los estudios no reportaron riesgos asociados a estas intervenciones.

Para las intervenciones que utilizaban otras estrategias de seguimiento y retención, como lo son el uso de mensajes de texto a teléfonos celulares y uso de redes sociales, también reportaron beneficios con relación a la adherencia a la TAR. Ninguno de los estudios reportó algún riesgo asociado a estas intervenciones.

Finalmente, para poblaciones específicas como población privada de la libertad y mujeres gestantes, el efecto de las intervenciones fue variable, describiéndose mayor adherencia en las personas privadas de la libertad cuando se realizaron acompañamiento psicológico y mejoría en la relación médico-paciente y para las mujeres gestantes, la estrategia que se asoció a mayor beneficio fue el apoyo económico durante el tiempo de seguimiento. Para ninguna de estas poblaciones se describieron riesgos con el uso de las intervenciones en estudio.

Se puede concluir que la relación riesgo/beneficio de las intervenciones relacionadas con los equipos de atención, otras estrategias tecnológicas y de acompañamiento son favorables, favorece los beneficios para las personas que viven con VIH cuando se evalúan en relación a la supresión virológica, la adherencia a la TAR o al programa de atención y no se identificaron riesgos asociados a su uso.

#### *8.2.5.2. Recursos (costos) requeridos*

Los recursos relacionados con el equipo de atención y los programas de atención a personas que viven con VIH están incluidos con cargo a la UPC, por lo tanto, no representan costos adicionales para las personas. No obstante, se debe tener en cuenta las acciones necesarias para que los programas incluyan diversas estrategias que mejoran la retención de las personas. Así, se requiere entrenamiento, flexibilidad y adecuación de las estructuras y dinámicas de los programas por parte de los prestadores de salud para incluir nuevas estrategias, que se adecuen a las necesidades particulares de esta población y de subgrupos de interés. Otras estrategias de entrega de cuidado también requieren entrenamiento del personal para llevarlo a cabo, como el uso de estrategias de telesalud, uso de estrategias electrónicas o sistemas de información y comunicación automáticos para el seguimiento.

#### *8.2.5.3. Valores y preferencias*

Zanolini et al. 2018 (21) cuantificaron las preferencias de pacientes que se perdieron en el seguimiento de un programa en Zambia. En este estudio participaron 280 personas con un promedio de edad de 35 años, 60% de la población estaba constituida por mujeres y el 60% de estas se encontraban casadas. En el estudio se pidió a los participantes que eligieran entre dos situaciones hipotéticas en las cuales los siguientes cinco atributos variaban: esperar para la atención 1, 3 o 5 horas; distancia de la casa a la institución 5, 10 o 20 Km;

entrega de TAR cada 1, 3 o 5 meses; horas de operación de la institución: solo en la mañana, mañana y tarde o mañana y sábados; y actitud del equipo rudo o amable.

Se encontró que los participantes tuvieron una preferencia fuerte por proveedores amables en vez de rudos (utilidad relativa 2.66, IC95% 1.90; 3.42); también exhibieron una preferencia fuerte sobre recibir el tratamiento cada 5 meses comparado con cada 3 meses (utilidad relativa 1.42, IC95% 0.93; 1.90), y recibir el tratamiento cada 3 meses comparado con cada mes (utilidad relativa -2.85, IC95% -3.76; -1.95). también expresaron una preferencia por tener cercanía con la residencia (utilidad relativa -0.05km, IC95% -0.07; -0.03), así como con reducir el tiempo de espera (utilidad relativa -0.14, IC95% -0.22; -0.06).

En el ejercicio de desarrollo de esta actualización, se preguntó a las personas que viven con VIH y representantes de los mismos, su preferencia sobre los equipos de atención que deben guiar su manejo, todos acordaron que perciben diferencias entre las consultas por médico experto y el médico infectólogo y en algunas de sus experiencias relacionan que esta evaluación por infectología ha sido en ocasiones de una vez en periodos de hasta 3 años: *“en 3 años solo he tenido 1 consulta con esta especialidad”*. Las personas que viven con VIH y sus representantes consideran una necesidad, que se tenga al menos una evaluación por infectología al año vs solo tener el seguimiento por médico experto.

#### 8.2.5.4. Costo efectividad

Se recuperó evidencia muy escasa para algunas intervenciones, aunque ninguna en el contexto colombiano. La evidencia se describe para este dominio, aunque se aclara que cada evaluación económica se hace teniendo en cuenta una perspectiva que define cuál es la estructura y el mercado de los costos de las intervenciones que se están evaluando. Además, el resultado de costo-efectividad también dependerá de la disposición a pagar de cada país. Esto resalta la importancia de realizar evaluaciones económicas para el contexto colombiano.

Acurcio et al. 2006 (22) realizaron un estudio en 197 adultos en Brasil, con el objetivo de comparar en personas que viven con VIH adherentes y no adherentes a la TAR el uso de los servicios de salud, la evolución de la enfermedad y los costos asociados. El estudio evidenció que los costos medios en lo que se refiere a las visitas médicas, derivaciones a los especialistas y estancias hospitalarias fue más alta en el grupo de personas no adherentes. No hubo diferencias con respecto a los costos de pruebas de laboratorio. El valor medio de la combinación de antirretrovirales en cada entrega fue de R\$375,92±180,49 (en Reales Brasileños; equivalente a \$232.885 ± \$111.511 Pesos Colombianos para el año 2021). El costo de antirretrovirales no varió entre adherentes y no adherentes (p 0,16). El costo total de la atención en salud para el grupo adherente fue de R\$579.264 (equivalente a \$358.858.948 Pesos Colombianos para el año 2021). La razón costo-efectividad obtenido para el grupo adherente a antirretrovirales fue menor (R\$7.621, equivalente a \$ 4.721.273 Pesos Colombianos para el año 2021) que el observado entre los no adherentes (R\$9.715; equivalente a \$6.018.524 Pesos Colombianos para el año 2021).

Un estudio clínico aleatorizado con evaluación económica realizado en Haití por Koenig et al. 2011 (23) se llevó a cabo para comparar el inicio de la terapia temprana (n:36) versus el manejo estándar (n:48), para evaluar los costos incurridos en cada grupo a un máximo de 3 años. Se incluyeron adultos que viven con VIH, sin antecedentes de enfermedad definitoria de SIDA y con conteo de células CD4 entre 200 y 350 células/ mm<sup>3</sup>. El grupo de terapia temprana tuvo costos significativamente más bajos para otras pruebas de laboratorio y radiografías de tórax. El costo total por paciente para medicamentos diferentes a la TAR, para el recuento de células CD4 y para las pruebas clínicamente indicadas y radiografías durante el estudio fue aproximadamente un 30% menor en el grupo de terapia temprana (US \$275 vs US \$384; p 0.0001).

### Estrategias de seguimiento y retención

Losina et al. 2009 (24) estimaron la costo-efectividad proyectada de un programa de prevención de pérdidas en el seguimiento de adultos que viven con VIH en el oeste de África. Evaluaron 4 intervenciones: eliminación del copago de la TAR; la anterior más proveer medicación para infecciones oportunistas sin costo; la anterior más incrementar el entrenamiento del equipo de atención; y, la anterior más reembolso de los gastos de transporte y ofrecer desayuno. Como medida de efectividad tomaron supresión viral en la semana 24 de seguimiento. Para el programa de prevención de pérdidas en el seguimiento se estimó el costo en 22 dólares por persona/año. El costo por persona por toda la vida varía de 9100 dólares si la efectividad es del 10% hasta 9.900 dólares si la efectividad es del 75%. La razón de costo-efectividad de la intervención de cualquiera de las intervenciones del programa comparada con la no intervención varió dependiendo de la efectividad de la intervención. Para la intervención de 22 dólares por persona/año, la razón de costo-efectividad varió desde 3.100 dólares por año de vida salvada si tiene una efectividad del 10% hasta 1.200 dólares si la efectividad es del 75%.

#### *8.2.5.5. Equidad*

Anderson et al. 2019 (25) realizaron una revisión sistemática para evaluar la existencia de disparidades en la retención en el cuidado de las personas que viven con VIH. Incluyeron 20 estudios observacionales realizados en personas mayores de 13 años, a partir de los cuales encontraron que las personas afrodescendientes no hispanas y los afroamericanos exhibieron un incremento en el riesgo de pobre retención en el cuidado comparado con las personas blancas no hispanas (no se reportan estimadores). Hubo inconsistencia en relación al género; algunos estudios identificaron a las mujeres con menos probabilidades de ser retenidas en el cuidado que los hombres y otros identificaron mayor retención en las mujeres. La evidencia es consistente en que las personas jóvenes (entre 13 y 20 años) tienen menos retención en el cuidado que las personas mayores, al igual que las personas usuarias de drogas intravenosas y los hombres que tienen sexo con hombres.



Thrasher et al. 2008 (26) examinaron en un estudio transversal, la contribución de las experiencias de discriminación en la atención en salud y las disparidades racial y étnica en la adherencia a la TAR. En una muestra de 1886 participantes, los pertenecientes a minorías tuvieron menos probabilidades de reportar una adherencia perfecta (40.3% vs. 45.3%). Los factores que contribuyeron a una pobre adherencia fueron: pertenecer a una minoría étnica (OR 0.73, IC95% 0.66; 0.8), ser mujer (OR 0.73, IC95% 0.67; 0.8), ser heterosexual (OR 0.77, IC95% 0.70; 0.86), ser usuario de drogas inyectadas (OR 0.82, IC95% 0.73; 0.93).

Mutchler et al. 2020 (27) evaluaron en un estudio transversal las diferencias en la adherencia entre hombres afroamericanos mayores y menores de 50 años en Estados Unidos. Se incluyeron 209 participantes que viven con VIH, 130 personas menores de 50 años de edad y 79 personas mayores de 50 años de edad. Se encontró que la depresión, los problemas con el consumo de alcohol, y el estigma internalizado son predictores de baja adherencia entre los menores de 50 años. Las personas mayores de 50 años tuvieron mayor confianza con el servicio de salud y mayor satisfacción con el personal de atención ( $p < 0.05$ ).

Klein et al. 2020 (28) examinaron en un estudio transversal las diferencias en la retención y la supresión viral entre mujeres transgénero, mujeres y hombres cisgénero en servicios de salud de Estados Unidos. En total se prestaron servicios a 6.534 mujeres transgénero, 143.173 mujeres cisgénero y 382.591 hombres cisgénero. En general, un porcentaje menor de mujeres transgénero tuvieron buena retención comparadas con mujeres cisgénero (79% vs. 83%). Las mujeres transgénero afroamericanas tuvieron menor retención comparado con mujeres y hombres cisgénero (76% vs. 83% y 79%, respectivamente). Las mujeres transgénero latinas tuvieron menor retención que las mujeres cisgénero (85% vs. 88%, respectivamente). Hubo un porcentaje más bajo de supresión viral en las mujeres transgénero comparado con las mujeres y hombres cisgénero (79% vs. 84% y 85%, respectivamente).

### Personas privadas de la libertad

En la revisión sistemática de la literatura de Fuge et al. 2020 (14), describieron las principales barreras para la retención y seguimiento de personas que viven con VIH y que se encuentran privadas de la libertad. Incluyeron 16 estudios observacionales analíticos, que a su vez reportaron la asociación entre diversos factores con la adherencia a la TAR, como se describe a continuación: Pérez-Molina et al. describieron que las personas con privación de la libertad utilizaron TAR tres veces menos en comparación con las personas que no estuvieron privadas de la libertad (OR 2.95, IC95% 1.5; 6.0).

#### **8.2.5.6. Aceptabilidad**

### Estrategias de seguimiento y retención

Georgette et al. 2017 (29) realizaron un estudio transversal para evaluar la aceptabilidad de un programa semanal de recordatorios por medio de mensajes de texto a personas viviendo

con VIH y con TAR. En total se analizó la información de 100 personas en Suráfrica, donde el 67% fueron mujeres con una edad promedio de 37 años. Encontraron que 82% recomendarían la intervención de mensajes de texto a un amigo, describieron la frecuencia semanal como adecuada, 97% reportaron que la intervención les ayudó a recordar su medicación y 77% a recordar sus citas. Cerca del 90% expresaron el deseo de usar la estrategia en doble vía para tener comunicación con el equipo de salud.

Martin y Upvall 2016 (30) realizaron un estudio cualitativo con 23 participantes que recibieron intervención para mejorar adherencia a través de una aplicación móvil, esta aplicación registraba los medicamentos y las visitas de seguimiento de las personas con el fin de crear recordatorios y mejorar la adherencia a la TAR, así como la retención al servicio de atención. Al finalizar el estudio, los participantes relataron que la aplicación fue fácil de usar, que les ayudó con la organización de la toma de los medicamentos y que su uso aumentó cada día.

Duggal et al. 2017 (31) a través de un estudio cualitativo mediante encuestas a 27 mujeres viviendo con VIH, evaluaron la aceptabilidad de una intervención de consejería por enfermería a través de teléfonos móviles, en mujeres de 35 años de edad promedio en la India. Las sesiones de consejería incluían evaluación del historial médico, búsqueda de fuentes de apoyo, de barreras para las actividades de cuidado personal, evaluación del acceso al programa de atención, uso del teléfono, actitudes y preferencias relacionadas con el contenido de las intervenciones, y la forma de entrega de las mismas. Las 27 participantes relataron que esta intervención les permitía resolver sus dudas y preguntar por información necesaria y tener alguien con quien hablar y en quien confiar, por lo que la consideraron aceptable. Algunas mujeres consideraron que el rango de llamadas puede ser desde pocas a la semana hasta una o dos al mes.

Endebu et al. 2019 (32) evaluaron en un estudio transversal la aceptabilidad y la factibilidad de los mensajes de texto en personas que viven con VIH con TAR en un hospital de Etiopía. Participaron 420 personas, siendo 57% mujeres y con edad promedio de 35 años. Se preguntaron aspectos sociodemográficos, clínicos y de factibilidad y aceptabilidad de recibir mensajes de texto en los teléfonos móviles relacionados con la TAR. Se identificó que el 91% de los participantes estarían dispuestos a aceptar mensajes de texto a teléfonos móviles para mejorar la adherencia al tratamiento y 75% estarían dispuestos a recibir los resultados de sus exámenes por mensajes de texto. Las barreras percibidas fueron la confidencialidad y privacidad de los mensajes, compartir el celular y dejar el celular en lugares donde otras personas lo pueden revisar.

#### **8.2.5.7. Factibilidad**

Las intervenciones por los diferentes profesionales de la salud que integran los equipos multidisciplinarios de atención, hacen parte de la financiación con recursos asignados a la salud y en ningún caso requieren trámites adicionales que impidan su acceso.

Las estrategias de seguimiento como uso de mensajes de texto, redes sociales, apoyo por medios telefónico si bien no son intervenciones propiamente de salud, hacen parte de la



normatividad vigente, expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social asociada a telesalud que favorece su implementación.

### **8.3. Estudios clínicos y paraclínicos**

#### **8.3.1. Antecedentes**

La versión de esta guía para el año 2014 estableció los exámenes de laboratorio como parte del seguimiento de los pacientes que viven con VIH, comprendiendo tres grupos: el primero relacionado con la evaluación de la efectividad y la prescripción del tratamiento antirretroviral (recuento de CD4, carga viral para VIH, genotipificación y HLA B\*5701), el segundo involucrando pruebas de bioquímica sanguínea que son útiles para evaluar la evolución de las enfermedades concomitantes y los efectos secundarios de los medicamentos (dentro de los que se evaluaban hemograma, glucemia, perfil lipídico, transaminasas, creatinina y uroanálisis), y el tercero relacionado con otras infecciones, como serologías para hepatitis B, hepatitis C y sífilis, toxoplasma gondii, citología vaginal y anal, y otras, según la historia personal del paciente y la epidemiología local, considerando la frecuencia deseable para valorar los parámetros de laboratorio entre 6 a 12 meses (35).

Para esta actualización, se partió de la valoración y consideración de los mismos grupos realizando una búsqueda en la literatura que diera cuenta de los tiempos para realizar dichos exámenes en los casos que se consideraba pertinente, y evaluando la evidencia relacionada con factores de riesgo y comorbilidades, con el fin de considerar el uso de otros exámenes para la valoración inicial y el seguimiento de los adultos que viven con VIH.

Para el año 2019 el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, describió para Colombia los porcentajes de reporte de algunos paraclínicos en personas que viven con VIH: lipoproteína de baja densidad (LDL) (mg/dL): 60.73%; triglicéridos (mg/dL): 76.24%; hemoglobina sérica (g/dL): 79.84%, alanina Aminotransferasa (ALT (UI/L)): 77.09%; creatinina sérica (mg/dL): 79.87%; glucemia sérica en ayuno (mg/dL): 70.70% (10). Si bien estos paraclínicos no hacen parte de los indicadores mínimos que se auditan para el seguimiento, permiten hacer rastreo al cumplimiento que se realiza en las recomendaciones de práctica clínica.

#### **8.3.2. Recomendaciones**

##### **Recomendación 32**

Se recomienda que en las personas que viven con VIH la valoración inicial y el seguimiento incluya un examen físico completo, laboratorios clínicos de acuerdo a la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3, clasificación del riesgo psicosocial y se brinde educación básica sobre el VIH y sus formas de transmisión.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** Muy baja.

**Justificación:**

Se destaca por parte del panel el beneficio de plantear momentos específicos donde las personas que viven con VIH deben contar con monitoreo de laboratorio: en la primera consulta después de haber sido diagnosticado, al iniciar la TAR, después de haber iniciado la TAR y luego como parte del seguimiento habitual, procurando siempre hacer bloques de exámenes y evitando visitas continuas al laboratorio, de tal manera que al estandarizar esta práctica se reducen las inequidades en la atención y se enfocan a los mejores resultados para la persona según la evidencia científica y la experiencia.

Es de resaltar que esta guía basada en la evidencia, recomienda la migración a la estrategia “Diagnosticar y tratar”, donde potencialmente los exámenes de consulta de primera vez e inicio de TAR pueden unificarse, pero durante la transición se conserva la recomendación que, los exámenes se realicen en los 2 momentos (diagnóstico e inicio de TAR) en los casos en los que no se inicie el tratamiento inmediatamente después del diagnóstico.

A continuación, se describen algunas consideraciones que justifican los grupos de exámenes de laboratorio incluidos en esta recomendación:

Se enfatiza que a los 2 meses del inicio de la TAR se recomienda la valoración de función renal, hepática y hematológica, como principales parámetros de seguimiento, dado los eventos adversos o toxicidad asociada a los medicamentos.

En el seguimiento metabólico se recomienda el monitoreo con glicemia basal, no fue considerado como tamización el uso de hemoglobina glicosilada, dado que los expertos consideran la poca especificidad y confiabilidad encontrada en la literatura en algunos grupos de pacientes incluyendo las personas que viven con VIH (36). En los casos que haya alteraciones de la glicemia basal, debe hacerse el el seguimiento recomendado por la guía o los criterios vigentes para diagnóstico de diabetes mellitus (DM).

En cuanto al perfil lipídico, el panel determinó que su realización es deseable para monitorear a las personas cada 6 meses, ya sea por riesgo cardiovascular o efectos de la TAR. Esta recomendación es factible de acuerdo al panel, dado los paquetes de atención que resultan más fáciles de ofrecer con unos tiempos estándar. También se manifiesta por el panel el deseo de no restringir la periodicidad por los tipos de medicamentos ofrecidos en la TAR o por factores de riesgo, ya que esto se configuró en una barrera para acceder a los mismos durante el seguimiento en la versión previa de esta guía.

La evaluación de la función renal con creatinina y parcial de orina, sobre todo ante el uso de medicamentos como el tenofovir, columna vertebral de la mayoría de esquemas de la TAR, es deseable y tiene un gran beneficio en el monitoreo renal de manera sistemática, como se refiere en la [Tabla 1](#) al inicio de la TAR, a los 2 meses de inicio de la TAR o cuando hay cambio o inicio de nuevos esquemas de tratamiento y luego cada 6 meses.

De los exámenes específicos de VIH (recuento de linfocitos T (CD3, CD4, CD8) y carga viral, el panel considera benéfico conservar las indicaciones de la guía previa, considerando que aún son vigentes. Consideran que los CD4 periódicos en personas controladas podrían omitirse, sin embargo, eliminar este examen podría abrir puertas a que no se realicen a personas que sí lo requieren, menor estandarización de la práctica clínica y se puedan incurrir en riesgos de pérdida de calidad en el seguimiento (la CAC además los tiene como parte de sus indicadores). Se incluye como nueva recomendación que se reporte y haga el seguimiento del porcentaje de LT CD4 y de la relación CD4/CD8 en todas las personas, ya que ofrece información adicional para el seguimiento y análisis clínico. Esto no implica hacer solicitudes especiales ni incrementar costos, ya que son variables que actualmente se reportan en el resultado del examen.

Teniendo en cuenta los beneficios, factibilidad de cumplir con la recomendación (en términos de disponibilidad en el sistema de salud y normatividad), aceptabilidad de expertos y personas que representan la población que vive con VIH, se consideró esta recomendación fuerte a favor.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

**Tabla 1 Paraclínicos durante el inicio y seguimiento de adultos viviendo con VIH.**

Intervención	Primera valoración	Frecuencia de seguimiento	Al inicio de la terapia antirretroviral	2 meses después de iniciar terapia antirretroviral	Comentarios
Aspartato aminotransferasa (AST)	x	Cada seis meses	x		Además, a criterio médico de acuerdo al seguimiento requerido por medicamentos hepatotóxicos o

Intervención	Primera valoración	Frecuencia de seguimiento	Al inicio de la terapia antirretroviral	2 meses después de iniciar terapia antirretroviral	Comentarios
					indicaciones clínicas específicas.
Alanina aminotransferasa (ALT)	x	Cada seis meses	x		Además, a criterio médico de acuerdo al seguimiento requerido por medicamentos hepatotóxicos o indicaciones clínicas específicas.
Bilirrubinas	x	Según criterio médico	x		Si hay la necesidad de evaluar adherencia a atazanavir puede ser una herramienta útil (basado en consenso de expertos).
Fosfatasa alcalina	x	Cada seis meses	x		Además, a criterio médico de acuerdo a necesidad.
Creatinina sérica, depuración de creatinina estimada (CKD-EPI o MDRD) y uroanálisis	x	Cada seis meses	Al inicio o al modificar el tratamiento antirretroviral	x	En personas con tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato o atazanavir, tomar a los 60 días luego del inicio, luego cada seis meses. Ampliar estudios de función renal a criterio médico con las variaciones de creatinina mayores a 0.3mg/dL con relación a las basales en pacientes que inician Tenofovir disoproxil fumarato, Cobicistat, Atazanavir, Dolutegravir o Lopinavir/ritonavir. Se sugiere utilizar de forma consistente un único método de determinación de la depuración de creatinina (CKD-EPI o MDRD)
Cuadro hemático completo (leucocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas)	x	Cada seis meses	Al inicio o al modificar el tratamiento antirretroviral	x	
Perfil lipídico (colesterol)	x		Al inicio o al modificar el	x	Se puede tomar en ayunas o sin ayunas). En el caso de

Intervención	Primera valoración	Frecuencia de seguimiento	Al inicio de la terapia antirretroviral	2 meses después de iniciar terapia antirretroviral	Comentarios
total, LDL, HDL y triglicéridos)		Cada seis meses	tratamiento antirretroviral		tomar sin ayunas, el laboratorio puede remitir una nota para interpretación del médico.
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	x	Cada año			Con mayor frecuencia según criterio médico
Glucemia basal	x	Cada año si el resultado previo es normal	Al inicio o al modificar el tratamiento antirretroviral		Se recomienda realizar glucemia basal. En aquellos en caso en los que no se puede hacer en ayunas, el laboratorio también puede hacer la medición de glucemia y escribir una nota para interpretación del médico. Cada seis meses en pacientes con inhibidores de proteasa; anual en todos los demás. El manejo de la diabetes debe hacerse según el criterio del médico tratante y de acuerdo con las guías de manejo. En pacientes diabéticos incluir HbA1c (hemoglobina glicosilada).
Evaluación de riesgo cardiovascular (Framingham)	Al inicio o al modificar el tratamiento antirretroviral	Cada año			
Densitometría ósea		Seguir recomendaciones para la población general		Seguir recomendaciones en población general (mayores de 50 años y posmenopáusicas)	Adicionalmente, cada dos años si hay progresión de enfermedad o en los resultados de la densitometría, o valor de CD4 bajo (menos de 200 células/ mm <sup>3</sup> ), o uso de tenofovir y a criterio médico de acuerdo a la condición de las personas.  Determinar el riesgo mediante la ecuación FRAX (sin densitometría) en mayores de 40 años y ante presencia de factores de riesgo

Intervención	Primera valoración	Frecuencia de seguimiento	Al inicio de la terapia antirretroviral	2 meses después de iniciar terapia antirretroviral	Comentarios
Electrocardiograma		En presencia de riesgo cardiovascular alto (puntaje $\geq 20$ en la ecuación de Framingham) o según criterio clínico			
Radiografía de tórax		En personas con cualquier síntoma respiratorio a criterio clínico.			

Fuente: Tomado y actualizado de GPC 2014 (35)

**Tabla 2. Pruebas específicas de VIH**

Intervención	Primera valoración	Frecuencia de seguimiento	Al inicio de la terapia antirretroviral	2 meses después de iniciar terapia antirretroviral	Comentarios
ARN cuantitativo del VIH (carga viral)	x	Cada seis meses	x	x	Además, ante sospecha de fracaso virológico repetirla a los 30 días y no más de 60 días de la medición anterior.
Conteo de linfocitos T CD4 y porcentaje de CD4	x	Cada seis meses	x		
Relación de CD4/CD8	x	Cada seis meses	x		

Toma de exámenes sin ayunas: considerar en pacientes que provienen de áreas de difícil acceso, o que tienen dificultad de locomoción, para que el requisito del ayuno no se convierta en una barrera para el cumplimiento de la frecuencia de los exámenes.

Fuente: Tomado y actualizado de GPC 2014 (35)

**Tabla 3 Tamización de otras coinfecciones y evaluación del riesgo cardiovascular en adultos viviendo con VIH**

Intervención	Primera valoración	Frecuencia de seguimiento	Después de iniciar terapia antirretroviral	Comentarios
<p>Antígeno de superficie virus de la hepatitis B (Ag SHB);</p> <p>Anticuerpos anti-HBs (Ac SHB);</p> <p>Anticuerpos anti-core (IgG Ac CHB)</p>	x	<p>Si Ag SHB (-) y Ac SHB (-), repetir cada año y según conductas de riesgo.</p>	<p>Si Ag SHB (-) y Ac SHB (-), repetir cada año en no respondedores a la vacunación y según conductas de riesgo.</p> <p>Vacunado que no responden: seguimiento con todas las pruebas.</p> <p>Con VHB previo y Ac SHB menor de 100UI/mL: seguimiento con Ag SHB únicamente.</p>	<p>-Personas con anti-Ac SHB mayor de 100 UI/ ml no necesitan nuevos exámenes periódicos de Ag SHB /Ac CHB.</p> <p>- Personas con Ac anticore aislado: Vacunar con una dosis HBV y evaluar Ac SHB previa remisión a infectología.</p> <p>- Realizar Acs SHB postvacuna máximo dos meses después de la última dosis.</p> <p>En personas vacunadas con respuesta (Ac SHB mayor de 10) y con exposición de riesgo (relaciones sexuales sin protección) se recomienda hacer seguimiento con anticuerpos, si anticuerpos Ac SHB mayor de 100 UI/mL no requiere refuerzo. Si anticuerpos Ac SHB menor de 100 UI/mL sí requiere refuerzo de vacunación (una dosis).</p> <p>Toda persona con infección crónica por VHB y VHC y/o con cualquier hepatopatía debe ser vacunada para VHA.</p>
<p>Anticuerpos contra hepatitis C (Ac VHC)</p>	x	<p>Si es negativa: cada año, según conductas de riesgo cada 6 meses (por ejemplo, usuarios de drogas por vía endovenosa)</p>		<p>En caso de Ac positivos se realiza carga viral para VHC. La evaluación debe hacerse acorde a las Guías vigentes.</p>
<p>Anticuerpos IgG o totales contra hepatitis A</p>	x	<p>Si es negativa: vacunar.</p>		<p>Ofrecer vacunación para hepatitis A en estos grupos de riesgo: personas que refieran sexo anal, contacto oro-anal coinfección con hepatitis B o C, presencia de hepatopatías crónicas o en caso de epidemia.</p>

Intervención	Primera valoración	Frecuencia de seguimiento	Después de iniciar terapia antirretroviral	Comentarios
Prueba treponémica rápida y según resultado prueba no treponémica (VDRL o RPR)	x	Cada año. Si existen factores de riesgo o antecedentes de sífilis repetir cada seis meses. Si la prueba treponémica previamente es positiva, hacer seguimiento sólo con pruebas no treponémicas		Tamizar con prueba treponémica rápida y, si es positiva, solicitar prueba no treponémica para confirmar.  Si la tamización es con prueba no treponémica, confirmar con prueba treponémica.
Tamizaje para (VPH) anogenital (hombre/ mujer) /citología vaginal (mujer)	x	Cada año si la primera está alterada o existen factores de riesgo.	Cada año si la primera está alterada o existen factores de riesgo.	Se consideran factores de riesgo para infección por VPH: múltiples parejas sexuales, sexo sin protección, presencia de condilomatosis anal o genital.
Antígeno contra criptococo (látex)	Si los Linfocitos T CD4 son inferiores a 100 células/mm <sup>3</sup>	Cada año o a criterio clínico, si los LT CD4 son inferiores a 100 células/mm <sup>3</sup>		En zonas de alta endemicidad el punto de corte de CD4 es de menos de 200. Implementación: las pruebas rápidas en el punto de atención facilitan un diagnóstico temprano y ayuda en la toma de decisiones del inicio de TAR.
IgG toxoplasma	Si los LT CD4 son inferiores a 100 células/mm <sup>3</sup>			En pacientes con IgG negativa considerar repetir según criterio médico cuando haya clínica o factores de riesgo (consume comidas crudas o mal cocidas).
Antígeno urinario para Histoplasma	Al ingreso a todos con CD4 menor a 50 células/mm <sup>3</sup> y según criterio clínico.			
Tamización para tuberculosis	x	Cada año si el resultado previo es negativo		- Prueba de taización es la PPD (tuberculina o prueba de Mantoux), se considera positiva si la induración es igual o superior a 5 mm.  -Booster o repetición de la PPD cuando el resultado inicial es negativo: no realizarlo de manera rutinaria, repetir únicamente en pacientes con CD4 de menos de 200 células/mm <sup>3</sup> ya que al



Intervención	Primera valoración	Frecuencia de seguimiento	Después de iniciar terapia antirretroviral	Comentarios
				<p>estar con inmunodepresión severa un valor negativo no es confiable.</p> <p>-Incluir nuevas tecnologías en el país como IGRA con indicación médica.</p> <p>-En cada valoración por médico o enfermera se deben hacer las 4 preguntas de tamizaje (tos, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna).</p> <p>-Adicionalmente estudiar tuberculosis para personas sintomáticas (4 preguntas).</p> <p>-Seguir algoritmos de TB latente y TB activa vigentes.</p>

Fuente: Tomado y actualizado de GPC 2014 (35)

### Recomendación 33:

Se recomienda que en el seguimiento de la función renal de las personas que viven con VIH se utilice de forma sistemática el cálculo de la depuración de creatinina con la ecuación CKD-EPI y como alternativa MDRD. La medición del cambio en la función renal debe incluir la valoración de la depuración de creatinina usando la misma ecuación.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** Baja

### Justificación:

La medición sistemática de la depuración de creatinina con métodos validados contribuye a un seguimiento riguroso de la función renal. El uso de la TAR se ha visto relacionada con deterioro de la función renal, motivo por el cual hacer un seguimiento estandarizado es una práctica que tiene grandes beneficios para los usuarios de antirretrovirales. La intervención aquí propuesta incluye que se aplique alguna de las dos ecuaciones para el cálculo de la función renal, y que en cada seguimiento se utilice la misma fórmula para tener medidas más confiables del cambio en la función renal. La intervención resulta factible ya que para determinar la depuración de creatinina se requiere de un examen disponible con cargo al sistema de salud, las ecuaciones son de fácil aplicación y cuentan con evidencia que la respaldan como la mejor opción para la población de interés. En cuanto a la aceptabilidad, los expertos clínicos expresan sus preferencias a favor de la intervención y manifiesta que los recursos requeridos para el cumplimiento de esta recomendación son mínimos. De acuerdo a estas consideraciones, el panel estableció que esta es una recomendación fuerte a favor.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Probablemente moderados.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

#### **Recomendación 34:**

Se sugiere realizar densitometría ósea según recomendaciones para la población general\*\*. Adicionalmente, cada dos años si hay progresión de enfermedad o según los resultados de la densitometría previa, o un valor de CD4 bajo (menos de 200 células/mm<sup>3</sup>), o uso de tenofovir disoproxil fumarato y a criterio médico de acuerdo con la condición de las personas viviendo con VIH.

Determinar el riesgo mediante la ecuación FRAX (sin densitometría) en mayores de 40 años y ante presencia de factores de riesgo.

\*\*Considere la DXA en cualquier persona con  $\geq 1$  de los siguientes factores:

1. Mujeres posmenopáusicas.
2. Hombres y mujeres de 50 años o más.
3. Alto riesgo de caídas.
4. Personas entre 40 y 50 años con alto riesgo de fractura (> 20% riesgo de fractura osteoporótica a 10 años basado en la evaluación FRAX sin DXA).
5. Historia de fractura de bajo impacto.
6. Hipogonadismo clínico (sintomático).
7. Uso de glucocorticoides por vía oral (mínimo 5 mg/día de prednisona o su equivalente por más de 3 meses).

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja.

**Justificación:**

La expectativa de vida de las personas que viven con VIH luego de la incorporación de la TAR ha aumentado significativamente. Esto ha dejado ver algunas consecuencias de la enfermedad a largo plazo, así como de las consecuencias derivadas de su manejo. Uno de los efectos que se ha logrado evidenciar se relaciona con el metabolismo del calcio, especialmente el cambio en la densidad mineral ósea (DMO) en estas personas que ha sido aludido a efectos virales e inflamatorios. Se tiene evidencia de la baja DMO desde los estudios revisados, lo cual se asocia a un aumento del riesgo de fracturas. A pesar de estos cambios, el riesgo de fractura en personas que viven con VIH es similar al de la población sin VIH cuando su edad es menor de 50 años, después de esta edad el riesgo incrementa, alcanzando una tasa de incidencia que es 1.5 veces mayor a la de la población general. El uso de algunos medicamentos como el tenofovir disoproxil fumarato también se ha asociado con la disminución de la DMO, por lo que el panel acordó que, en población usuaria de este medicamento, el seguimiento con densitometría sea más frecuente, estableciendo un periodo de cada dos años si no hay otros hallazgos clínicos que justifiquen otra periodicidad. La misma indicación de temporalidad (cada dos años) fue recomendada para personas con progresión de la enfermedad (carga viral elevada) y con niveles de CD4 menor de 200.

El seguimiento de la condición de las personas que viven con VIH debe estar acorde a las recomendaciones emitidas para la población general, y adicionalmente tener en cuenta algunas particularidades relacionadas con el uso de medicamentos antirretrovirales.

La recomendación del panel es condicional debido a la baja certeza en la evidencia de los efectos del seguimiento con densitometría ósea y la temporalidad con la que se debe realizar en personas viviendo con VIH, a pesar de existir evidencia del riesgo de disminución de la densidad mineral ósea en esta población y riesgo aumentado de fractura. Adicionalmente, las indicaciones para realizar la densitometría de seguimiento obedecen a evidencia indirecta, que soporta recomendaciones en la población general, ante la ausencia de estudios sobre esta intervención específicamente en población viviendo con VIH.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes.
Costo efectividad	No se incluyen estudios.
Equidad	Probablemente disminuida.

Aceptabilidad	Desconocida.
Factibilidad	Probablemente sí.

**Recomendación 35:**

No se recomienda realizar radiografía de tórax de rutina en las personas que viven con VIH, excepto en personas con cualquier síntoma respiratorio a criterio clínico.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte en contra

**Certeza de la evidencia:** moderada

**Justificación:**

La sensibilidad para la detección de tuberculosis cuando se adiciona la radiografía de tórax no mejora el rendimiento que se obtiene cuando se usan solo las 4 preguntas de tamizaje basadas en síntomas (tos con/sin expectoración, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna); por el contrario, la especificidad disminuye. Lo que aumenta la probabilidad postest (radiografía de tórax) es la presencia de síntomas. De acuerdo a la evidencia recuperada, es necesario que se tengan probabilidades pretest elevadas o sospecha clínica para que la radiografía aporte valor en el diagnóstico, y esto se hace aplicando las 4 preguntas en el interrogatorio de síntomas.

Basado en la evidencia el panel recomienda que ante síntomas y signos respiratorios se caracterice el cuadro y se determine la pertinencia de la radiografía de tórax. El panel recomienda que en controles de rutina o sin síntomas específicos, no se solicite radiografía de tórax, dado el bajo valor diagnóstico que puede aportar y la baja especificidad.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la comparación.
Recursos (costos) requeridos	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Posiblemente una incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	No se incluyen estudios
Equidad	Desconocido
Aceptabilidad	Desconocido
Factibilidad	Sí

**Recomendación 36:**

Se recomienda en personas que tienen sexo anal o evidencia de infección por VPH en región perianal realizar tamización con citología anal para VPH anogenital en la primera valoración y anualmente. En personas con resultados de citología anormal (lesión de alto o bajo grado, ASCUS) se recomienda completar el estudio con anoscopia de alta resolución o, en escenarios donde no esté disponible, realizar genotipificación del VPH.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja.

**Justificación:**

La relación entre el VPH y el cáncer anal está descrita en distintos estudios. Las diferentes formas de tamización de lesiones precancerosas fueron discutidas en el panel a partir de la evidencia y de la disponibilidad de las mismas en el país. El panel coincide en que las personas que tienen factores de riesgo deben contar con tamización específica para cáncer anal de forma periódica. Esta recomendación es factible de realizar en las diferentes zonas del país pues la realización de citología anal ya hace parte la rutina de seguimiento clínico de las personas con VIH en Colombia, y es una técnica ofrecida por los laboratorios. Se debe tener en cuenta que el acceso a la anoscopia de alta resolución puede estar limitada en algunas regiones. Sin embargo, el panel consideró que se debe incentivar el acceso a las tecnologías que permiten su realización, dadas las ventajas que tienen para la tamización de cáncer anal con relación a otras técnicas, según la evidencia. Es importante, precisar que en caso de que la anoscopia no este disponible, la opción alterna es el uso de genotipificación del VPH.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Desconocido.
Factibilidad	Probablemente sí.

**Recomendación 37:**

Se recomienda realizar pruebas de genotipo para evaluar la resistencia a antirretrovirales en personas que viven con VIH a partir de la primera falla virológica.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

**Justificación:**

Una de las causas de falla virológica es la resistencia a medicamentos antirretrovirales. Una adecuada determinación de la causa por medio de las pruebas de genotipificación permite redirigir el esquema de medicamentos antirretrovirales utilizados. La evidencia muestra mejores resultados cuando ante una falla, el cambio es guiado por genotipo, la primera falla virológica constituye un criterio para determinar si existe resistencia a antirretrovirales, entre otras causas de falla.

A pesar de la evidencia de baja certeza, los beneficios que ofrecen las pruebas de genotipo en personas que han presentado falla virológica es alta, en términos de seleccionar la TAR más adecuada y efectiva. Estos beneficios incluyen de acuerdo al panel la reducción de la progresión de la enfermedad y en consecuencia se evitan morbilidad y mortalidad asociada, así como menor consumo a los servicios de salud derivados de su atención. Por todas estas razones, el panel acordó fuerte a favor de esta intervención.

Otras consideraciones realizadas por el panel incluyen que ante el diagnóstico de falla virológica debe tomarse la prueba mientras la persona está tomando los antirretrovirales. En casos de riesgo alto, como niveles de CD4 bajo (menor de 200 células/mm<sup>3</sup>), progresión clínica de la enfermedad o uso de inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, la espera del reporte no debe demorar una decisión terapéutica; esta decisión debe ser tomada considerando los antecedentes farmacológicos, la adherencia, y debe ser corroborada o ajustada lo antes posible con el resultado del genotipo.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo - beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes.
Costo efectividad	No se incluyen estudios.
Equidad	Probablemente reducida.
Aceptabilidad	Desconocido.

Factibilidad	Probablemente sí.
--------------	-------------------

**Recomendación 38:**

Se recomienda la realización de genotipo de integrasa cuando la falla virológica esté relacionada con esquemas que incluyan inhibidores de integrasa.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

**Justificación:**

Aún siendo medicamentos de alta barrera genética, el VIH puede seleccionar mutaciones relacionadas a resistencia a los inhibidores de integrasa que pueden comprometer todo el grupo. Una vez descartado que el motivo de la replicación viral esté relacionado con adherencia, la identificación y caracterización del patrón de mutaciones a los inhibidores de integrasa es necesario para la formulación del esquema de rescate, pues determina la continuación o no del uso de este grupo. El panel considera que la no disponibilidad del genotipo de VIH para identificación de mutaciones a inhibidores de integrasa en este momento en el país, no debe impedir que este sea implementado y ofrecido para los casos de falla virológica a este grupo de medicamentos.

A pesar de que la calidad de la evidencia fue baja, por evidencia indirecta (puesto que la evidencia recopiló información proveniente de niños y adultos), se considera que es una recomendación fuerte, ya que las consecuencias de no adoptar la recomendación son críticas en términos de riesgo o desenlaces no deseables para las personas que viven con el virus.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes.
Costo efectividad	No se incluyen estudios.
Equidad	Probablemente reducida.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

**Recomendación 39:**

Se recomienda hacer genotipificación en personas naïve que vayan a iniciar terapia antirretroviral y que pertenezcan a los siguientes grupos\*: personas con profilaxis para VIH previa; parejas sexuales de personas con resistencia o sospecha de resistencia; mujeres gestantes\*\*; niños con transmisión materno infantil o personas con riesgo de haber adquirido la infección en países o poblaciones donde la prevalencia de resistencia transmitida sea alta.

\*La espera del reporte no debe demorar el inicio de la terapia antirretroviral en ninguno de los casos.

\*\*En mujeres gestantes, tan pronto se cuente con dos pruebas de anticuerpos para VIH positivas se tomará muestra para carga viral y genotipo y se iniciará terapia antirretroviral. En ningún momento se debe retrasar el inicio de la terapia antirretroviral en la mujer gestante por no disponibilidad de la toma de genotipo.

**Observación:** No se requiere hacer genotipo si se inicia terapia antirretroviral con inhibidores de integrasa.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso de expertos).

**Justificación:**

Existen condiciones específicas que aumentan la probabilidad de resistencia a medicamentos antirretrovirales en las personas que vayan a iniciar TAR. Para estos casos las pruebas de resistencia apoyan el inicio de la TAR de forma dirigida.

En mujeres gestantes se resalta que, para obtener los beneficios esperados, no debe retrasarse el inicio de la terapia por la disponibilidad de toma de genotipo. Este grupo poblacional se beneficia de tener un tratamiento temprano, definido como aquel iniciado antes de la cuarta semana (como máximo) a partir de la primera prueba diagnóstica positiva para VIH.

En personas naïve, los inhibidores de integrasa son una opción importante para el primer régimen antirretroviral. El panel considera que, si la primera línea incluye medicamentos de este grupo farmacológico, no vale la pena hacer genotipificación inicial ya que todos tendrían baja probabilidad de resistencia según la evidencia.

En cuanto a factibilidad, el panel comentó que el genotipo lo puede formular un médico experto sin requerir otro tipo de autorización. Se reconoce que existen zonas geográficas del país en donde el proceso de genotipificación puede demorar. Sin embargo, dada la importancia de dirigir apropiadamente la TAR en esta población que cuenta con una probabilidad mayor de resistencia a medicamentos antirretrovirales (con relación a la población sin estas características), y por la importancia de evitar desenlaces que pueden ser catastróficos, se justifica una calificación de la recomendación como fuerte a favor.



<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes.
Costo efectividad	No se incluyen estudios.
Equidad	Probablemente reducida.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Probablemente sí.

#### **Recomendación 40:**

Se recomienda que la interpretación de pruebas de resistencia se realice por parte del médico infectólogo o en conjunto con el médico experto.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso de expertos).

#### **Justificación:**

La interpretación de pruebas de resistencia requiere del conocimiento y experiencia del médico infectólogo, así como del conocimiento cercano que tienen los médicos expertos encargados de la atención de la persona que viven con VIH y está en falla virológica.

El panel propone adicionalmente que la interpretación de pruebas de resistencia sea un proceso que integre el apoyo de los diferentes algoritmos y bases de datos reconocidas en esta área. Estos algoritmos y otros recursos no reemplazan en ningún momento la experticia clínica ni la formación de los expertos.

Los resultados de una adecuada valoración de las pruebas de resistencia redundan positivamente en el manejo que se ofrece a las personas que viven con VIH, así como en adecuados desenlaces de efectividad. Adicionalmente, se trata de una recomendación factible y en la que no hay una variabilidad importante en términos de valores y preferencias

**Consideraciones del panel:** Se pueden consultar los algoritmos inteligentes disponibles en las bases de reconocidas internacionalmente\* como herramienta adicional para la interpretación de resultados de pruebas de resistencia en conjunto con el criterio del experto.

\* Stanford University: <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/>

International AIDS Society–USA: [http://www.iasusa.org/resistance\\_mutations/mutations\\_figures.pdf](http://www.iasusa.org/resistance_mutations/mutations_figures.pdf).

HIV Sequence Database, Los Alamos National Laboratories: [http://resdb.lanl.gov/Resist\\_DB/default.htm](http://resdb.lanl.gov/Resist_DB/default.htm).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	No se incluyen estudios
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Probablemente sí

#### **Recomendación 41:**

Se recomienda realizar la determinación del HLA-B\*57:01 en toda persona viviendo con VIH antes del inicio de terapia antirretroviral que incluya abacavir.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

#### **Justificación:**

La reacción de hipersensibilidad al abacavir (ABC) es un efecto adverso que se produce en algunas personas que inician el tratamiento con este fármaco. Algunos factores genéticos del huésped, en especial el alelo HLA-B\* 5701, se han identificado como factores de riesgo para desarrollar la reacción de hipersensibilidad, así como algunos factores raciales, ya que predomina en la raza caucásica. La reacción de hipersensibilidad aparece generalmente (aunque no exclusivamente) durante las primeras 6 semanas de tratamiento con abacavir y se caracteriza por la aparición de fiebre y erupciones, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal), disnea, mialgias, dolor osteomuscular, cefalea, etc.

Todos los síntomas generalmente se resuelven dentro de las 72 horas después de la interrupción de la terapia con ABC, pero se repiten más rápida y gravemente, pudiendo ser fatal, ante una re exposición con el fármaco.

La prevalencia del HLA-B\*57:01 es variable entre la población colombiana, con algunos contextos donde supera el 10%. De acuerdo a estos datos, los beneficios de incluir esta prueba en la población candidata a iniciar tratamiento con esquemas que contengan ABC, superan en gran medida los riesgos. A pesar de existir diferencias geográficas en la prevalencia, los factores de movilidad de la población, riesgos y características genéticas no son predecibles, por lo que el panel considera que el acceso a la prueba no debe hacerse de forma selectiva, sino que, debe contemplarse por igual a toda la población que la requiera.

La certeza en la evidencia para esta recomendación es baja en lo que se relaciona con la utilidad de la prueba, sin embargo, el valor predictivo negativo (VPN) alto permite inferir que no ocurrirá hipersensibilidad mediada por HLA frente a un resultado negativo, por lo que el panel está de acuerdo en los beneficios obtenidos con su uso, incluyendo la prevención de eventos potencialmente fatales derivados de una reacción de hipersensibilidad. Lo anterior promueve que el uso de la prueba para HLA-B\*57:01 se recomiende fuerte a favor en la población candidata a iniciar esquema de TAR con abacavir.

Mientras se cuenta con la disponibilidad de un CUPS específico para esta prueba, se podrá utilizar el código genérico de haplotipo citotóxico: código CUPS Anticuerpos citotóxicos antiHLA: 906509

**Consideraciones del panel:** Si hay sospecha o se ha presentado reacción previa al abacavir, el caso debe ser evaluado de forma extensa, incluyendo la valoración por alergólogo. En los casos donde no sea factible por no disponibilidad del recurso, se puede considerar la realización de la prueba cutánea o haplotipo para decidir la continuación del medicamento.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyen estudios
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Desconocido

Factibilidad	Probablemente sí
--------------	------------------

### 8.3.3. Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el Anexo 7. Dimensión Seguimiento y retención. Para responder a esta categoría se incluyeron 8 revisiones sistemáticas (37–44) 5 estudios primarios (45–49) un modelo de simulación matemático (50) que respondieron al dominio de efectividad y seguridad y 3 estudios (51–53), documentos normativos, análisis cualitativos de grupos expertos y análisis de bases de datos administrativas nacionales que contextualizaron la evidencia para la generación de las recomendaciones.

### 8.3.4. Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

La evidencia recuperada para esta categoría incluyó la evaluación de intervenciones de prevención y detección de enfermedades, así como la determinación de factores de riesgo de comorbilidades que pueden estar presentes en las personas que viven con VIH y que requieren la aplicación de pruebas clínicas y paraclínicas.

#### 8.3.4.1. Factores de riesgo en las personas que viven con VIH

- Riesgo neurocognitivo

Aung et al. 2020 (37), por medio de una revisión sistemática calificada como de bajo riesgo de sesgo, sintetizaron y evaluaron los efectos de la edad en la neurocognición de personas viviendo con VIH. La revisión incluyó estudios en los que se evaluó la neurocognición en pacientes mayores de 18 años, por medio de pruebas neuropsicológicas estandarizadas que evalúan entre 4 y 9 dominios entre los que se encuentran: prospectiva, memoria y fluidez verbal; más de un 30% de los participantes tenían TAR. Se incluyeron 37 estudios realizados en diferentes países de los cuales, 22 tuvieron como grupo de comparación personas sin VIH. La mayoría de los estudios incluyeron muestras por debajo de 300 participantes; sin embargo, 2 estudios multicéntricos incluyeron muestras de más de 3000 participantes. Para esta revisión se definieron los patrones anormales de envejecimiento neurocognitivo de la siguiente manera (37):

- El envejecimiento cognitivo prematuro representa un efecto de interacción significativo del estado del VIH y la edad en el rendimiento de la prueba neurocognitiva transversal. Este puede abarcar desde el rango de rendimiento normal como anormal. Es decir, el VIH y la edad avanzada conducen sinérgicamente a un rendimiento neurocognitivo significativamente peor en comparación con el VIH y / o el efecto del envejecimiento solo.
- El envejecimiento cognitivo acentuado representa un efecto de interacción significativo del estado del VIH y la edad en la tasa de deterioro neurocognitivo

transversal, por lo que cubre solo el rango de desempeño anormal. Es decir, el VIH y la edad avanzada conducen sinérgicamente a una tasa de deterioro neurocognitivo mucho mayor en comparación con el VIH o el efecto del envejecimiento solo.

- El envejecimiento cognitivo acelerado representa un efecto de interacción significativo del estado del VIH y la edad en el rendimiento de la prueba neurocognitiva actitudinal o la incidencia de deterioro neurocognitivo. Es decir, el VIH y la edad avanzada conducen sinérgicamente a un deterioro neurocognitivo mucho más pronunciado o una incidencia significativamente más alta de deterioro neurocognitivo en comparación con el VIH o el efecto del envejecimiento solo.

El estudio no realiza una síntesis cuantitativa debido a la alta heterogeneidad entre los estudios, en cuanto al diseño y los instrumentos de medición neurocognitiva. Se presentó una síntesis narrativa y algunos aspectos cuantitativos de los propios estudios.

En general, se evidenció envejecimiento neurocognitivo prematuro en las personas mayores de 50 años viviendo con VIH comparado con las personas sin VIH (tamaño del efecto  $f:0.15$ ). Con relación al deterioro neurocognitivo acentuado, ninguno de estos estudios encontró evidencia de mayor impacto en las personas que viven con VIH (deterioro neurocognitivo marcado con relación a la población general; tamaño del efecto  $OR:1.5$ ). Adicionalmente, se evaluó el efecto del envejecimiento neurocognitivo acelerado (medición en el tiempo de la neurocognición y disminución de la misma con relación a un grupo comparador) en cuatro estudios longitudinales que analizaron el efecto de interacción del VIH y la edad en el rendimiento de la prueba neurocognitiva. Se detectó envejecimiento acelerado en tres estudios (75%), siendo mayor entre las personas mayores de 50 años viviendo con VIH en comparación con personas mayores de 50 años sin VIH (tamaño del efecto  $f:0.15$ ).

La relación entre el VIH y el envejecimiento neurocognitivo prematuro se evaluó en 20 estudios. Nueve de ellos (1 longitudinal y 8 transversales) encontraron evidencia de envejecimiento neurocognitivo prematuro. En 8 de los 9 estudios el efecto se atribuyó a un menor desempeño en las pruebas neuropsicológicas en las personas mayores que viven con VIH comparado con personas que no viven con el virus.

El efecto de envejecimiento neurocognitivo acelerado fue evaluado en 4 estudios longitudinales, en los que evaluaron el efecto de la interacción de edad y VIH, en 3 estudios se identificó

La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja para los tres tipos de desenlaces evaluados (deterioro cognitivo prematuro, acentuado y acelerado) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.1 Aug 2020).

- Riesgo de fracturas

Pramukti et al. 2020 (38), llevaron a cabo una revisión sistemática calificada como de bajo riesgo de sesgo, con el objetivo de determinar y analizar la prevalencia e incidencia de factores de riesgo para la ocurrencia de fracturas y fracturas propiamente dichas entre las

personas que viven con VIH. Se incluyeron 21 estudios, todos de tipo observacional (1 de casos y controles, 7 transversales y los demás de tipo cohorte), la mayoría realizados en países desarrollados (11 en Europa, 9 en Estados Unidos y un multicéntrico realizado en diferentes países de Europa, Israel y Argentina). De estos, 13 estudios informaron los datos de prevalencia e incidencia mientras que ocho estudios informaron datos de prevalencia. La prevalencia combinada de los 21 estudios que informaron fracturas óseas entre personas que viven con VIH fue del 6.6% (IC95% 3.8;11.1; n: 304309). A partir de los estudios en los que se identificó el sexo de los participantes, se encontró que no parece haber diferencias en la prevalencia de fracturas entre hombres (6.2%, IC95% 3.6%;10.4%; n:79632) en comparación con las mujeres (4.9%; IC95%: 3.2-7,4%; n:9393). La prevalencia de fracturas en aquellos que recibieron TAR fue mayor (6.7%, IC95% 3.8; 11.3; n:20727)) comparado con aquellos que no recibieron TAR (3.5%, IC95% 1.9; 6.2; n:5210).

En personas adultas menores de 41 años de edad, la prevalencia combinada fue de 4.4% (IC95% 1.8; 10.4; n: 4925). En personas de edades entre 41–50 años la prevalencia combinada fue de 5.8% (IC95% 1.9; 16.5); n: 7455). En personas de edades entre 51–60 años la prevalencia combinada fue de 7.5% (IC95% 1.8; 26.5; n: 2614). Finalmente, en personas con más de 60 años la prevalencia combinada fue de 7.9% (IC95% 3.2; 18.3; n:806). Seis estudios permitieron el cálculo de la tasa de incidencia combinada de fractura ósea (1.3 por 1000 personas-año; IC95% 7.9; 14.3). La razón de tasas incidencia de fractura en las personas viviendo con VIH fue de 1.5 (IC95% 1.3; 1.8) comparado con la población general. Esta evidencia indica que la prevalencia combinada para el riesgo de fracturas aumenta con relación a la edad y también es mayor en las personas que viven con VIH. La certeza de la evidencia fue calificada con muy baja para el desenlace fractura (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.2 Pramukti 2020).

- Riesgo cardiovascular

Eyawo et al. 2019 (39) realizaron una revisión sistemática con bajo riesgo de sesgo, en donde buscan sintetizar la evidencia disponible y establecer el riesgo de infarto de miocardio entre personas viviendo con VIH en comparación con personas que no viven con VIH. Los 32 estudios incluidos fueron observacionales, la mayoría se llevaron a cabo en Estados Unidos y Europa, se publicaron entre 2000 y 2017 e involucraron un número aproximado de 383.471 personas viviendo con VIH y número aproximado de 798.424 personas sin VIH, con una duración media del seguimiento que varió en estudios de 1 a 20 años.

Los autores realizaron un análisis por subgrupos según la exposición a la TAR combinada, el recuento de células CD4 y los niveles de carga viral plasmática. Como resultado, se describió que las personas que viven con VIH tienen más probabilidades de tener un evento de infarto de miocardio en comparación con individuos no infectados (RR 1.73, IC95% 1.44; 2.08; certeza de la evidencia baja). En cuanto a la relación con el conteo de células CD4 y carga viral, se observó que un bajo recuento de células CD4 (menos de 200 células/ mm<sup>3</sup>) se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio en comparación con CD4 ≥200 (RR 1.60, IC95% 1.25; 2.04). Para carga viral, se describió una asociación entre tener ≥100.000

copias/mL con mayor riesgo de infarto de miocardio, en comparación con una carga viral en plasma menor de 100.000 (RR 1.45, IC95% 1.11; 1.90). La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.3 Eyawo 2019).

La reducción del impacto de comorbilidades en personas que viven con VIH, también hace parte del manejo en el seguimiento, tal y como lo refiere Erqou et al. 2019 (54) mediante una revisión sistemática en la que sintetizaron los datos epidemiológicos existentes sobre la disfunción cardíaca en personas viviendo con VIH. Los autores reportaron la prevalencia e incidencia de patologías como: disfunción ventricular sistólica izquierda (evaluado con: fracción de eyección <50% o acortamiento fraccional <26%): 26 estudios con 5811 participantes en total (rango de edad de 28-48 años) reportaron una tasa de incidencia de 19 por 100 personas años (IC95% 9.2%; 32.8%); cardiomiopatía dilatada: reportada en 17 estudios observacionales, el número total de participantes fue de 1348 (rango de edad (32-42 años) con una prevalencia estimada de 12% (IC95% 7.8%; 17.2%). La disfunción diastólica fue evaluada por 20 estudios observacionales de bajo riesgo de sesgo. El número total de participantes fue de 4.121 (con un rango de edad de 32-47 años). La prevalencia estimada de la disfunción diastólica grado I a grado III fue de 29.3% (IC95% 22.6; 36.5%) y la prevalencia reportada de disfunción diastólica grado II a grado III fue de 11.7% (IC95% 8.5%; 15.3%). El riesgo relativo para disfunción diastólica en personas viviendo con VIH comparado con personas que no conviven con el virus, se estimó en 3 estudios en RR 3.0 (IC95% 1.8; 5.1).

Otras patologías incluyeron: disfunción ventricular derecha, reportada en 10 estudios observacionales de bajo riesgo de sesgo. El número total de participantes fue de 1171, describiendo una prevalencia estimada de disfunción ventricular derecha de 8.0% (IC95% 5.2%; 11.2%). En cuanto a hipertensión pulmonar fue evaluada en 17 estudios observacionales de bajo riesgo de sesgo, con 36.792 participantes. La prevalencia estimada de hipertensión sistólica de la arteria pulmonar (30mmHg a 35mmHg) fue 20.3% (IC95% 4.6%; 43.0%). La prevalencia estimada de hipertensión sistólica de la arteria pulmonar (35 mmHg-40 mmHg) se reportó en 12.2% (IC95% 6.7%; 19.0%). Finalmente, la presión sistólica de la arteria pulmonar mayor o igual de 40mmHg se describió con prevalencia estimada de 11.3% (IC95% 2.2%; 26.0%).

#### *8.3.4.2. Pruebas de prevención o detección de otras enfermedades*

- Radiografía de tórax

La adición de la realización de la radiografía de tórax a la regla de los cuatro síntomas, se describe a partir de dos estudios de la revisión de Hamada et al. 2018 (40), esta combinación posee una sensibilidad de 85% (IC95% 70; 93) y especificidad de 30% (IC95% 26; 33) para descartar tuberculosis activa con certeza de evidencia moderada. En el subgrupo de personas que están con TAR la tamización de tuberculosis únicamente a partir de síntomas tiene una sensibilidad de 51% (IC95% 28.4 a 73.2; certeza de evidencia moderada) y especificidad de 70.7% (IC95% 47.8; 86.4; certeza de evidencia baja). Al adicionar a las preguntas la radiografía de tórax, la sensibilidad aumenta y la especificidad disminuye con relación a solo la tamización por medio de síntomas (sensibilidad: 84.6%;



IC95% 69.7; 92.9, certeza de evidencia alta; y especificidad: 29.8%; IC95% 26.3; 33.6, certeza de evidencia alta, respectivamente). En el subgrupo de personas que no tienen TAR, la tamización únicamente con síntomas tiene una sensibilidad de 89.4% (IC95% 83.0; 93.5; certeza de evidencia moderada) y una especificidad de 28.1% (IC95% 18.6; 40.1; certeza de evidencia baja). Al adicionar en este subgrupo de personas viviendo con VIH, que no están con TAR la radiografía de tórax, la sensibilidad también aumenta y la especificidad disminuye con relación a solo la tamización por medio de síntomas (sensibilidad: 94.3%, IC95% 76.2; 98.8, certeza de evidencia alta; y especificidad: 20.1%, IC95% 7.6; 43.8, certeza de evidencia alta, respectivamente). En mujeres gestantes, la tamización solamente con los síntomas tiene una sensibilidad de 27.1% (IC95% 16.3; 41.7; certeza de evidencia moderada) y una especificidad de 82.4% (IC95% 79.1; 85.2; certeza de evidencia moderada) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.4 Hamada 2018).

- Función renal

Deckert et al. 2017 (45) realizaron un estudio observacional con bajo riesgo de sesgo, en el que estimaron la función renal con la CKD-Epi en una cohorte de personas que viven con VIH en Zambia. Todas las personas ingresadas en el estudio pertenecían a un programa de atención que tenía como criterios para inicio de TAR los siguientes:

- 1) tener conteo de células CD4 menor a 500 células/mm<sup>3</sup>;
- 2) mujeres gestantes u ofreciendo lactancia y que viven con VIH;
- 3) parejas de las mujeres gestantes o en lactancia que viven con VIH;
- 4) personas con co-infección de tuberculosis;
- 5) Niñas o niños menores de 15 años.

De ese programa de atención, ingresaron al estudio las personas que tenían a 18 años de edad al momento del diagnóstico, si tenían además una medición de creatinina entre el año 2011 y 2013, y si recibieron TAR por al menos 90 días luego de la última toma de creatinina. El análisis se realizó a partir de 1118 personas que cumplieron los criterios de inclusión (63.3% mujeres, edad promedio 41.8 años) encontrándose que 28.3% de ellas tenían valores de tasa de filtración glomerular con la fórmula CKD-Epi menores a 90mL/min y el 5.5% tenían valores menores a 60mL/min. La certeza de la evidencia es baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.5 Deckert 2017).

La comparación entre las diferentes ecuaciones para la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) fue evaluada en una institución de Malawi por Glaser et al. 2015 (46) en un estudio observacional con bajo riesgo de sesgo. Se incluyó la información de 363 participantes que consultaron a la institución en un lapso de dos meses, 116 (32%) personas que viven con VIH y 247 (68%) que no tenían infección por VIH. Los autores compararon las fórmulas de estimación de la tasa de filtración glomerular mediante la diferencia de medias, su error estándar y un sesgo relativo que denominaron a la razón entre las diferencias de medias y el valor de referencia de la tasa de filtración glomerular. Como resultado, se encontró que la medición de la TFG mediante MDRD4 es subestimada por la medición realizada por Cockcroft-Gault (diferencia de medias: 4.4; error estándar: 1.3). De igual forma, la medición de TFG mediante CKD-EPI es subestimada por Cockcroft-Gault



(DM 1.7; EE: 1.2). La estimación de TFG mediante CKD-EPI es sobreestimada por MDRD4 (DM -2.7; EE: 0.7). Los resultados en la población que vive con VIH muestran que la comparación que tienen menor variación es MDRD4 vs. CKD-EPI (DM -0.94, EE 1.3). Existen mayores diferencias cuando se compara cada una de las anteriores (MDRD4 o CKD-EPI) con Cockcroft-Gault, respectivamente, así: a) Cockcroft-Gault vs. MDRD4, DM -3.7, EE 2.0; b) Cockcroft-Gault vs. CKD-EPI: DM -4.6, EE 1.8. Certeza en la evidencia baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.5 Deckert 2017).

- Tamización para virus del papiloma humano (VPH) en mujeres

Mapanga et al. 2018 (41) realizaron una revisión sistemática con bajo riesgo de sesgo con el objetivo de evaluar y sintetizar las modalidades para hacer la tamización de cáncer de cuello uterino en mujeres viviendo con VIH de países en desarrollo. Se incluyeron 25 estudios de distintas regiones: África subsahariana (88%), Asia (8%) y Suramérica (4%). Cinco estudios fueron tipo cohorte prospectiva, que evaluaron la respuesta al tratamiento y la toxicidad de la quimioterapia combinada con la radioterapia, la terapia con cirugía y radiación y el tratamiento con procedimiento de extirpación con electrocirugía. Cuatro estudios fueron de cohorte retrospectiva. 80% de los estudios fueron observacionales sin grupo control, el 12% de los estudios tuvieron grupo control y 8% fueron ensayos clínicos aleatorizados. Uno de los ensayos clínicos comparó la precisión de la técnica de inspección visual con ácido acético comparado con la técnica de inspección visual con Lugol; el segundo ensayo clínico evaluó la eficacia y la seguridad de la estrategia de tamizar y tratar utilizando en un grupo la prueba molecular para VPH y en otro grupo la técnica de inspección visual con ácido acético. En los estudios observacionales se describió la inspección visual con ácido acético, inspección visual con lugol y pruebas moleculares (ADN VPH, CareHPV, Anyplex II VPH28). Certeza en la evidencia alta (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.6 Mapanga 2018).

En el siguiente cuadro se resumen los principales resultados del rendimiento de las diferentes técnicas de tamización y las características de la población en los estudios que lo evaluaron:

**Tabla 4. Resultados estudio Mapanga et al. 2018 (tamización para VPH en mujeres)**

Autor, año de publicación	Método / herramienta de tamización	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Huchko et al., 2015	VÍA	84.0 (64.0; 95.5)	78.6 (73.5; 83.1)	24.7 (16.0; 35.3)	98.3 (95.8; 99.5)
654 mujeres seropositivas; 23 a 65 años en Kenia	VILI	84.2 (68.7; 94.0)	76.4 (71.2; 81.3)	31.7 (22.8; 41.7)	97.4 (94.4; 99.0)

Autor, año de publicación	Método / herramienta de tamización	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Kuhn y col., 2010 6555 mujeres, de las cuales 956 eran VIH positivos; 35 a 65 años- Sudáfrica	VÍA	63.9 (46.2; 79.2) VIH(-) 47.8 (35.7–60.2)	73.5 (67.4–78.8) VIH(-) 80.3 (78.2–82.2)	27.5 (17.8; 37.3) VIH(-) 96 (6.5; 12.7)	90.9 (85.8; 96.0) VIH(-) 96.7 (95.6; 97.8)
	ADN VPH	94.4 (81.3; 99.3) VIH(-)87.0 (76.7; 93.9)	64.4 (58.0; 70.3) VIH(-)87.0 (85.2; 88.6)	29.9 (21.3; 38.6) VIH(-) 22.7(17.6; 27.9)	97.2 (87.0–99.4) VIH(-) 99.0 (97.9; 99.5)
Obiri-Yeboah et al., 2017 175 mujeres (94 VIH-1-seropositivas y 81 VIH-seronegativas); ≥ 18 años- Ghana	“CareHPV”	87.5 (47.3; 99.7)	52.1 (44.7; 59.5)	7.2 (3.0;14.3)	99.0 (94.5; 100.0)
	Anyplex II VPH 28	87.5 (47.3; 99.7)	38.8 (31.8; 46.2)	5.7 (2.3;11.5)	98.6 (92.7; 100.0)

\*VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, VIA: aplicación de ácido acético por sus siglas en inglés, VILI: inspección visual con lugol por sus siglas en inglés, VPH: Virus del Papiloma Humano.

\*\*Fuente: \*\*Fuente: Tomado de Mapanga W, Girdler-Brown T, Feresu SA, Chipato Tsungai, Singh E. Prevention of cervical cancer in HIV- seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: a systematic review. Syst Rev. 2018; 7:198.

- Tamización de virus del papiloma humano (VPH) anal

Pernot et al. 2018 (47) realizaron un estudio descriptivo con componente analítico en nombres que tienen sexo con hombres, que viven con VIH y que consultaban por primera vez para la tamización de cáncer anal entre el año 2012 y el año 2016. El objetivo fue evaluar diferentes estrategias de tamización de neoplasia intraepitelial de alto grado en esta población: prueba de papanicolaou, anoscopia estándar, genotipificación para VPH-16, combinación de dos pruebas y combinación de tres pruebas. A cada participante se le realizó una tamización completa conformada por: prueba de Papanicolaou, anoscopia estándar y genotipificación de VPH16. Ingresaron en total 212 personas en el estudio con una mediana de edad de 51 años (RIC: 45-57). La mediana en el conteo de células CD4 en la población fue de 682 células/ mm<sup>3</sup> (RIC: 491 a 890) y el 84% de ellos tuvo carga viral menor a 20 copias/mL al ingreso del estudio. Como resultado, se describió que la prueba

de papanicolaou permitió mayor detección de neoplasia intraepitelial de alto grado en la población (9%), cuando se compara con las pruebas individuales de genotipificación (6.6%) y anoscopia estándar (3.3%). Adicionalmente, la prueba de papanicolaou cuando se combinó con genotipificación de VPH-16 o con anoscopia estándar permitió mayor detección de neoplasia intraepitelial de alto grado (10.9% y 11.3% respectivamente), siendo cercano a lo encontrado con la estrategia de tamización completa (anoscopia estándar + Papanicolaou + genotipificación: 12.7% de detección). Este estudio tiene riesgo de sesgo porque solo se realizó anoscopia de alta resolución a quienes tuvieron algún hallazgo positivo previo y no se describe si se realizó sin conocimiento del resultado de las anteriores pruebas. La certeza de la evidencia es muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.7 Pernot 2018).

En otro estudio de cohorte, realizado por D'Souza et al. 2016 (48) realizaron un estudio de cohorte con el objetivo de describir la prevalencia de citología anal anormal y lesiones intraepiteliales de alto grado en hombres que tienen sexo con hombres (un grupo de estos viviendo con VIH). Para esto se realizó citología anal a la población de estudio en cuatro centros de Estados Unidos, y esta fue repetida dos años después de la primera toma. Se incluyeron 1511 hombres (723 viviendo con VIH). La mediana de recuento de células CD4 en las personas que viven con VIH fue 583 células/mm<sup>3</sup>. Solo el 6% de la población había tenido una citología previa al ingreso en el estudio. Como resultado, en hombres que tienen sexo con hombres y que viven con VIH, la prevalencia de algún hallazgo anormal en citología fue 38% en aquellos con conteo de células CD4 mayor o igual a 500 células/mm<sup>3</sup>, 41% en el subgrupo de personas con conteo de células CD4 entre 350 y 499 células/mm<sup>3</sup> y 47% en el subgrupo de personas con conteo de células CD4 de menos de 350 células/mm<sup>3</sup> (p <0.001). En los hombres que viven con VIH se reportó más LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado) comparado con los hombres sin infección por VIH (13.2% vs. 4.5%, respectivamente; p <0.001). Luego de rectificar los resultados de la citología anal con biopsia, se describió que la citología anal anormal tiene alta sensibilidad (96%) y baja especificidad (17%) para lesión intraepitelial de alto grado. El estudio tiene riesgo de sesgo puesto que solo se realizó biopsia a aquellos hombres que tenían hallazgos anormales en la anoscopia de alta resolución y en algunos con hallazgos anormales en la citología anal. Adicionalmente, no se describe si la biopsia fue realizada sin conocimiento de los resultados de la citología y la anoscopia de alta resolución. La certeza de la evidencia para los desenlaces de este estudio es muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.8 D'Souza 2016).

Blaser et al. (50) realizaron un modelo de simulación matemático para describir el impacto de la citología anal, la anoscopia anual y la anoscopia orientada por conteo de CD4 en el diagnóstico de cáncer anal en hombres que tienen sexo con hombres y que viven con VIH. Se realizó un modelo estocástico en donde se tomó variable el conteo de células CD4 y se asoció este conteo al desarrollo de neoplasia intraepitelial anal grado uno, dos o tres. Se utilizaron como datos de ingreso al modelo los generados por un estudio prospectivo longitudinal que incluyó 45% de todos los adultos que viven con VIH en Suiza y el 70% de todas las personas de este país con SIDA. El modelo permitió calcular el número necesario de pruebas de tamización para prevenir el desarrollo de cáncer anal en una persona. Se partió de una corte hipotética de 10,000 hombres que fue seguida entre el año 2016 y el

año 2030. Como resultado, se describió que son necesarias 4684 citologías anuales para prevenir un caso de cáncer anal. Adicionalmente, que se requieren 3817 anoscopias anuales y 242 anoscopias orientadas por el conteo de células CD4 para prevenir un caso de cáncer anal.

Albuquerque et al. 2019 (42) realizaron una revisión sistemática evaluada con riesgo de sesgo poco claro, cuyo objetivo fue revisar las recomendaciones de práctica clínica para la tamización de cáncer anal. Se incluyeron 8 estudios, de los cuales 7 estaban relacionados con personas que viven con VIH. Dos publicaciones consideran la realización de citología anal en todas las personas que viven con VIH (en las recomendaciones realizadas por Northwest Pennsylvania Rural AIDS Alliance y German AIDS Society), mientras que las demás lo recomiendan solo en población con factores de riesgo (en las recomendaciones realizadas por New York State Department of Health AIDS Institute, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, The American Society of Colon and Rectal Surgeons, American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice, European AIDS Clinical Society y GeSIDA). Los factores de riesgo que se extrajeron de esta revisión sistemática y que estuvieron relacionados con la realización de citología anal fueron los siguientes: realización de citología anal en hombres que tienen sexo con hombres, en personas con displasia anogenital asociada a VPH, en mujeres con cáncer de cérvix o con displasia intraepitelial de alto grado y en personas con historia de condilomas anogenitales (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.9 Albuquerque 2019).

#### *8.3.4.3. Pruebas de resistencia e hipersensibilidad a antirretrovirales*

- Pruebas de resistencia a antirretrovirales

Las pruebas de resistencia a los antirretrovirales (genotípicas o fenotípicas) fueron evaluadas en una revisión sistemática de la literatura publicada por Aves et al. 2018 (43), calificada con bajo riesgo de sesgo. Su objetivo fue evaluar la efectividad de las pruebas de resistencia a los antirretrovirales (genotípicas o fenotípicas) para falla virológica y reducción de la mortalidad y la morbilidad en personas viviendo con VIH. Se incluyeron en total 11 ensayos clínicos aleatorizados en 2531 participantes con 13 años de edad o más, que tenían experiencia previa con antirretrovirales. Nueve estudios fueron clasificados de bajo a poco claro riesgo de sesgo; dos estudios tuvieron alto riesgo de sesgo por posible sesgo de otras causas, reporte incompleto y reporte selectivo. Para el desenlace de falla virológica se describió un efecto a favor de las pruebas de resistencia con relación o no realizarlas (OR: 0.70; IC95%: 0.56 a 0.87; certeza de la evidencia muy baja) así como en el subgrupo de adultos únicamente (OR 0.66, IC95% 0.52; 0.84; certeza de la evidencia muy baja). Las pruebas de resistencia no se asociaron a cambios en la mortalidad (OR 0.89, IC95% 0.36; 2.22; certeza de la evidencia baja), el cambio en el conteo de células CD4 (cambio medio: 0; certeza de la evidencia baja), la progresión a SIDA (OR 0.64, IC95% 0.31; 1.29; certeza de la evidencia baja) ni en la ocurrencia de eventos adversos (OR 0.89, IC95% 0.51; 1.55; certeza de la evidencia muy baja) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.10 Aves 2018).

- Pruebas de hipersensibilidad al abacavir: HLA-B\*57:01

En cuanto a la determinación del haplotipo HLA-B\*57:01, no se encontraron estudios que valoren directamente si esta medición de forma rutinaria se asocia o no con mejoría en desenlaces de efectividad y seguridad en adultos viviendo con VIH. Sin embargo, la asociación entre HLA-B\*57:01 e hipersensibilidad al abacavir, ha sido previamente demostrada por Tangamornsuksan et al. 2015 (44), en una revisión sistemática cuyo objetivo fue establecer esta asociación a partir de la evidencia reportada. Esta revisión tiene un riesgo poco claro de sesgo debido a que no describe un protocolo previo ni búsqueda a partir de fuentes de información adicionales a las bases de datos reportadas. Se incluyeron en total 10 estudios de casos (n:110) y controles (n:1968) en personas que viven con VIH. Todos los participantes recibieron abacavir como parte de su TAR. Se definió como Caso a las personas que tuvieran una reacción de hipersensibilidad al abacavir y se definió como control a aquellos sin historia de hipersensibilidad a este medicamento. La hipersensibilidad al abacavir se diagnosticó mediante manifestaciones clínicas en algunos estudios, y mediante confirmación inmunológica en otros. Hubo también estudios que utilizaron ambos métodos para el diagnóstico de hipersensibilidad. Como resultado, se estimó una asociación alta entre este haplotipo HLA-B\*57:01 y la hipersensibilidad al abacavir (OR 1056.2, IC 95% 345.0; 3233.3); certeza de la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.11 Tangamornsuksan 2015)

En Colombia, Martínez-Buitrago et al. 2019 (49), en un estudio de corte transversal en 13 ciudades y 902 pacientes con VIH- naive, evaluaron la prevalencia del HLA-B\*57:01. encontrando una prevalencia de 2.7% para el país. Cuando se determinó la prevalencia por departamentos, esta varió entre 0-11.4% siendo los departamentos con mayor prevalencia Caldas (11.4%), Antioquia (5%), Risaralda (4.8%), y Valle del Cauca (4.3%). La certeza de la evidencia es baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.2.12 Martinez 2019).

### **8.3.5. Marco de la evidencia a la decisión (EtD)**

#### **8.3.5.1. Balance riesgo-beneficio**

El conjunto de intervenciones relacionadas con el seguimiento clínico y paraclínico en personas que viven con VIH buscan detectar a tiempo hallazgos de la TAR como medición del éxito o fracaso de la misma, detección de eventos adversos de laboratorio, detección o clasificación del riesgo de comorbilidades infecciosas o metabólicas. A continuación, se describen las consideraciones del balance riesgo-beneficio para las intervenciones relacionadas con el seguimiento a VIH incluidas en la síntesis de la evidencia:

- Deterioro cognitivo

La evidencia indica que las personas que viven con VIH pueden tener afectaciones neurocognitivas de forma temprana con relación a las personas que no tienen infección por VIH. El seguimiento que se relaciona con la función neurocognitiva comprende el apoyo por parte de psicología y especialidades médicas relacionadas con la salud mental. Este tipo de intervenciones busca un beneficio en las personas mediante intervención de factores de

riesgo que aceleren la progresión del deterioro y no constituyen la generación de riesgos adicionales.

- Riesgo cardiovascular

Las intervenciones relacionadas con la salud cardiovascular buscan prevenir eventos cardiovasculares en el mediano y largo plazo. El seguimiento cardiovascular favorece entonces el beneficio a las personas que viven con VIH y se relacionan con bajos riesgos.

- Riesgo de fracturas

El seguimiento del riesgo de fracturas en estas personas también implica beneficios en el largo plazo, que no sólo impacta la salud y la calidad de vida de las personas, sino que también se relaciona directamente con los costos de atención frente a cualquier desenlace relacionado con las fracturas. La realización de pruebas diagnósticas para la evaluación ósea como la densitometría puede implicar mayor exposición a la radiación con relación a las personas en quienes no se realiza un seguimiento estrecho. Sin embargo, se considera que el riesgo no sobrepasa el beneficio de este tipo de mediciones en quienes tienen un riesgo aumentado en la ocurrencia de fracturas. Al igual que las intervenciones anteriores, el seguimiento al riesgo de fracturas constituyen mayor beneficio que el riesgo.

- Detección de tuberculosis activa

Para el caso de la radiografía de tórax encaminada a la detección de tuberculosis activa, la evidencia indica que esta solo incrementa la probabilidad de detección si se utiliza después de la tamización clínica de tuberculosis a partir de la realización de las cuatro preguntas que indagan acerca de tos (con/sin expectoración), pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna. Se observa un beneficio en el diagnóstico solo si la realización de radiografía de tórax se hace a quienes tienen una probabilidad pretest elevada, con presencia de algunos de los síntomas interrogados con las cuatro preguntas; en ausencia de ellos o para seguimiento de rutina, la radiografía de tórax no aporta utilidad diagnóstica y si contribuye a exposición a radiación e incrementa costos al sistema de salud.

La evaluación de la función renal durante el seguimiento persigue la detección de compromiso renal de manera oportuna para su intervención. Los riesgos asociados tienen que ver con aspectos operativos propios de la toma de muestras para el análisis en el laboratorio, que son muy bajos con relación al beneficio que brinda hacer seguimiento de la función renal. En cuanto a la determinación de la tasa de filtración glomerular, existen diferentes aproximaciones matemáticas que han sido estudiadas en personas que viven con VIH. La evaluación sistemática de la tasa de filtración glomerular a partir de alguna de estas fórmulas contribuye a una adecuada estimación a lo largo del seguimiento. El beneficio se ve incrementado para las fórmulas que tienen mejor rendimiento para esta población puesto que discriminan mejor el funcionamiento renal y permite la toma de decisiones oportunas, como sucede con el uso de MDRD4 y CKD-EPI.

La tamización de VPH también es una actividad preventiva que busca detectar de forma temprana lesiones precancerígenas y evitar el desarrollo de cáncer de cuello uterino en mujeres o cáncer anal en hombres y mujeres. El riesgo de la tamización es muy bajo para las personas a quienes se realiza este seguimiento y se encuentran relacionados con las consecuencias de una prueba positiva como es la realización de biopsia. La inspección visual con ácido acético o lugol no se relacionan con algún riesgo según la evidencia.

La evidencia indica que la realización de pruebas de resistencia se relaciona con menor falla virológica en las personas que viven con VIH y que están con TAR. A su vez, el beneficio asociado a una adecuada respuesta a los medicamentos se relaciona con menos intervenciones, mayor adherencia y mayor probabilidad de éxito terapéutico. El riesgo que existe en la realización de las pruebas de resistencia es mínimo y se relaciona con los procedimientos habituales para la toma de muestras.

En cuanto a la evaluación de HLA-B\*57:01, se observa un comportamiento muy similar al de otras pruebas de tamización, pues está encaminada a la prevención y está en particular, a prevenir reacciones de hipersensibilidad al abacavir. El beneficio que existe con esta determinación en la prevención de reacciones de hipersensibilidad que incluso comprometan la vida, sobrepasa los pocos riesgos que existen con la toma de la prueba.

#### *8.3.5.2. Recursos (costos) requeridos*

No se encontró evidencia que soporte los recursos con respecto a este tópico en particular. Todas las pruebas de laboratorio y otros paraclínicos que facilitan el seguimiento a las personas que viven con VIH se encuentran disponibles en el Sistema General de Seguridad Social en Salud con cargo a la UPC. Sin embargo, existen determinadas pruebas de tamización cuya tecnología no se encuentra disponible en todas las áreas geográficas del país. Este es el caso de la determinación de HLA-B\*57:01, así como de la anoscopia de alta resolución. Las consideraciones relacionadas al acceso y la disponibilidad de los recursos fueron tenidas en cuenta por parte del panel para la justificación de las recomendaciones formuladas.

#### *8.3.5.3. Valores y preferencias*

No se encontró evidencia sobre los valores y preferencias de los pacientes con respecto a las intervenciones evaluadas como parte del seguimiento mediante estudios clínicos y paraclínicos.

#### *8.3.5.4. Costo efectividad*

- Seguimiento con paraclínicos específicos para infección por VIH

Hamers et al. 2012 (51) realizaron una evaluación económica para comparar la rentabilidad de tres estrategias diferentes para la monitorización a largo plazo del fracaso de la TAR y el cambio de régimen en África subsahariana. Este se basó en síntomas o monitorización del recuento de células CD4 o de la carga viral plasmática (CVp), partiendo de una población hipotética de personas que viven con VIH y que inician TAR de primera línea. La



terapia de primera línea podía tener la opción de un segundo régimen para los casos de falla terapéutica (tanto el manejo en primera línea como de segunda línea se consideraron estados de transición en el modelo de Markov). El modelo se corrió a seis años de seguimiento, calculando el costo para cada uno de los estados de salud. Como resultado, la ganancia en la expectativa de vida fue mayor para las estrategias que incluían la medición de CVp que para las estrategias de recuento de células CD4, tanto en intervalos de prueba de 6 meses (2,3 meses de ganancia en expectativa de vida y 0,9 meses de ganancia en expectativa de vida, respectivamente) como a los 12 meses (2,0 y 0,8 meses de ganancia en expectativa de vida, respectivamente). Los ahorros en costos de las estrategias de pruebas a seis meses fueron similares para CVp y CD4 (US\$ 630 y 621, respectivamente). Mientras que los recuentos de células CD4 de 12 meses ahorraron más costos que la CVp de 12 meses (US \$ 1132 y 880).

- Estrategias de tamización de infecciones de transmisión sexual

La costo-efectividad de la anoscopía de alta resolución, la citología anal y la detección de VPH en la detección de neoplasia intraepitelial de alto grado fue evaluada por Lam et al. 2011 (52). El estudio incluyó 401 hombres que tienen sexo con hombres y que viven con VIH. El modelo analítico incluyó diferentes umbrales para determinar que la citología anal es anormal antes de realizar anoscopía de alta resolución. El costo para cada una de las pruebas fue de 193 dólares estadounidenses (USD) para la anoscopía de alta resolución, 90 USD para la citología y 95 USD para detección de VPH. El uso directo de anoscopía de alta resolución fue la estrategia más costo-efectiva (809 USD por caso de neoplasia intraepitelial de alto grado detectada).

#### **8.3.5.5. Equidad**

El Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo describió la proporción de personas que viven con VIH y que se encuentra con estudio de resistencias en el caso de falla virológica. Esta se determinó en 28.1% global a partir de lo reportado para el año 2019, con variaciones de entidades que reportaron 0% y otras que reportaron 100% para este indicador (53). Los resultados pueden estar relacionados con el acceso a las pruebas de resistencia por parte de las entidades.

No se encontró evidencia que soporte la equidad con respecto a otras intervenciones de este tópico, el panel consideró las variaciones que existen en cuanto al acceso a la realización de ciertas pruebas de seguimiento clínico y paraclínicos por la disponibilidad del recurso en las distintas regiones geográficas del país.

#### **8.3.5.6. Aceptabilidad**

No se encontró evidencia con respecto a la aceptabilidad que los profesionales de la atención sanitaria, pacientes y otros actores interesados tienen de los estudios clínicos y paraclínicos evaluados como parte del seguimiento.



### **8.3.5.7. Factibilidad**

Las pruebas evaluadas para el seguimiento clínico y paraclínico de las personas que viven con VIH, entre las cuales se encuentra la realización de perfil lipídico, tiroideo, pruebas de función hepática y renal, pruebas de seguimiento al virus (VIH), pruebas de resistencia, prueba de monitoreo cardiovascular, respiratorio, óseo, y tamización para VPH y otras coinfecciones, tienen cobertura con recursos asignados a la salud con cargo a la UPC.

## **8.4. Profilaxis para infecciones oportunistas**

### **8.4.1. Antecedentes**

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia humana y la inmunosupresión relacionada aumentan el riesgo de contraer infecciones oportunistas. Las infecciones oportunistas son una complicación frecuente en los pacientes que tienen bajo conteo de linfocitos T CD4 y no reciben TAR y etiológicamente se relacionan con bacterias, virus, hongos y protozoos. Si bien, el uso de TAR eficaz ha disminuido la incidencia de estas infecciones oportunistas, sigue existiendo morbilidad y mortalidad asociada a la ocurrencia de la misma, y su detección es habitual en pacientes que se hospitalizan por infección con VIH/Sida (55).

La prevalencia de infecciones oportunistas ha sido descrita en varios estudios. Chepkondol et al. 2019 realizaron un estudio de corte transversal desde el que estimaron la prevalencia de infecciones oportunistas en adultos viviendo con VIH que recibían TAR (56). Las patologías infecciosas más frecuentes incluyeron: Tuberculosis pulmonar (TBC) (35%), herpes zoster (15%), candidiasis oral (8%), candidiasis sistémica (5.2%), meningitis por criptococo (4.6%), diarrea crónica (3.5%) y Sarcoma de Kaposi (1.4%).

Por otro lado Pang et al. 2018 (57) identificaron en un estudio retrospectivo con 954 personas viviendo con VIH en China (90% hombres y edad promedio de 34 años) que el 25.8% de los participantes tuvo neumonía bacteriana, el 18.3% infección por cándida, 11.9% neumonía por Pneumocystis, 11.5% tuberculosis pulmonar, 9.3% diarrea, 7.3% infección por criptococo, 4.9% citomegalovirus, 4,6% toxoplasmosis y 4% hepatitis C. Hubo 259 casos de infecciones oportunistas observadas en 125 personas sin TAR y 1344 casos en 829 personas con TAR. La prevalencia de tuberculosis pulmonar, neumonía por pneumocystis, citomegalovirus y hepatitis C fue menor en personas con TAR, pero la neumonía bacteriana y la diarrea fueron más altas en personas con TAR. No hubo diferencias en las otras infecciones.

Así mismo, Ghiasvand et al.(11) en su revisión sistemática de determinantes de impacto para las personas que viven con VIH, encontró las comorbilidades entre las personas que viven con VIH que se asocian de forma negativa con la calidad de vida, estos factores incluyen infecciones como tuberculosis, hepatitis B y hepatitis C.

En el contexto colombiano, Lopera y Lemos 2019 (58) evaluaron los factores asociados a la presencia de infecciones oportunistas en un estudio transversal analítico, en el que revisaron los registros de 37.325 personas que vivían con VIH (73% hombres, edad

promedio de 40 años) de la Cuenta de Alto Costo en Colombia. Del total de los registros 6.662 (17.9%) presentaban infecciones oportunistas y 9.248 las habían padecido previamente, en tanto que 2.054 (5.5%) habían padecido más de una. De los 6.662 personas con infecciones oportunistas reportadas, el 69.2% presentó un solo tipo de infección, el 22.0% dos tipos y el 8.8% tres o más. Las infecciones oportunistas más prevalentes fueron en orden la tuberculosis, candidiasis y toxoplasmosis cerebral, cada una con una prevalencia mayor de 3.6%. La prevalencia de infecciones oportunistas en hombres fue de 19.4% (IC95% 18.9; 19.9) y en las mujeres fue de 13.6% (IC95% 13.6; 14.3).

El estudio también refiere que, la frecuencia de las infecciones oportunistas fue significativamente mayor entre aquellos con diagnóstico de VIH hace más de 10 años, así como entre quienes registraban valores de carga viral al inicio del tratamiento antirretroviral mayores de 1000 copias. De los pacientes con infecciones oportunistas que recibían tratamiento antirretroviral, el 16,7% (3.056) lo había recibido completo durante los 12 meses del año, en tanto que los pacientes que no completaban el tratamiento tenían un 65% de riesgo adicional de presentar infecciones oportunistas en comparación con quienes recibieron el tratamiento completo (OR 1.65, IC95% 1.55; 1.76). El 61.8% de los pacientes cambió el esquema de tratamiento por decisión clínica y, de estos, el 15.8% presentó infecciones oportunistas. El 38.2% de los pacientes aceptó voluntariamente cambios en el esquema terapéutico y, de estos, el 25.4% presentó infecciones oportunistas. Las personas que cambiaron el esquema de manera voluntaria presentaron un 81% de riesgo adicional en comparación con quienes lo hicieron por decisión clínica (OR1.81, IC95% 1.71; 1.91) (58).

Otras infecciones oportunistas prevalentes en el territorio colombiano incluyen:

**Toxoplasmosis:** Es una patología causada por el *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular obligado de distribución universal. Es considerada la principal causa de infecciones en el sistema nervioso central en los pacientes comprometidos en su sistema inmune como es el caso de los adultos con VIH con CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>. La prevalencia en la población general en Colombia fue estimada del 47%, aumenta con la edad y varía según las regiones. La región con la prevalencia más alta fue la Costa Atlántica con 63%, mientras que la región andina fue del 36% (59).

**Pneumocystosis:** *Pneumocystis* por otro lado, es un patógeno común sobre todo en personas con el sistema inmune comprometido, que origina en su mayoría cuadros neumónicos en ocasiones mortales (60). La incidencia de esta patología ha disminuido en los últimos años debido a la introducción del trimetoprim sulfametoxazol como agente profiláctico. Su incidencia suele variar según la ubicación geográfica y los métodos de diagnósticos que se utilizan para su detección; en Colombia fue reportada una incidencia en 21.2% de los lavados bronco-alveolares de pacientes con SIDA y síntomas pulmonares. Aproximadamente el 90% de los casos de la enfermedad ocurre en pacientes con CD4 menor de 200 células / mm<sup>3</sup>, y la mayoría de estos casos en aquellos que no saben de su infección por VIH o no están recibiendo atención, así como en aquellos con inmunosupresión severa (CD4 menor de 100 células / mm<sup>3</sup>) (61).

**Criptococosis:** Es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con diagnóstico de VIH en Colombia, este microorganismo se encuentra en un 9.7% de la población. Los pacientes con fase SIDA típicamente se ven afectados por *C. neoformans* serotipo A, por razones desconocidas, *C. Gattii* rara vez causa infección. La infección puede dar lugar a la colonización asintomática de las vías respiratorias, pero también puede conducir a meningitis o enfermedad diseminada, especialmente en personas inmunodeficientes. Según datos registrados en la encuesta nacional sobre la Criptococosis en Colombia, la incidencia en la población general se mantuvo en 2.4 casos por millón de habitantes al año 2010, y en la población que vive con VIH fue casi mil veces mayor con 3.0 a 3.3 casos por mil personas (62,63).

**Cryptosporidium:** Aunque en Colombia son pocos los casos por este microorganismo, resultó ser una causa frecuente de diarrea en los pacientes con VIH sobre todo en fase SIDA. por medio de un estudio realizado en la ciudad de Medellín, se pudo establecer una prevalencia de la enfermedad de 2.6%, sin embargo, en otras ciudades se alcanzan prevalencias mayores, como en el caso de Bogotá en la que se reporta una prevalencia de 10.4% (64,65).

**Histoplasmosis:** Es una infección común en personas que viven con VIH y es endémica en Colombia. La presentación clínica depende en parte de la concentración de partículas infecciosas en el inóculo, así como del estado del sistema inmunológico del huésped en el momento de la infección. En las personas que viven con el VIH / SIDA, la micosis a menudo produce una forma clínica grave de enfermedad llamada enfermedad diseminada progresiva, que tiene una alta mortalidad especialmente si no se inicia tratamiento de manera oportuna (66). Según la encuesta nacional de Histoplasmosis realizada durante los años 1992-2008, la distribución porcentual de histoplasmosis por departamento en el país fue: Antioquia reportó 59.2%, Valle 15.6%, Bogotá 12.2%, Norte de Santander 3%, Calda 2.5%, Meta 1.6%, Santander 1.4% y otros 4.4% (67).

Este apartado presenta la evidencia y recomendaciones relacionadas con los agentes profilácticos para evitar la aparición de infecciones oportunistas en adultos y adolescentes que viven con VIH.

#### 8.4.2. Recomendaciones

##### **Recomendación 42**

Se sugiere que en personas que viven con VIH se inicie profilaxis para criptococo basado en fluconazol, o con itraconazol (en el caso de contraindicación al fluconazol) cuando se tenga un recuento de CD4 inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>, hasta tener el reporte de antígeno para criptococo en suero, si el resultado es negativo se deberá suspender la profilaxis. (ver tabla de dosis).

**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Certeza de la evidencia:** Baja

**Justificación:**

La criptococosis en personas que viven con VIH tiene una tasa de incidencia de 3 a 3.3 casos por mil personas año; considerándose una de las infecciones oportunistas más frecuente en este grupo. La evidencia soporta el beneficio del uso de antifúngicos como profilaxis para prevenir la infección en personas con VIH y CD4 bajo, encontrando un buen perfil de efectividad para el fluconazol y el itraconazol con los que se logra reducir la incidencia de criptococosis en alrededor del 70%. Por otro lado, el perfil de seguridad de acuerdo a la evidencia consultada no mostró eventos adversos importantes en el uso de esta terapia y por lo tanto un riesgo mínimo.

Se puede obtener un mejor balance riesgo beneficio cuando el riesgo basal del paciente para desarrollar criptococosis es elevado como en los casos de inmunosupresión, por lo que la evaluación con niveles de CD4 es fundamental para definir el inicio de la terapia.

Respecto a la factibilidad del uso de estas intervenciones, fluconazol es una alternativa disponible en el país y de bajo costo por lo que fue considerada como opción inicial para profilaxis, aunque también itraconazol se encuentra disponible, al momento de la generación de esta recomendación no cuenta con financiación con cargo a la UPC, y requiere de prescripción a través de MIPRES, lo que puede significar una barrera de acceso de acuerdo a los miembros del panel.

De acuerdo a las consideraciones anteriores, se reconoce la necesidad de iniciar profilaxis en personas que viven con VIH que tengan recuento de CD4 bajo con lo que se alcanzarían beneficios de prevención de la criptococosis y mortalidad asociada a criptococosis, los cuales superan en gran manera los riesgos de eventos adversos. Considerando el impacto en la reducción de eventos potencialmente catastróficos que el uso de la profilaxis indicada producirá en la población objetivo, el panel acuerda esta recomendación fuerte a favor.

Consideraciones especiales: El panel recalca a quienes se encargan de la atención de personas con VIH sobre la necesidad de descartar la criptococosis meníngea siempre que el antígeno para criptococo se encuentre positivo.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante
Costo-efectividad	Probablemente favorece la intervención

Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 43:**

Se recomienda que en personas que viven con VIH con prueba de tuberculina positiva o IGRA positivo o que tengan contacto cercano con una persona con tuberculosis, se realice profilaxis según disponibilidad de medicamentos con alguna de las siguientes alternativas: rifapentina más isoniazida por 1 mes, rifapentina más Isoniazida por 3 meses o Isoniazida por 6 meses (ver tabla con dosis) \*.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** Moderada

**Justificación:**

Se calcula que 10.4 millones de personas enferman de tuberculosis pulmonar en el mundo, más de 2.000 millones de personas tiene tuberculosis latente y 1.2 millones (12%) de nuevos casos corresponden a coinfección tuberculosis/ VIH quienes tienen 20 a 30 veces más probabilidad de desarrollar tuberculosis pulmonar activa. La incidencia en pacientes coinfectados tuberculosis/VIH es un 40% más que en la población general (68).

La evidencia confirma los beneficios de utilizar esquemas de manejo profiláctico ya sea como monoterapia o como terapia combinada en cuanto a la incidencia de tuberculosis activa. El régimen de 1 o 3 meses de isoniazida con rifapentina e isoniazida en monoterapia son efectivos en evitar la aparición de tuberculosis activa, sin embargo, en cuanto al perfil de seguridad se encontró una menor incidencia de eventos adversos grado 2 y 4 o hepatotoxicidad con la monoterapia. Es importante tener en cuenta que el esquema de un mes de isoniazida y rifapentina, fue estudiado en personas con recuento de CD4 mayor de 250 células/mm<sup>3</sup>.

El uso de la profilaxis es indispensable para la prevención de una patología oportunista con alta prevalencia en la población que vive con VIH. El inicio de esta terapia debe ser guiado siempre por criterios definitorios como la prueba de tuberculina o IGRA, sustentado en que los pacientes con estas pruebas positivas tienen más beneficios en el uso de la profilaxis en aquellos que no la tienen. El panel consideró que se debe promover el uso del IGRA, sobre todo para personas con recuento de CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>. Ambas pruebas se encuentran disponibles en el sistema de salud colombiano.

Las intervenciones acogidas en esta recomendación se encuentran disponibles en el sistema de salud colombiano, la isoniazida se encuentra financiada con cargo a la UPC y la isonizada/rifapentina es suministrada por el Ministerio de Salud y Protección Social para la población priorizada.

De acuerdo a la evidencia sobre beneficios que superan los riesgos del uso de profilaxis con las intervenciones recomendadas, así como la factibilidad y aceptabilidad de las mismas, el panel considera esta recomendación fuerte a favor.

**Consideraciones adicionales:** El panel considera que no se debe utilizar la rifampicina por el posible riesgo de interacciones con los medicamentos antirretrovirales y selección de resistencia.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Sí.

#### Recomendación 44

Se recomienda que en personas viviendo con VIH con inmunodeficiencia avanzada\* y que tengan IgG-Toxoplasma positiva, se realice profilaxis para toxoplasmosis con trimetoprim sulfametoxazol o de manera opcional dapsona con pirimetamina y ácido fólico (ver tabla con dosis).

\* Inmunodeficiencia avanzada: recuento de células CD4 menor de 200 células/ mm<sup>3</sup> o menos de 14% o presencia de cualquier enfermedad indicadora SIDA independientemente del conteo de células CD4.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** baja

**Observaciones:**

Criterios de suspensión: recuento de CD4 mayor a 200 células/mL en dos conteos, o en aquellas pacientes en tratamiento antirretroviral que presentan una recuperación inmunológica lenta puede suspenderse la profilaxis cuando tengan carga viral indetectable (2 cargas virales indetectables en un lapso de 6 meses) si el conteo de CD4 está entre 100 y 200 células/mL.

En pacientes con hipersensibilidad a trimetoprim sulfametoxazol se debe realizar desensibilización.

**Justificación:**

La toxoplasmosis es considerada la principal causa de infecciones en el sistema nervioso central en los pacientes inmunocomprometidos. Como intervenciones profilácticas se ha demostrado la efectividad y seguridad para el uso de trimetoprim sulfametoxazol en la prevención del desarrollo de encefalitis por toxoplasma (ET) en comparación con la pirimetamina; para esta última también hay evidencia de efectividad en la prevención de ET cuando se usa combinada con dapsona, sin embargo, de acuerdo al perfil de seguridad, el trimetoprim sulfametoxazol presenta una menor incidencia de eventos adversos y mejor perfil de tolerabilidad que la dapsona, por lo que el panel consideró su uso como primera opción. En los casos en los que no sea posible la administración de trimetoprim sulfametoxazol, la combinación de pirimetamina más dapsona es una opción recomendada. En los casos en los que se indique la opción con pirimetamina más dapsona, deberá vigilarse la intolerancia a la dapsona. Al ser la pirimetamida antagonista del ácido fólico se sugiere el uso complementario de ácido folínico.

Los medicamentos cubiertos por esta recomendación cuentan con factibilidad para su implementación puesto que se encuentran disponibles en el país y cubiertos con cargo a la UPC, otra característica como la alta prevalencia de toxoplasmosis en Colombia sumada a la evidencia de beneficios dado por la prevención de eventos de ET con la reducción secundaria del riesgo de presentación de complicaciones y eventos potencialmente catastróficos, con riesgos aceptables para el panel en términos de alcanzar el beneficio descrito, se acuerda esta recomendación como fuerte a favor.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios

Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 45:**

No se recomienda usar profilaxis para el complejo mycobacterium avium (MAC) excepto en aquellas personas que por criterio clínico no se les pueda iniciar la TAR en un lapso de 4 semanas y que tengan recuento de CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup>.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte en contra

**Certeza de la evidencia:** baja

**Justificación:**

Existe evidencia de efectividad del uso de macrólidos (azitromicina, claritromicina) para la prevención de la enfermedad producida por MAC. No obstante, este beneficio se disuelve cuando los pacientes reciben tratamiento con TAR y se recupera la función inmunológica, como se evidencia a partir de estudios observacionales recientes en los que no se observan diferencias en la presentación de enfermedad producida por MAC en los participantes con VIH los cuales se someten a una terapia profiláctica, en la era de los nuevos y más efectivos antirretrovirales.

En personas con VIH y uso de TAR, la exposición a terapias antibióticas como profilaxis que pueden aumentar el riesgo de interacciones con TAR, suspensión de los medicamentos e incluso provocar eventos adversos, no es considerada una opción para el panel dado que los riesgos pueden ser mayores a los beneficios. Sin embargo, un caso especial se rescata del análisis de escenarios relacionado con aquellas personas en los que por indicaciones medicas no sea posible iniciar la TAR y adicionalmente, presenten un alto grado de compromiso inmunológico dado por bajo conteo de CD4 de menos de 50 células/mm<sup>3</sup>, en los que es probable que los beneficios de utilizar profilaxis con macrolidos supere los riesgos de su uso por lo que se consideró una excepción de esta recomendación.

La disponibilidad de los antirretrovirales representa un gran beneficio a las personas que viven con VIH al mejorar la función inmunológica, este desenlace impacta en la prevención de las infecciones oportunistas. Dado que en pacientes con uso de TAR y función inmunológica preservada el uso de profilaxis con macrólidos no muestra beneficios adicionales al del mantenimiento de la TAR, el panel acuerda recomendar fuerte en contra el uso de profilaxis en esta población y proteger a las personas que viven con VIH de la exposición a medicamentos innecesarios.



En el subgrupo en el que se estimó un riesgo basal mayor para desarrollo de enfermedades producidas por MAC, el panel declaró una excepción a la recomendación, por considerar que los beneficios del uso de profilaxis con macrólidos en este subgrupo superan los riesgos.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece al comparador.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

#### **Recomendación 46:**

Se recomienda iniciar la profilaxis primaria para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim sulfametoxazol\* y de manera opcional con dapsona\* a toda persona que vive con VIH, incluyendo embarazadas, con o sin tratamiento antirretroviral y que tenga cualquiera de los siguientes criterios:

- Recuento de CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>.
- Candidiasis orofaríngea.
- Porcentaje de CD4 menor del 14%
- Cualquier enfermedad definitiva de SIDA.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** baja

Observaciones: \* Ver tabla con dosis.

Dapsona está recomendado como medicamento opcional en casos que no se puede emplear trimetoprim sulfametoxazol. En pacientes con hipersensibilidad a trimetoprim sulfametoxazol se debe realizar desensibilización.

**Justificación:**

La evidencia describe diferentes opciones efectivas como profilaxis para evitar eventos de neumonía por *Pneumocystis*, entre ellas trimetoprim sulfametoxazol y dapsona, con algunos eventos adversos hepáticos, relacionados sobre todo con el uso de trimetoprim, sin embargo, esto se pueden reducir en regímenes de uso intercalado tres veces por semana comparado con darlo a diario.

En el país el acceso a estos medicamentos es factible ya que se encuentran cubiertos por el sistema de salud con cargo de la UPC. Esto hace que la oferta de la profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se pueda hacer de forma oportuna en las personas que cumplan con los criterios, sin que redunde en gastos económicos por parte de estas. La profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* contribuye favorablemente a la disminución de esta infección y a las consecuencias que pueden ser potencialmente catastróficas en las personas inmunosuprimidas. El panel concuerda en que, dada la oferta de la profilaxis y la efectividad demostrada a partir de la evidencia, es factible el uso de las dos alternativas propuestas en la recomendación y es aceptada por los diferentes grupos de interés. Por estas razones se considera la recomendación como fuerte a favor.

**Consideraciones adicionales:**

- Los criterios de suspensión de la profilaxis son: personas adherentes a la terapia antirretroviral que además tengan:
  - a) Recuento de células CD4 mayor a 200 células/mm<sup>3</sup> o
  - b) En aquellas personas que esten en tratamiento antirretroviral, evolucionen con recuperación inmunológica lenta, tengan conteo de células CD4 entre 100 células/mm<sup>3</sup> y 200 células/mm<sup>3</sup> y se documenten 2 cargas virales indetectables (obtenidas en un lapso de seis meses (minimo minimo 90 días y maximo 180 días)).

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 47:**

Se recomienda el uso Itraconazol 200 mg/día en solución oral como profilaxis primaria para histoplasmosis en personas que viven con VIH que están en alto riesgo debido a exposición ocupacional\* o residentes en áreas hiperendémicas y con recuento de CD4 menor de 150 células/mm<sup>3</sup>.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** baja

Observaciones: \*Actividades relacionadas con la remoción de tierra, demolición o espeleología.

**Justificación:**

Existe baja certeza en la evidencia que indica que probablemente hay un efecto favorable entre la profilaxis con itraconazol y la reducción en los casos de histoplasmosis, pero se describe una mayor protección frente a otras infecciones fúngicas en general cuando se utiliza este medicamento, con eventos adversos mínimos. Adicionalmente, el medicamento hace parte de las tecnologías ofertadas por el sistema de salud, de modo que no se debe incurrir en gastos adicionales para las personas que viven con VIH y requieren esta profilaxis.

Se debe tener en cuenta que existen en Colombia regiones en donde hay mayor incidencia de la infección, por lo que se debe incrementar la sospecha de la misma según el contexto geográfico y ofrecer profilaxis para histoplasmosis. Esto favorece la equidad en el acceso a esta tecnología y en la prevención de histoplasmosis en aquellos que presentan mayor riesgo. Por las anteriores razones, se considera que la recomendación es fuerte a favor.

**Consideraciones adicionales:**

- Los criterios de suspensión establecidos por los profesionales clínicos son: recuento de células CD4 mayor de 150 células/mm<sup>3</sup> y carga viral indetectable por 6 meses.
- Se sugiere la profilaxis para histoplasmosis con itraconazol según regiones geográficas con mayor prevalencia de la infección: Antioquia, Valle, Cundinamarca (Bogotá). Otras zonas geográficas con menor prevalencia que el anterior grupo son: Norte de Santander, Caldas, Meta y Santander.
- El panel considera que en personas o regiones donde sea necesario el uso de fluconazol para profilaxis de criptococosis y en quienes adicionalmente sea necesario tratamiento con itraconazol para histoplasmosis, se use solamente itraconazol, con lo cual se abarcarían las opciones terapéuticas para las dos infecciones. El panel sugiere priorizar las acciones que permitan una rápida implementación de la recomendación con las aseguradoras, puesto que se prevén algunas barreras o limitaciones de acceso al medicamento, dadas por posibles problemas de aprobación

o dispensación del medicamento por la tramitología que implica realizar el MIPRES para su dispensación	
<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 48:**

No se recomienda usar profilaxis primaria para candidiasis en personas que viven con VIH.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte en contra

**Certeza de la evidencia:** baja

**Justificación:**

La evidencia detalla mayor efectividad con el uso del fluconazol o itraconazol cuando se compara con placebo para la profilaxis de candidiasis en personas que viven con VIH y tiene un conteo de células CD4 menor a 200 células/mm<sup>3</sup> o 300 células/mm<sup>3</sup>. Sin embargo, el beneficio neto para las personas debe entenderse considerando que la administración de estos medicamentos puede relacionarse con resistencia a la Cándida, dificultando el manejo terapéutico y los costos en los casos de presentarse infección por hongos resistentes.

La recomendación busca reducir la incidencia de casos de candidiasis resistente a los antifúngicos, favoreciendo la efectividad que tiene el tratamiento de primera línea de esta infección. El panel concuerda con que es factible la implementación de la recomendación por tratarse de una medida que busca reducir el número total de casos de infección por

cándida resistente. No se evidenció variabilidad en los valores y las preferencias del grupo de discusión con esta recomendación y no se encontraron estudios de costo efectividad para el uso de profilaxis para candidiasis.

Dado que el uso de profilaxis en cándida puede significar mayores riesgos a nivel colectivo y de salud pública, frente a los posibles beneficios, el panel consideró el uso de profilaxis para cándida como fuerte en contra y no recomienda esta intervención.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

#### **Recomendación 49:**

No se recomienda realizar profilaxis primaria para citomegalovirus en personas viviendo con VIH

**Fuerza de la recomendación:** fuerte en contra

**Certeza de la evidencia:** baja

#### **Justificación:**

El citomegalovirus (CMV) es responsable de la infección viral oportunista más común en personas con síndrome del virus de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La enfermedad clínica debida al CMV se ha reconocido hasta en un 40% de las personas con enfermedad por VIH avanzada. La presentación más común es la retinitis, aunque también se notifican con frecuencia colitis, esofagitis, neumonitis y trastornos neurológicos (69).

La evidencia encontrada soporta la recomendación de no brindar la profilaxis primaria para citomegalovirus en personas que viven con VIH ya que no hay evidencia de un verdadero beneficio frente a la prevención de retinitis o enfermedad intestinal. De acuerdo a esto, el panel recomienda no exponer a medicamentos profilácticos a estos pacientes

si no se alcanzan resultados clínicamente relevantes. Esta recomendación es aceptada por todos los miembros del panel, en consecuencia, se acuerda fuerte en contra del uso de profilaxis primaria para citomegalovirus en personas que viven con VIH.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Tabla 5. Tabla de indicaciones y esquemas de medicamentos para profilaxis en población adulta que viven con VIH/SIDA para prevención de enfermedades oportunistas.**

Infección oportunista	Indicación	Esquema	Alternativa
Tuberculosis	En personas con prueba de tuberculina positiva, IGRA positivo, contacto cercano.	<p>Según disponibilidad y criterio clínico alguno de los siguientes dos esquemas:</p> <p>1- Isoniazida administrada diariamente por 6 meses. Dosis 5 mg Kg/día, dosis máxima diaria 300 mg. *Adicionar Piridoxina 50 mg/día.</p> <p>2- Rifapentina más Isoniazida administrada semanalmente bajo supervisión por 3 meses a las siguientes dosis:</p> <p>-Isoniazida: (Tab 100 o 300 mg)</p> <p>De 12 años o más: 15mg /kg/día con dosis máxima de</p>	<p>Esquema alternativo (solo para pacientes con CD4 mayor de 250 células/mm<sup>3</sup>): rifapentina + isoniazida administrado diariamente por UN (1) mes a las siguientes dosis:</p> <p>-Rifapentina:</p> <p>30 a 34.9 kg: 300 mg 35 a 44.9 kg: 450 mg 45 kg o más: 600 mg</p> <p>-Isoniazida: (Tab 300 o 100 mg)</p> <p>De 12 años o más : 300 mg</p> <p>*Adicionar piridoxina 50 mg/día</p>

		900 mg/día  -Rifapentina (Tab 150 mg): 10.0-14.0 kg = 300 mg 14.1-25.0 kg = 450 mg 25.1-32.0 kg = 600 mg 32.1-50.0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg (dosis máxima/día)	
Criptococosis	Recuento de CD4 inferior a 200 células/mm <sup>3</sup>	Fluconazol 200 mg tres veces por semana.	Itraconazol 200 mg al día por contraindicación de fluconazol
Toxoplasmosis	IgG positiva con recuento inferior a 200 c/mL CD4 o con sospecha clínica de inmunodeficiencia avanzada o con enfermedad indicadora de SIDA. .	trimetoprim 160 mg / sulfametoxazol 800 mg; una tableta dos veces a la semana., 2 días por semana 160/800 mg/día	TMP/SMX 160/800 mg tres veces por semana. Dapsona 50 mg diario + (Pirimetamina 50 mg+ Ácido fólico 25 mg) VO semanal (BI), o, (Dapsona 200 mg +Pirimetamina 75 mg +Ácido fólico 25 mg) VO semanal (BI).  Nota (aplica para todas las profilaxis que incluyen TMP-SMX): Para todos los casos en donde hay hipersensibilidad (alergia) a TMP SMX se sugiere hacer desensibilización a este medicamento.
Complejo Mycobacterium Avium (MAC)	No se recomienda excepto en: Personas con CD4 de menos de 50 células/ mm <sup>3</sup> con carga viral detectable (>200 copias/mL) o que no vayan a iniciar TAR en las próximas 4 semanas, hasta CD4 >100 por más de tres meses.	En personas con la indicación según la recomendación: Azitromicina: 1200 mg una vez a la semana	En personas con la indicación según la recomendación: Clarithromicina - 500 mg dos veces al día
Pneumocystosis	Se recomienda como criterios para iniciar la profilaxis primaria para PCP a toda persona infectada con VIH incluyendo embarazadas, con o sin tratamiento antirretroviral y una de las siguientes:  - Recuento de CD4 menor de 200 células / mm <sup>3</sup> (AI). - Candidiasis orofaríngea. - Linfocitos T CD4 con porcentaje menor de 14%- - Antecedente de	TMP/SMX,1 tableta 160/800 mg VO diaria (AI), o, TMP/SMX, 1 tableta 80/400 mg VO diaria (AI).  Se recomienda como criterios para suspender la profilaxis primaria de la PCP el aumento de recuento de CD4 a 200 o más células/mm <sup>3</sup> durante al menos 3 meses en respuesta a la terapia antirretroviral (AI) o Recuento de CD4 entre 100	* TMP-SMX 1 tableta 160/800 MG tres veces a la semana (BI) o - Dapsona 100 mg VO diarios o 50 mg cada 12 horas

	enfermedad definitiva de SIDA no clasificada	a 200 células/ mm <sup>3</sup> + carga viral indetectable durante al menos 3 meses en respuesta a la terapia antirretroviral.	
Candidiasis	No se recomienda profilaxis para candidiasis		
CMV	No se recomienda profilaxis para CMV		
Histoplasmosis	CD4 menor de 150 células/ mm <sup>3</sup> y en alto riesgo debido a exposición ocupacional o residencia en una comunidad con una tasa hiperendémica de histoplasmosis (> 10 casos / 100 pacientes-año)	Itraconazol 200 mg/día VO en solución oral	

Fuente: Propia basados en (70,71,80–85,72–79).

### 8.4.3. Identificación de la evidencia

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el Anexo 7. Dimensión Seguimiento y retención. Para responder a esta categoría se incluyeron 3 revisiones sistemáticas (70,73,74) 13 estudios primarios: 11 ECA (71,72,78–85) y 2 estudios de cohortes (75,76) que respondieron al dominio de efectividad y seguridad y 2 estudios (58,86) documentos normativos, análisis cualitativos de grupos expertos y análisis de bases de datos administrativas nacionales que contextualizaron la evidencia para la generación de las recomendaciones.

### 8.4.4. Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad

#### 8.4.4.1. *Criptococosis*

Una revisión sistemática realizada por Awotiwon et al. 2018 (70) de bajo riesgo de sesgo, evaluó la efectividad y seguridad de los antimicóticos para la prevención primaria de la enfermedad criptocócica en adultos y niños viviendo con VIH. La revisión incluyó 9 ensayos controlados aleatorizados que involucraron 5426 adultos y niños, del total de estudios 7 incluyeron adultos y adolescentes mayores de 13 años, un ensayo incluyó adolescentes desde los 15 años y uno niños mayores de cinco años. Todos los participantes tenían recuentos bajos de CD4 (menores de 350 células/mm<sup>3</sup>) y no había antecedentes o diagnóstico de infección criptocócica al ingreso al estudio. Las intervenciones evaluadas fueron cualquier fármaco antimicótico tomado como profilaxis primaria (6 ensayos administraron fluconazol, 3 ensayos administraron itraconazol) comparado con placebo o atención estándar.

Los resultados de esta revisión mostraron que la profilaxis antimicótica en general no es diferente a placebo o atención estándar para mortalidad por todas las causas (RR 1.07,



IC95% 0.80; 1.43; certeza en la evidencia baja). Sin embargo, es efectiva al evitar la infección criptocócica (RR 0.29, IC95% 0.17; 0.49; certeza en la evidencia moderada) y probablemente reduce las muertes debido a la enfermedad criptocócica (RR 0.29, IC95% 0.11; 0.72; certeza moderada). Frente a su perfil de seguridad, la profilaxis antimicótica fue bien tolerada y no se encontraron diferencias en el riesgo de tener cualquier evento adverso (RR 1.07, IC 95% 0.88; 1.30; certeza en la evidencia baja) o un evento adverso grave (RR 1.08, IC 95% 0.83; 1.41; certeza en la evidencia baja) en comparación con placebo o atención estándar (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.1.1 Awotiwon 2018).

En cuanto al tipo de intervención específico, cuando se comparó fluconazol e itraconazol frente al cuidado estándar, se encontró efectividad al evitar la incidencia de infección criptocócica (RR 0.32, IC95% 0.16; 0.62 y RR 0.12, IC95% 0.03; 0.52 respectivamente; certeza de la evidencia baja), por lo que, el uso de cualquier antimicótico entre fluconazol e itraconazol, se configuran como estrategias efectivas y seguras en la prevención de enfermedad criptocócica.

#### 8.4.4.2. Tuberculosis

##### *Isoniazida con rifapentina 3 meses vs isoniazida 6 a 9 meses*

Una RSL desarrollada por Hamada et al. 2018 (71), de bajo riesgo de sesgo, cuyo objetivo fue comparar los efectos de un régimen 3HP (3 meses de rifapentina más isoniazida) vs monoterapia diaria de isoniazida de 6 a 9 meses, para el tratamiento de la tuberculosis latente, incluyó cuatro estudios (dos en población adulta con VIH), de los cuales uno era un ensayo clínico abierto de cuatro brazos que comparaba 3HP contra tres comparadores: a) 3 meses de isoniazida más rifampicina, b) 6 meses de isoniazida y c) isoniazida en terapia continua por la duración del estudio ( $\leq 6$  años). El otro estudio, un ensayo clínico abierto comparó un régimen 3HP vs 9 meses de isoniazida. Los desenlaces evaluados fueron desarrollo de tuberculosis activa, mortalidad por todas las causas, hepatotoxicidad o cualquier evento adverso grado 3 o 4. Todos los participantes al ingreso tuvieron prueba de tuberculina positiva ( $>5\text{mm}$ ) o un contacto cercano con tuberculosis.

En la medida combinada del efecto de los 2 estudios incluidos (1054 participantes), se encontró que no hubo diferencias entre la profilaxis combinada de rifapentina más isoniazida por 3 meses y la profilaxis con isoniazida por 6 o 9 meses, en cuanto a la incidencia de tuberculosis activa (RR 0.73, IC95% 0.23; 2.30; certeza en la evidencia moderada), ni en mortalidad por todas las causas (RR 0.75, IC95% 0.44; 1.27; certeza en la evidencia moderada). Sin embargo, para los desenlaces de seguridad como eventos adversos grado 2 y 4 y hepatotoxicidad, la profilaxis con rifapentina más isoniazida por 3 meses tuvo mejor perfil de seguridad (RR 0.68, IC95% 0.43; 0.92; certeza en la evidencia moderada y RR 0.26 IC95% 0.12 a 0.55 certeza en la evidencia alta) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.2.1 Hamada 2018), por lo que se puede concluir que ambos regímenes son efectivos para ser usados como medicamentos para prevenir el desarrollo de tuberculosis, en personas con riesgo.

##### *Isoniazida con rifapentina 1 mes vs isoniazida 9 meses*

Swindells et al. 2019 (72) realizaron un ECA de no inferioridad, abierto, aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad del régimen de rifapentina más isoniazida por 1 mes vs isoniazida en monoterapia por 9 meses en personas viviendo con VIH, que residían en áreas de alta prevalencia de tuberculosis o que tuvieron evidencia de infección latente por tuberculosis (prueba de tuberculina mayor o igual a 5 mm o un ensayo de liberación de interferón gamma positivo (IGRA) en cualquier momento antes de la entrada al estudio). El ECA incluyó 3000 pacientes (14 de ellos nunca recibieron la dosis inicial). El 50% de los participantes estaban recibiendo TAR al ingresar y el 77% de estos pacientes tenían una carga viral indetectable (ARN VIH menor de 40 copias/mL), la mediana del recuento de CD4 + fue de 470 células/mm<sup>3</sup> (RIC 346; 635).

El desenlace primario evaluado fue el primer diagnóstico de tuberculosis activa, otros desenlaces incluyeron muerte por cualquier causa y muerte de causa desconocida o por causas no relacionadas con la tuberculosis y como desenlace secundario se verificaron seguridad y perfil de efectos adversos. La hipótesis de no inferioridad se estableció como: el límite superior del intervalo de confianza del estimador para la terapia acortada combinada no es inferior de 1.25.

El desarrollo de tuberculosis activa, en un seguimiento de 36 meses, ocurrió en 32 de 1488 pacientes (2%) en el grupo de 1 mes y en 33 de 1498 (2%) en el grupo de 9 meses, con tasas de incidencia de 0.65 y 0.67 por 100 personas/año, respectivamente, para una diferencia entre grupos de -0.02 por 100 personas/año IC95% -0.35; 0.30) certeza de la evidencia moderada. Hubo 3 muertes por causas desconocidas en el grupo de 1 mes y 7 en el grupo de 9 meses. Se notificó un total de 6 muertes relacionadas con la tuberculosis (3 en cada grupo, incluida una muerte atribuida al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune de la tuberculosis) y en cuanto al desenlace de tamizaje de conteo de CD4 menor de 250 células/mm<sup>3</sup>. hubo una diferencia de tasas de 0.66 (IC95% -0.75; 2.06) certeza de la evidencia moderada (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.2.2 Swindells 2019).

Dado que el límite superior estuvo por debajo de 1.25, para este caso fue de 0.30, se concluyó que la terapia de 1 mes con rifapentina más isoniazida no fue inferior a la terapia de 9 meses con isoniazida en prevenir tuberculosis en personas con VIH con alto riesgo y es una opción viable como terapia profiláctica.

#### *8.4.4.3. Toxoplasmosis*

Una revisión sistemática (sin meta análisis) realizada por Rajapakse et al. 2017 (73), con riesgo de sesgo poco claro, tuvo por objetivo describir las modalidades de profilaxis de la toxoplasmosis en personas que viven con VIH. La revisión incluyó 29 estudios, 13 de estos con personas viviendo con VIH (9 ECA y 4 estudios observacionales), cuyo resultado principal fue evaluar el desarrollo de encefalitis por toxoplasma (ET).

Dentro de la revisión se incluyó un ensayo clínico aleatorizado (87) que evaluó como intervención la dapsona y la pirimetamina comparado con pentamidina, cuyo objetivo fue valorar la combinación de pirimetamina y dapsona para la prevención primaria de la toxoplasmosis. En este se incluyeron 362 participantes y su principal desenlace de

efectividad fue el desarrollo de la ET y de seguridad, los eventos adversos. El estudio reportó una mayor incidencia de ET en el grupo de pentamidina frente al grupo de dapsona y pirimetamina (RR 2.3; IC95% 1.3; 4.4; certeza de la evidencia moderada), y al evaluarse el perfil de seguridad se encontró un menor perfil de seguridad para la dapsona y pirimetamina específicamente con el evento de alteraciones hematológicas como hemoglobina menor de 9 g/ml (5/176 grupo pentamidina vs 35/173 grupo dapsona y pirimetamina;  $p < 0.001$ ; certeza de la evidencia moderada), por lo que se puede concluir que en el estudio la dapsona y la pirimetamina demostraron ser más efectivos para evitar la ET comparado con la pentamidina pero se evidenció un más bajo perfil de seguridad en el mismo.

Otro estudio de cohorte retrospectiva que fue incluido en esta RSL (88), evaluó un grupo de 155 pacientes con SIDA durante un período de tres años, y tuvo como principal objetivo comparar la baja dosis de trimetopim-sulfametazol (TS) comparado con pentamidina en profilaxis primaria de ET. De estos pacientes, 60 recibieron dosis bajas de TS (trimetoprim 160 mg más sulfametoxazol 800 mg; un comprimido dos veces al día, 2 días a la semana) y 95 pacientes recibieron pentamidina (P) (aerosolizada en 78 pacientes e intravenosa en 17 pacientes). Ninguno de los pacientes del grupo TS desarrolló ET después de un período de seguimiento de 1153 días. Por el contrario, entre los pacientes del grupo pentamidina, 12 de 36 (33%) pacientes seropositivos desarrollaron ET, con una mediana de tiempo hasta TE de 460 días. El recuento de CD4 al inicio de la profilaxis no pareció influir en el riesgo de desarrollar ET; Certeza de la evidencia baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.3.1 Rajapakse 2017).

Se incluyó otro ensayo clínico (89), el cual tuvo en cuenta la participación de 56 personas por un periodo de seguimiento de 697 meses, comparó pirimetamina vs placebo y como uno de los desenlaces se tuvo en cuenta la tasa de muerte que fue mayor para los pacientes que recibieron pirimetamina, en comparación con placebo (RR 2.5, IC95% 1.3; 4,8;  $p 0,006$ , certeza de la evidencia baja). Cuando se evaluó el desenlace de incidencia de TE no se encontraron diferencias que en el desarrollo de TE (RR 1.3, IC95% 0.35 a 5.01;  $p 0.68$ ).

La evidencia sugiere entonces, que el uso de trimetopim-sulfametazol y la pirimetamina con dapsona, probablemente son efectivas en evitar eventos de ET, sin embargo, pueden presentarse eventos graves hematológicos y hepatotóxicos, aunque no muy frecuentes, por otro lado, la pirimetamina sola mostró más riesgos que beneficios, por lo que su uso no debería ser una opción.

#### 8.4.4.4. Complejo *Mycobacterium avium* (MAC)

Una revisión sistemática realizada por el GDG de esta GPC, (que actualiza la revisión de Uthman et al. 2013 (74)), cuyo objetivo fue determinar la efectividad y seguridad de las intervenciones destinadas a prevenir la infección por MAC en adultos y niños con infección por VIH, incluyó 10 estudios de los cuales 7 fueron multicéntricos. Todos los estudios incluyeron pacientes en estadio avanzado de la infección (medido por un recuento bajo de CD4 + que fue variable entre los estudios). Esta revisión se basó en datos de 4972 participantes.

En cuanto a los resultados se encontró que la rifabutina (un estudio; RR 0.48, IC95% 0.35; a 0.67, Certeza en la evidencia moderada), azitromicina (tres estudios; RR 0.37, IC 95% 0.19; 0.74, Certeza en la evidencia baja) y claritromicina (un estudio; RR 0.35, IC95% 0.21; a 0.58 Certeza de la evidencia baja) fueron más efectivos que el placebo para prevenir el desarrollo de la infección por MAC.

Los pacientes tratados con claritromicina (RR 0.60, IC95% 0.41; 0.89, certeza en la evidencia moderada) y azitromicina (RR 0.60, IC95% 0.40; 0.89, certeza de la evidencia baja) tuvieron un 40% menos de probabilidades de desarrollar una infección por MAC que los tratados con rifabutina. No hubo diferencias en el número de muertes informadas entre los tratados con claritromicina (RR 0.98, IC95% 0.83; 1.15 certeza en la evidencia moderada), azitromicina (RR 0.98, IC95% 0.77; 1.24, certeza en la evidencia baja) y rifabutina (RR 0.60, IC95% 0.41; 0.89; Certeza de la evidencia moderada) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.4.1 Uthman 2013) (74).

En la actualización de la RSL, se encontraron 2 estudios, el primero fue una cohorte retrospectiva de Jung et al. 2017(75) con riesgo de sesgo bajo, que comparó el uso de profilaxis (claritromicina o azitromicina) vs no uso de profilaxis, en 157 pacientes con VIH mayores de 18 años, con un recuento de células CD4 menor que 50 células / mm<sup>3</sup> que habían iniciado TAR. La tasa de incidencia de MAC fue de 1.4 / 100 pacientes/año. La incidencia por grupo de profilaxis y grupo sin profilaxis no presentó diferencias (3.4 / 100 paciente/año vs 0.8 / 100 paciente/año, p 0.368), demostrando una escasa efectividad en la prevención de la aparición de este evento, certeza de la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.4.2 Jung 2017).

El segundo estudio realizado por Yangco et al. 2014 (76), fue un estudio de cohorte con riesgo de sesgo bajo, cuyo objetivo era determinar si la profilaxis de MAC es necesaria en pacientes con recuentos de células CD4 menor que 50 células / mm<sup>3</sup>, que no hubiesen sido diagnosticados con MAC y que estuvieran con TAR. Se incluyeron 369 pacientes de los cuales 175 recibieron profilaxis para MAC con azitromicina, claritromicina o rifabutina y 194 que no recibieron profilaxis. En el desenlace de incidencia de infección por MAC, se pudo apreciar que no hubo diferencias entre los grupos evaluados (4 pacientes de 175 dentro del grupo de profilaxis experimentaron infecciones, tasa de incidencia: 0.4 / 100 persona/año y para el grupo de no profilaxis se observaron 7 casos de infección entre los 194 pacientes (tasa de incidencia 0.7 / 100 persona/año (p 0.644)). Sugiriendo que no necesariamente se necesita profilaxis primaria para la prevención de MAC. Certeza de la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.4.2 Yangco 2014).

#### 8.4.4.5. *Pneumocystis*

Cuatro experimentos clínicos (77–80), fueron identificados para responder acerca de la profilaxis para pneumocistosis. El primero, fue desarrollado por El-Sadr et al. 1999 (77), a través de un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta en el cual participaron 2625 personas con VIH, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la tolerabilidad de trimetropim-sulfametazol como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii*. Los sujetos fueron aleatorizados a una dosis diaria o a una dosis tres veces por semana en una proporción de

1:1. El diseño del estudio incluyó una opción de cambio a la dosis tres veces por semana para los pacientes aleatorizados a trimetoprim sulfametoxazol diario que desarrollaron un evento adverso que requirió una reducción de la dosis. En los resultados se reporta que para el desenlace de aparición de enfermedad por pneumocystis se obtuvo un RR de 0.82, (IC95% 0.61; 1.09; certeza de la evidencia baja) no encontrándose diferencias, así como tampoco en el desenlace de mortalidad debido a neumonía por *P. carinii* (RR 0.91, IC 95% 0.81; 1.02, certeza baja). En los desenlaces de seguridad el grupo en profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol diario presentó un mayor número de eventos adversos hepáticos (RR 5.94, IC95% 1.31; 26.90; certeza moderada en la evidencia) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.5.1 El-Sadr 1999).

El segundo estudio, desarrollado por Bozzette et al. 1995 (78) fue un ensayo de etiqueta abierta en el cual participaron 843 personas con VIH y recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>, sin antecedentes de neumonía por *P. carinii* o toxoplasmosis, mujeres no embarazadas o en periodo de lactancia, sin historial de haber recibido profilaxis contra *P. carinii*, en las cuatro semanas posteriores al ingreso del estudio y ninguno estaba recibiendo tratamiento primario activo para una infección o cáncer. Todos los pacientes recibieron zidovudina y se asignaron al azar a trimetoprim-sulfametoxazol, dapsona o pentamidina. Dentro de los resultados para el desenlace de pneumocistosis confirmada en la comparación de dapsona con pentamidina no se encontraron diferencias (RR 1.2, IC95% 0.7; 1.9, certeza baja de la evidencia), para el mismo desenlace entre trimetoprim sulfametoxazol comparado con dapsona tampoco se encontró diferencias (RR 1, IC95% 0.6; 1.6; certeza baja en la evidencia) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.5.2 Bozzette 1995).

El ensayo de etiqueta abierta de Podzamczer et. al 1995 (79) tuvo como objetivo evaluar la eficacia de dos regímenes de medicamentos de forma intermitente para la profilaxis primaria de neumonía por *Pneumocystis carinii* y toxoplasmosis en pacientes que viven con VIH. Incluyó 230 personas con recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>, sin antecedentes de neumonía por *P. carinii* o toxoplasmosis. Todos los participantes se asignaron al azar a trimetoprim-sulfametoxazol dos veces al día (día por medio) o dapsona más pirimetamina dos veces por semana. Luego de una mediana de seguimiento de 430 días (RIC: 30;810), se encontraron diferencias en ambos grupos a favor de trimetoprim-sulfametoxazol. Así, la tasa acumulada de neumonía por *P. carinii* en el grupo de trimetoprim-sulfametoxazol fue reportada en 0% a los 12 y 24 meses y para el grupo que recibió dapsona-pirimetamina se reportó en 4% a los 12 meses y 11% a los 24 meses (Mantel-cox, p 0.014; certeza baja de la evidencia). No se encontraron diferencias entre los grupos para mortalidad (Mantel-cox, p 0.85; certeza de la evidencia baja) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.5.3 Podzamczer 1995).

Finalmente, Hardy et al. 1992 (80), llevaron a cabo un ensayo de etiqueta abierta en el cual participaron 310 personas con VIH quienes recientemente se recuperaron de neumonía por *Pneumocystis*. Todos los pacientes recibieron zidovudina y se asignaron al azar a trimetoprim-sulfametoxazol (800mg-160mg una vez al día) o pentamidina aerosolada (300mg cada 4 semanas). Para el desenlace de pneumocistosis recurrente confirmada se encontraron menos casos en el grupo que recibió trimetoprim-sulfametoxazol comparado

con el grupo que recibió pentamidina (RR 0.39, IC95% 0.22; 0.7; certeza en la evidencia moderada). La mediana de supervivencia en el grupo que recibió trimetoprim-sulfametoxazol fue de 25.8 meses y en el grupo de pentamidina aerosolada fue de 22.8 meses (p 0.32; certeza de la evidencia baja) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.5.4 Hardy 1992).

De acuerdo a esta evidencia se encuentra que el trimetoprim sulfametoxazol y la dapsona son estrategias profilácticas efectivas para evitar eventos de pneumocistosis. No obstante, se debe realizar seguimiento a los usuarios, dados los potenciales eventos adversos de estos medicamentos.

#### *8.4.4.6. Histoplasmosis*

McKinsey et al., 1999 (81), llevaron a cabo un experimento clínico con alto riesgo de sesgo, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del itraconazol en cápsulas de 200 mg al día comparado con placebo para la prevención de histoplasmosis en personas con VIH y conteo de CD4 menor que 150 células/mm<sup>3</sup>, quienes vivían en áreas endémicas para histoplasmosis.

Los investigadores asignaron aleatoriamente a pacientes mayores de 13 años con expectativa de vida mayor a un año a recibir dos cápsulas de itraconazol diariamente (n:146) o cápsulas de placebo con apariencia similar (n: 149). La medición de desenlaces se hizo en línea de base, a las 6 semanas, tres meses y luego cada tres meses. Los desenlaces evaluados fueron: toxicidad que implicara la discontinuación del tratamiento, falla de la profilaxis (desarrollo de histoplasmosis, criptococosis, aspergilosis y otra probable infección fúngica sistémica, candidiasis vaginal u orofaríngea que requiriese más de dos semanas de tratamiento u candidiasis esofágica que requiriese más de tres semanas de tratamiento).

Los resultados demostraron falla de la profilaxis en 29 (19%) participantes en el grupo itraconazol versus 42 (29%) en el grupo placebo (log-rank test, p 0.004), Infecciones fúngicas 6 (4%) en el grupo itraconazol versus 19 (12.8%) en el grupo placebo (log-rank test, p 0.007), itraconazol disminuyó el tiempo de inicio de la histoplasmosis comparado con el placebo en alrededor de 7 meses (log-rank test, p 0.031), tiempo al inicio de todas las infecciones fúngicas menor en el grupo con itraconazol (log-rank test, p 0.0007). La mortalidad se describió en 32 (21.9%) personas en el grupo itraconazol versus 21 (14%) en el grupo placebo. En cuanto a los eventos adversos, se encontró que, para la discontinuación debida a eventos adversos hubo mayor proporción (8.7%) en el grupo itraconazol versus 5 (3.4%) en el grupo placebo (log-rank test, p:0.04). No se encontraron diferencias en la frecuencia de eventos adversos entre los grupos: diarrea (5.4% versus 2.1%), dolor abdominal (6% versus 6.2%), náusea (4.7% versus 3.4%), vómito (2.7% versus 1.4%) y niveles elevados de enzimas hepáticas (4.7% versus 2.7%). Si embargo, el Rash fue más frecuente en pacientes asignados a itraconazol (21.5% versus 14.4%). La certeza de la evidencia para cada uno de los desenlaces evaluados fue baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.5.1 McKinsey 1999). La evidencia sugiere que probablemente el uso de



itraconazol es efectivo en evitar eventos de histoplasmosis en personas con VIH, con eventos adversos mínimos.

#### 8.4.4.7. *Candidiasis*

Tres estudios (82,83) se identificaron para el manejo profiláctico de la candidiasis en personas que viven con VIH. El primero llevado a cabo por Schuman et. Al 1997(82), quienes realizaron un ECA de bajo riesgo de sesgo, en el cual buscaban evaluar la seguridad y eficacia de la profilaxis semanal con fluconazol para la candidiasis de las mucosas en mujeres con infección por el VIH. Se incluyeron 323 mujeres (162 fluconazol y 161 placebo) con 13 años o más, cuyo conteo de células CD4+ no excedió de 300 células/mm<sup>3</sup> o el 20% del conteo total de linfocitos; se excluyeron los pacientes con historia de candidiasis esofágica, pacientes bajo algún manejo antifúngico o mujeres en gestación o lactancia. La intervención se realizó con fluconazol (capsulas 100 mg) dos veces a la semana y se comparó con placebo. Se permitió el uso de fluconazol diario de etiqueta abierta para la profilaxis después de dos episodios de candidiasis orofaríngea o vaginal o un episodio de candidiasis esofágica (es decir, falla de la profilaxis).

El estudio reportó mortalidad (no especifican la causa) en 128 de 323 pacientes (40%); 68 de estos pacientes eran del grupo de fluconazol y 60 del grupo de placebo, sin encontrarse diferencias (RR 1.16, IC95% 0,81; 1,64, certeza en la evidencia moderada) entre grupos. La incidencia de cualquier evento de candidiasis fue menor en el grupo con fluconazol (RR: 0.56, IC95% 0.41; 0.77, certeza alta de la evidencia). Para el desenlace de seguridad, 41 pacientes que recibieron fluconazol y 23 pacientes que recibieron placebo tuvieron al menos un evento adverso (RR 1.30, p >0,2 certeza de la evidencia moderada). No se reportó hepatotoxicidad en ninguno de los brazos (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.6.1 Schuman 1997).

El segundo estudio, llevado a cabo por Chariyalertsak et al. 2002 (83), realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, de bajo riesgo de sesgo, con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del itraconazol (200 mg por día) vs placebo, en la prevención de criptococosis y otras infecciones fúngicas graves en personas con infección por el VIH que tenían recuentos absolutos de linfocitos CD4 de menos de 200 células / mm<sup>3</sup>. Se incluyeron 129 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión (edad entre 18 a 60 años, infección por VIH documentada, puntuación de Karnofsky de 170 (actividad normal posible con esfuerzo), recuento absoluto de linfocitos CD4 de menos de 200 células / mm<sup>3</sup> y residencia en el área de realización de estudio.

De los participantes incluidos, se diagnosticaron dos casos de candidiasis esofágica (1 en cada grupo de estudio). Se produjeron dos o más episodios de candidiasis oral en 15 (22.7%) de los pacientes aleatorizados para recibir placebo y en 6 (9.5%) de los que recibieron itraconazol. (p 0.04, certeza moderada de la evidencia). Los 2 grupos de tratamiento fueron similares respecto a la tasa de aparición de síntomas y anormalidad en las mediciones de laboratorio (p 1.05). Para los desenlaces de seguridad, los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron erupciones cutáneas, que se presentaron en 16 (25.4%) de los pacientes que recibieron itraconazol y 15 (22.7%) de los pacientes

que recibieron placebo (certeza baja en la evidencia). Se interrumpió la terapia en 1 paciente (en el brazo de itraconazol) debido a una erupción cutánea y por preocupación por la hepatotoxicidad se interrumpió el tratamiento en 2 pacientes (1 en cada brazo de estudio). Hubo 1 caso de síndrome de Stevens-Johnson en el grupo de itraconazol. Certeza de la evidencia baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.6.2 Chariyalertsak 2002).

De Smith et al. 2001 (84) realizaron un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, con alto riesgo de sesgo debido al reporte incompleto de resultados, con el fin de evaluar la eficacia de la profilaxis con itraconazol en personas con infección por VIH en 374 pacientes de los cuales 187 estuvieron en el brazo de itraconazol y 187 en el brazo del placebo. Eligieron a los participantes con infección documentada por VIH-1 si tenían un promedio de dos recuentos de CD4 menor que 300 células/mL en los últimos 4 meses. Los resultados demostraron que el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de una infección micótica profunda, incluida la candidiasis esofágica, no fue diferente entre grupos (p 0.422). Llama la atención las tasas de pérdidas en el seguimiento que fueron muy altas ya que 299 sujetos no completaron 2 años de medicación (145 (78%) en el grupo de itraconazol y 154 (82%) en el grupo de placebo; certeza de la evidencia muy baja) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.6.3 Smith 2001).

El uso de profilaxis para evitar eventos de candidiasis en personas con VIH en riesgo (recuento de CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>) es controversial según la literatura reportada, por lo que su uso no se ha definido como una medida efectiva y libre de riesgos.

#### 8.4.4.8. *Citomegalovirus*

Brosgart et al. 1998 (85) realizó un ensayo clínico controlado con placebo, que tenía como objetivo primario comparar la seguridad y eficacia de 3 gramos diarios de ganciclovir oral con placebo para la prevención de la enfermedad retinal sintomática por citomegalovirus (CMV) y la enfermedad de mucosa gastrointestinal por CMV en pacientes con infección por VIH e inmunosupresión severa; como desenlaces secundarios se catalogaron otras enfermedades por CMV, supervivencia, toxicidad y calidad de vida.

Este estudio realizado en Estados Unidos incluyó pacientes mayores de 13 años, con conteo de CD4  $\leq 100 \times 10^6 /L$  en cualquier momento antes de la aleatorización, serología o cultivo positivo por citomegalovirus, recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 750 \times 10^6/L$ , conteo de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  y aclaramiento de creatinina  $\geq 50 \text{ ml/min}$  en los primeros 30 días antes de la aleatorización. En total fueron 994 pacientes de los cuales 662 pacientes estuvieron en el brazo de intervención y 332 pacientes en el brazo del placebo. Dentro de los principales resultados no se encontraron diferencias significativas. La mortalidad tuvo un HR 0.84 (IC 95% 0.67; 1.04, p: 0.90. Certeza baja en la evidencia), enfermedad de retina confirmada HR 0.85 (IC 95% 0.59; 1.24, p 0.40. Certeza de la evidencia baja), enfermedad gastrointestinal HR 0.82 (IC 95% 0.45; 1.49 p 0.51. Certeza de la evidencia baja) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.3.7.1 Brosgart 1998).

En este estudio el uso de ganciclovir oral comparado con placebo para la prevención de la patología retinal asintomática y la enfermedad gastrointestinal no mostró diferencias en los



desenlaces evaluados mortalidad, enfermedad de retina y enfermedad gastrointestinal, por lo que el uso de ganciclovir probablemente no sea útil como terapia profiláctica.

#### **8.4.5. Marco de la evidencia a la decisión (EtD).**

##### **8.4.5.1. Balance riesgo-beneficio**

Según la evidencia reportada, para patologías como criptococosis, tuberculosis, toxoplasmosis, histoplasmosis y pneumocistosis el riesgo beneficio se orienta a mayores beneficios con el uso profilaxis. El beneficio está definido como prevención de aparición de infecciones y por tanto sus complicaciones con resultados catastróficos. Los riesgos de estas terapias, representados en los eventos adversos, interacciones con TAR y eventos secundarios de los medicamentos son menores que el beneficio asociado a la prevención.

Por el contrario, para infecciones oportunistas como candidiasis, MAC o citomegalovirus, si bien su aparición es frecuente en estados de inmunosupresión, la evidencia publicada no respalda totalmente la efectividad del uso de profilaxis y en algunos casos su uso puede producir más riesgos que beneficios, por ejemplo, con la inducción de resistencia a los antifúngicos en el caso de la candidiasis. Además, los clínicos concuerdan en que dada la eficacia de los esquemas de TAR disponibles en la actualidad y los beneficios de estos en mantener estable el sistema inmunológico en las personas con VIH, se configuran como terapia profiláctica, sin necesidad de incorporar más medicamentos.

##### **8.4.5.2. Recursos (costos) requeridos**

Los medicamentos utilizados en las profilaxis aquí recomendadas (fluconazol, isoniazida, trimetoprim sulfametoxazol, dapsona, pirimetamina, ácido folínico, azitromicina, claritromicina), son financiados con recursos de la UPC, excepto, la combinación isoniazida/rifapentina e itraconazol, no obstante, la combinación isoniazida/rifapentina es suministrada directamente por el Ministerio de Salud y protección social y el itraconazol es posible solicitarlo vía MIPRES, por lo que no se identifica que se incurra en costos o recursos adicionales para el suministro de los medicamentos profilácticos.

##### **8.4.5.3. Valores y preferencias**

No se encontró evidencia respecto a cómo las personas valoran la profilaxis para infecciones oportunistas en relación con los desenlaces de eventos adversos y/o incidencia de las mismas.

##### **8.4.5.4. Costo efectividad**

Walker et al. 2019 (86) realizaron un análisis de costo-efectividad en África que evaluó un paquete de profilaxis mejorada versus otras estrategias, incluyendo el uso de la prueba de antígeno para criptococo en individuos con CD4 menor que 200 o 100 células/mm<sup>3</sup> al inicio de TAR. El modelo estimó los costos, los años vividos y los años ajustados a calidad (AVAC) sobre 48 semanas usando tres riesgos de muerte: meningitis por criptococo, tuberculosis,

infección bacteriana seria u otra causa conocida o desconocida. Las estrategias evaluadas fueron:

- 1) Profilaxis estándar: 12 semanas de timetroprim sulfametazol 160/800 diario.
- 2) Profilaxis mejorada: 12 semanas de tableta combinada, dosis fija de timetroprim sulfametazol, isoniazida 300mg y piridoxina 25mg más fluconazol 100mg, diario; adicionalmente, albendazol 400mg y 5 días de azitromicina 500mg.
- 3) 12 semanas de timetroprim sulfametazol y fluconazol.
- 4) Primera estrategia de test para antígeno de criptococo. Test al inicio, con resultado positivo recibía profilaxis mejorada y resultado negativo recibía profilaxis estándar.
- 5) Segunda estrategia de test para antígeno de criptococo. Test al inicio, con resultado positivo recibía profilaxis mejorada y resultado negativo recibía profilaxis mejorada sin el fluconazol.
- 6) Tercera estrategia de test para antígeno de criptococo. Test al inicio, con resultado positivo recibía la estrategia 3 y resultado negativo recibía estrategia 1.

Los resultados del modelo mostraron que la profilaxis mejorada redujo de manera significativa la mortalidad por criptococo y por causa desconocida en relación con la profilaxis estándar. Aunque la profilaxis mejorada redujo la morbilidad, no hubo evidencia sobre el efecto en la mortalidad para TBC, infecciones bacterianas serias u otras causas conocidas. La profilaxis mejorada redujo la probabilidad de hospitalización por criptococo y otras hospitalizaciones en relación a la profilaxis estándar, mientras que un test positivo de criptococo fue asociado con un incremento en la probabilidad de hospitalización por el mismo, pero redujo la probabilidad de otras hospitalizaciones.

En las personas con CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>, la profilaxis estándar fue la estrategia menos costosa y menos efectiva. La profilaxis mejorada fue la más efectiva y la menos costosa de todas las estrategias de test de criptococo. En umbrales de costo-efectividad de US\$300 y US\$500, la profilaxis mejorada es costo-efectiva; el incremento neto de los beneficios en salud por 1000 personas son 9.91 y 14.26 AVAC respectivamente. Resultados similares se encontraron para los individuos con CD4 menor de 100 células/mm<sup>3</sup>.

#### **8.4.5.5. Equidad**

Lopera y Lemos 2019 (58) evaluaron los factores asociados a la presencia de infecciones oportunistas en su estudio transversal analítico en el que revisaron los registros de 37325 personas de la Cuenta de Alto Costo en Colombia encontrando que las personas desplazadas presentaron prevalencias de 26.4%, con un riesgo 69% mayor comparado con el de la población general. Asimismo, la población indígena presentó prevalencias de 23.9%, con un riesgo 46% superior al exhibido por la población general. Con relación al régimen de afiliación al SGSSS, se observó menor prevalencia de infecciones oportunistas entre los afiliados al régimen contributivo. Los afiliados a los regímenes de excepción presentaron 2.7 veces más riesgo de presentar dichas infecciones que los afiliados al régimen subsidiado, diferencias que fueron estadísticamente significativas.

Asimismo, aquellos con discontinuidad en el aseguramiento tuvieron 48% más riesgo de desarrollar infecciones oportunistas que quienes permanecieron en el mismo régimen desde el momento del diagnóstico (OR1.48, IC95%1.41; 1.57).

#### 8.4.5.6. *Aceptabilidad*

No se encontró evidencia publicada acerca de la aceptabilidad que los profesionales de la atención sanitaria, pacientes y otros actores interesados tienen en la profilaxis de infecciones oportunistas. No obstante, es una prioridad para los expertos clínicos, pacientes y autoridad sanitaria de país lograr la prevención de estas infecciones.

#### 8.4.5.7. *Factibilidad*

Los medicamentos propuestos como profilaxis de oportunistas en personas que viven con VIH, tienen disponibilidad de uso en el país, así como financiación con cargo a la UPC o suministro garantizado por parte del MSPS, excepto el itraconazol que requiere solicitud mediante MIPRES. En la **Tabla 6** se detalla cada medicamento en relación con la disponibilidad en el país, estado de comercialización, indicación de registro sanitario, formas farmacéuticas disponibles y financiación

**Tabla 6. Características de los medicamentos recomendados para profilaxis de oportunistas**

Medicamento	comercializados en Colombia	Indicación	Financiamiento	Formas farmacéuticas/ concentraciones
Fluconazol	Sí	Criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar etc..)	Financiado con recursos de la UPC	Disponibles varias presentaciones (inyectable, formas sólidas orales, líquidas orales)
Itraconazol	Sí	Tratamiento de la candidiasis esofágica y oral	No es financiado por la UPC	Disponible en varias presentaciones (formas sólidas orales, líquidas orales)

Isoniazida/Rifapentina	No*	*Bajo los mecanismos de registro Invima y financiamiento con recursos de la UPC no se encontró información sobre la combinación isoniazida/rifapentina; sin embargo, en la Resolución 227 de 2020 este figura como recomendado en infección por TBC latente y será el ministerio de salud y protección social quién garantice su administración a la población priorizada (entonces se maneja por mecanismo especial por parte de Ministerio)	N/A	N/A
Isoniazida	Sí	Tuberculostático. Se utiliza para tratar la tuberculosis dentro de los pulmones (tuberculosis pulmonar) y fuera de los pulmones (tuberculosis extrapulmonar en cualquier localización, en adultos y niños, para tratamiento y profilaxis, así como parte de una terapia de combinación)	Financiado con recursos de la UPC dentro de los medicamentos para salud pública	Disponible como tabletas de 100 y 300 mg
Trimetoprim sulfametoxazol	Sí	Otras infecciones bacterianas infecciones por un amplio arco de gérmenes (administración posiblemente en combinación con la de otros antibióticos), por ejemplo: brucelosis, osteomielitis aguda o crónica, nocardiosis, micetoma, toxoplasmosis y blastomycosis sudamericana. Tratamiento y profilaxis (primaria y secundaria) de la neumonía por pneumocystis carinii en adultos y niños.	Financiado con recursos de la UPC	Disponible como sólidos orales y líquidos orales
Dapsona	Sí	Dapsona no cuenta con indicación autorizada por el Invima para toxoplasmosis, tampoco para pneumocystitis (Enfermedad de hansen (lepra) y dermatitis herpetiforme (enfermedad de duhring)). Tampoco se encontró relación de uso de dapsona en estas indicaciones en listado UNIRS; en fuentes como lexicomp, la pneumocistitis y toxoplasma figura como uso off-label	Financiado con recursos de la UPC dentro de los medicamentos para salud pública	Disponible como tabletas de 50 y 100 mg
Pirimetamina	Sí	Para el manejo de la toxoplasmosis congénita y la malaria.	Financiado con recursos de la UPC dentro de los medicamentos para salud pública	Disponible como tabletas de 25 mg

Ácido fólico	Sí	Como antidoto a inhibidores de dihidrofolato reductasa (pirimetamina)	Financiado con recursos de la UPC	Disponible como tabletas de 50 mg
Azitromicina	Sí	Tratamiento profiláctico de infecciones por mycobacterium avium en personas con sida.	Financiado solamente para neumonía; para todas las demás infecciones no es financiado con recursos de la UPC. Tampoco son financiadas las formas farmacéuticas inyectables	Disponible como inyectables, sólidos orales y líquidos orales
Clarithromicina	Sí	infecciones mico bacterianas diseminadas o localizadas debidas a mycobacterium avium o mycobacterium intracelulares. infecciones localizadas debidas a mycobacterium chelonae, mycobacterium fortuitum, o mycobacterium kansasii	Las formas orales son financiadas solamente para neumonía; para todas las demás infecciones no son financiados con recursos de la UPC. Las inyectables son financiadas en todas las indicaciones autorizadas.	Disponible como inyectables, sólidos orales y líquidos orales

Fuente: INVIMA – SIVICOS (90), Normatividad nacional vigente tuberculosis (91)

## 8.5. Vacunación en personas que viven con VIH

### 8.5.1. Antecedentes

Cuando se investiga acerca de los datos sobre vacunación en personas con VIH se encuentra que se ha examinado la inmunogenicidad en lugar de la eficacia clínica. En general las vacunas tienden a ser menos inmunogénicas y las respuestas de anticuerpos de menor duración en el contexto de la infección por VIH (92). Por su fisiopatología, la infección por el VIH promueve una disminución de la línea celular CD4 en el organismo convirtiendo al humano en un ser susceptible a infecciones. Es más probable que se obtengan anticuerpos protectores cuando las vacunas se administran al inicio de la infección, antes de la disminución del recuento de células CD4 o después de la reconstitución inmunitaria y la supresión virológica con TAR (93).

La vacunación es una estrategia efectiva de prevención de enfermedades y cobra especial relevancia en personas susceptibles quienes viven con VIH, debido a la disminución en las líneas celulares de defensas del organismo que aumentan el riesgo y la severidad en las enfermedades denominadas inmunoprevenibles, sin embargo, aunque la vacunación no

tiene discusión acerca de los beneficios, las controversias si se han centrado en qué vacunas deberían aplicarse a personas que viven con VIH y aún más si depende del recuento de CD4 (94). Esta categoría aborda la evidencia científica encontrada, así como los juicios y las recomendaciones de vacunación específica en adultos que viven con VIH.

### 8.5.2. Recomendaciones

#### **Recomendación 50:**

Se recomienda que en la valoración inicial y en la de seguimiento de las personas que viven con VIH se indague sobre los antecedentes de inmunización y se provea la vacunación de acuerdo a cada caso (ver tabla de vacunación).

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja

#### **Justificación:**

La vacunación es una de las medidas más efectivas dentro de las intervenciones de salud pública, es una intervención que no solo protege a las personas de las enfermedades si no a comunidades enteras sobre todo en las poblaciones especiales como las personas inmunocomprometidas. Su uso puede ser de gran ayuda con el fin de prevenir complicaciones serias incluyendo reducción en la mortalidad.

Hay evidencia que describe menor respuesta inmunogénica en la población que vive con VIH, sin que esto afecte la efectividad de la vacuna y existe acuerdo en que es preferible la protección parcial versus la ausencia de protección, dado que el riesgo de infección es mayor en el contexto de la inmunosupresión (95).

La recomendación procura estandarizar la práctica clínica a partir de la mejor evidencia disponible respecto de cuál es el mejor momento para vacunar según el recuento de células CD4. La vacunación en personas con VIH aun si los recuentos de células CD4 se encuentran menores de 200 células/mm<sup>3</sup> fue recomendada para patologías como hepatitis B, neumococo o influenza, VPH y COVID-19, las cuales cuentan con respaldo de la evidencia científica, excepto por la vacuna para COVID-19 para la que la evidencia es baja especialmente por tratarse de evidencia indirecta de estudios en personas sin VIH. Todos los miembros del panel apoyan la vacunación en estos casos sin requerir comprobación del número de CD4 ya que el balance riesgo beneficio favorece los beneficios.

Hay que tener en cuenta que existen vacunas de virus atenuados y en estos casos si es importante la medición del nivel de inmunosupresión por las posibles complicaciones que se podrían asociar.

Las consideraciones específicas según el tipo de vacunas que el panel tuvo en cuenta son:

- En el caso de VPH, influenza, hepatitis B se puede acordar que no hay límite de células CD4 superior ni inferior que indique la vacunación, para la vacunación contra hepatitis B se cuenta con la posibilidad de ir monitorizando con títulos.
- Hepatitis A: se basa en la definición de la población a la que va dirigida, ya que ésta debe ser aplicada en personas con riesgos asociadas (sexo anal, hepatopatías y anticuerpo negativos totales o IgG) y recuentos de CD4 superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>.
- La vacuna de fiebre amarilla dependerá del recuento de CD4 en el individuo, así como del riesgo inminente de exposición donde el beneficio es mayor que el riesgo. Esta vacuna solo es requerida en situaciones específicas, como el desplazamiento a zonas de alta prevalencia de la enfermedad.
- Para SARS COV2/COVID-19 es de vital importancia la aplicación de la vacuna por los efectos sobre la inmunidad que podría generar comparado con la no administración de la vacuna. En este caso los beneficios de la prevención en una población inmunosuprimida superan los riesgos.
- Neumococo: iniciar con PCV13 seguido de la PPSV23 (secuencia PCV13-PPSV23 y refuerzo según grupo etéreo). El refuerzo no está recomendado en personas con más de 65 años, si el paciente y el médico tratante deciden administrar la PCV13 ( 65 años o más) se debe seguir lo siguiente (96):
  - Administre 1 dosis de PPSV23 entre los 19 y los 64 años.
  - Administre 1 dosis de PCV13 a los 65 años o más. Esta dosis debe ser administrada al menos 1 año después de la PPSV23.
  - Administre 1 dosis final de PPSV23 a los 65 años o más. Esta dosis debe administrarse al menos 1 año después de la PCV13 y al menos 5 años después de la dosis más reciente de PPSV23.

Si el paciente y el médico deciden que la PCV13 no se administrará en pacientes con 65 años o más, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Administre 1 dosis de PPSV23 entre los 19 y los 64 años.
- Administrar 1 dosis final de PPSV23 a los 65 años o mayor. Esta dosis debe administrarse al menos 5 años después de la dosis más reciente de PPSV23.

La vacuna de varicela y zoster se recomienda en personas con VIH con recuento de células CD4 superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>.

De acuerdo a los beneficios definidos por la prevención de condiciones potencialmente catastróficas, la factibilidad en el sistema de salud colombiano, la aceptabilidad por parte de expertos clínicos, pacientes y representantes de pacientes y los posibles costos ahorrados, el panel consideró esta recomendación fuerte a favor.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados

Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante
Costo-efectividad	Probablemente a favor de la intervención
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.

**Tabla 7. Tabla de vacunación de acuerdo al recuento de CD4, para adultos que viven con VIH**

Condición	VHA	VHB	Influenza	Neumococo	TD/TdaP	Triple Viral	VPH	Varicela	Zoster	COVID-19	Fiebre amarilla
VIH CD4>200 células/mm <sup>3</sup> .	x	x	x	X	x	X	x	x	x	x	x
VIH con recuento CD4<200 células/mm <sup>3</sup> .		x	x*	x*	x		x*			x	

VHA: virus de hepatitis A, VHB: virus de hepatitis B, TD/TdaP: vacuna de tétano, difteria y tos ferina, VPH: Virus de papiloma humano, COVID19: coronavirus.

La indicación para el uso de las vacunas va a depender de los umbrales establecidos para cada tipo de prueba:

\*Neumococo, VPH, influenza: si se considera en personas con CD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, debe ser preferiblemente con carga viral indetectable. iniciar con PCV13 seguido de la PPSV23 (secuencia PCV13-PPSV23 y refuerzo según grupo étnico. El refuerzo no está recomendado en personas con más de 65 años.

Es importante tener en cuenta el siguiente esquema de vacunación, si el paciente y el médico tratante deciden administrar la PCV13 ( 65 años o más) (96):

- Administre 1 dosis de PPSV23 entre los 19 y los 64 años.
- Administre 1 dosis de PCV13 a los 65 años o más. Esta dosis debe ser administrada al menos 1 año después de la PPSV23.
- Administre 1 dosis final de PPSV23 a los 65 años o más. Esta dosis debe administrarse al menos 1 año después de la PCV13 y al menos 5 años después de la dosis más reciente de PPSV23.

Así mismo, si el paciente y el médico deciden que la PCV13 no se administrará en pacientes con 65 años o más, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Administre 1 dosis de PPSV23 entre los 19 y los 64 años.
- Administrar 1 dosis final de PPSV23 a los 65 años o mayor. Esta dosis debe administrarse al menos 5 años después de la dosis más reciente de PPSV23.

VHA: se recomienda en personas con factores de riesgo (sexo anal y hepatopatías<sup>-</sup>), con anticuerpos totales o IgG negativos y cuando el conteo de células CD4 sea mayor de 200 células/mm<sup>3</sup>.



~Incluye coinfección con VHB o VHC.

### **8.5.3. Identificación de la evidencia**

El protocolo de búsqueda, los procesos de tamización de referencias, selección y evaluación de calidad de estudios y los perfiles de evidencia GRADE para esta dimensión, se presentan de manera detallada en el Anexo 7. Dimensión Seguimiento y retención. Para responder a esta categoría se incluyeron 5 revisiones sistemáticas (97–102), 11 estudios primarios: 9 ECA (103–111) y 2 estudios de cohortes (112,113) que respondieron al dominio de efectividad y seguridad y en cuanto a la evidencia de los dominios del marco a la decisión, se incluyeron 1 estudio (114), documentos normativos, análisis cualitativos de grupos expertos y análisis de bases de datos administrativas nacionales que contextualizaron la evidencia para la generación de las recomendaciones.

### **8.5.4. Síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad**

#### **8.5.4.1. Vacunación contra la influenza**

Dentro del proceso de búsqueda de evidencia, en un primer paso se identificaron 2 revisiones sistemáticas (Renschmidt 2014 (97) y Lindsey 2019 (98)).

Renschmidt y et al. 2014 (97), realizaron una revisión sistemática y metanálisis de bajo riesgo de sesgo, con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna contra la influenza versus placebo o no intervención, en personas que viven con el VIH. Esta revisión fue actualizada por el GDG de esta guía en 2021. Los desenlaces evaluados fueron influenza confirmada por laboratorio y cualquier enfermedad respiratoria. Con respecto a la seguridad de la vacuna se evaluaron los eventos adversos locales y sistémicos que ocurrieron dentro de los siete días posteriores a la vacunación. Los eventos locales se definieron como la aparición de sensibilidad/dolor, eritema, endurecimiento o rigidez del brazo. Los eventos sistémicos se definieron como la aparición de mialgia, fiebre, dolor de cabeza, fatiga, indisposición, erupción cutánea, angioedema o asma.

Como resultado, los autores incluyeron en esta revisión un total de 6 estudios (3 estudios observacionales y 3 ensayos clínicos aleatorizados) para un total de 1562 participantes. Dentro de los resultados se determinó que para el desenlace influenza confirmada por laboratorio se presentaron 3 casos entre 310 sujetos que recibieron la vacuna, mientras que en el grupo control (placebo o no vacuna) se presentaron 22 casos entre 299 individuos (RR 0.15, IC95% 0.03; 0.78). En cuanto al desenlace cualquier enfermedad respiratoria, en el grupo con vacuna se presentaron 56 casos entre 310 sujetos y en el grupo control 70 casos entre 298 individuos (RR 0.73, IC95% 0.53; 1.02). En cuanto a eventos adversos (dolor, enrojecimiento, hinchazón, hematoma) no se presentaron diferencias con significancia estadística entre ambos grupos. Certeza en la evidencia moderada (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.1.1 Renschmidt 2014).

Lindsey et al. 2019 (98) realizaron una revisión sistemática, de bajo riesgo de sesgo, con el objetivo de identificar brechas en los datos de eficacia, efectividad e inmunogenicidad de las vacunas contra la influenza en población que vivía con VIH en África. Como resultado los autores seleccionaron 23 artículos (12 ensayos clínicos aleatorizados, 6 estudios de casos y controles, 1 estudio de cohortes, 4 otros diseños), con población de estudio variada (mujeres embarazadas, niños, trabajadores de la salud). El ensayo clínico aleatorizado publicado por Nunes et al. 2018, tenía por objetivo evaluar la eficacia de la vacunación en mujeres embarazadas con VIH comparado con mujeres embarazadas sin VIH. En términos de efectividad, se determinó que la proporción de casos de influenza sintomática confirmada por RT-PCR fue de 54.4% (IC95% 19.5; 74.2) en el grupo de mujeres sin VIH y de 70.6% (IC95% 23; 78 %) en el grupo de mujeres que vivían con VIH. Certeza en la evidencia moderada (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.1.2 Lindsey 2019).

Como resultado de la actualización de la revisión de Renschmidt y et al. 2014, el GDG identificó 2 ensayos clínicos aleatorizados, los cuales se describen a continuación:

- Nunes et al. 2018 (103) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado (doble ciego), de bajo riesgo de sesgo, con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna (inactivada) contra influenza en mujeres embarazadas que vivían con VIH y residían en África. Las participantes tenían edades entre 18 a 38 años y 12 a 36 semanas de gestación (800 participantes). Se evaluaron 3 esquemas de dosificación diferentes (15 ug monodosis, 30 ug monodosis y dos dosis de 15 ug). Los participantes fueron asignados al azar (1: 1: 1) para recibir tratamiento con una dosis única de la vacuna de influenza inactivada seguida de placebo (grupo de dosis única), una dosis doble de vacuna de la influenza inactivada seguida de placebo (grupo de dosis doble) o dos dosis únicas de vacuna la influenza inactivada. (grupo de dos dosis únicas). La segunda inyección para cada grupo se administró 1 mes después de la primera inyección. El desenlace principal que se midió fue inmunización después de 1 mes de completado el esquema de vacunación. En cuanto a seguridad se registraron las reacciones adversas sistemáticas y locales que pudieran ser producidas tras la vacunación. Como resultado, se determinaron los siguientes porcentajes de seroconversión en cada grupo: 49% grupo con 1 dosis de 15 ug (113/230 sujetos); 65% grupo con una dosis de 30 ug (150/231 sujetos) y 52% para el grupo con 2 dosis de 15 ug (120/230 sujetos). Las diferencias observadas entre los 3 grupos contaron con significancia estadística (p 0.019). Este estudio concluyó que en mujeres embarazadas que viven con el VIH, un régimen de vacuna contra influenza de monodosis de 30 ug proporcionó una inmunogenicidad mayor que regímenes de 15 ug monodosis y 15 ug en dos dosis. Certeza en la evidencia alta (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.1.3 Nunes 2020).
- Bin Seo et al. 2016 (115), llevaron a cabo un ECA multicéntrico de etiqueta abierta, con algunas preocupaciones por riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas, cuyo objetivo era evaluar si una vacuna intradérmica de influenza provocaba una inmunogenicidad más potente en adultos que viven con VIH, en comparación con una vacuna de influenza intramuscular convencional. Se

incluyeron un total de 90 participantes entre los 18 y 60 años, 30 para cada uno de los grupos: vacuna intramuscular inactivada, vacuna intradérmica de contenido reducido 9µg y vacuna intradérmica de contenido estándar de 15µg. Las tres vacunas contenían un virus (H1N1), un virus similar (H3N2) y un virus similar a B / Brisbane / 60. Cuatro participantes no completaron el seguimiento a la segunda visita (2 en el grupo de vacuna intramuscular inactivada, y 2 para vacuna intradérmica de contenido estándar), se tuvieron en cuenta los datos de los 86 pacientes. La mayoría eran hombres (aproximadamente más del 89% para cada grupo) y el promedio de edad fueron los 40 años.

Dentro de los resultados se reporta que, en cuanto a eventos adversos medidos a los 7 días, las tres vacunas fueron bien toleradas, las reacciones que se presentaron fueron de leves a moderadas, con mayor incidencia de reacciones locales y sistémicas para la vacuna intradérmica. No se encontraron diferencias en las reacciones, excepto por la aparición de dolor local a la palpación (más frecuente en el grupo de vacuna intradérmica de 9µg que en los grupos de vacuna intramuscular e intradérmica 15 µg,  $p < 0,001$ ), enrojecimiento (mayor en los grupos de vacuna intradérmica que intramuscular;  $p < 0.001$ ) y dolores musculares (más común en vacuna intradérmica 15 µg;  $p 0.024$ ). Los anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HI) en suero y el ensayo ELISpot de IFN-g se midieron en el momento de la vacunación y 1 mes posterior a la vacunación. Los resultados del ensayo HI muestran que los GMT (media geométrica de la titulación) previos a la vacunación no fueron diferentes para las 3 cepas de virus (AH1N1, AH3N2 y B) entre los 3 grupos. La proporción de títulos de anticuerpos (HI) mayor o igual a 40, previos a la vacunación no difirió. Al día 28, los GMT posteriores a la vacunación y las tasas de seroprotección, no mostraron resultados diferentes entre los 3 grupos. Para la tasa de seroconversión no hubo diferencias entre las vacunas: vacuna A/H1N1: intramuscular 14(50%), intradérmica 9µg 17 (56.7%), intradérmica 15µg 21 (75%)  $p:0.140$ . Vacuna A/H3N2: intramuscular 15 (53.6%), intradérmica 9µg 20 (66.7%), intradérmica 15µg 22 (78.6%)  $p:0.141$ ; vacuna B: intramuscular 13 (46.4%), intradérmica 9µg 11 (36.7%), intradérmica 15µg 9 (32.1%)  $p: 0.531$ . La producción de INF-g antes y después de la vacunación no fue diferente entre los 3 grupos de vacunas, a pesar de los cambios en la concentración de HA (0.1, 0.5 y 2.0 g). En los tres grupos se mostró un aumento en la producción de INF-g después de la vacunación ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, estos aumentos no fueron diferentes entre los 3 grupos (diferencia: HA 0.1g :18.0 ± 26.4,  $p: 0.481$ ; HA 0.5g :37.2 ± 41.3,  $p: 0.214$ ; HA 2.0g :50.7 ± 64.9,  $p: 0.512$ ). Certeza en la evidencia: moderada para tasa de seroconversión (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.1.4 Seo 2016).

#### **8.5.4.2. Vacunación contra la fiebre amarilla**

Barte y et al. publicaron en 2014 (99) los resultados de una revisión sistemática Cochrane de bajo riesgo de sesgo, que se realizó con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad

de la vacuna contra fiebre amarilla (FA) en personas que viven con VIH (17DD o 17D - 204). Los participantes fueron hombres y mujeres con edades comprendidas entre 6 meses hasta 60 años. La intervención evaluada fue la inmunización contra la fiebre amarilla y el comparador fueron pacientes no infectados con VIH. Como desenlaces se evaluaron el desarrollo de fiebre amarilla, los títulos de anticuerpos neutralizantes de FA (NT)  $\geq 1:10$  y mortalidad.

Los autores de esta revisión sistemática seleccionaron 3 estudios de cohortes que dieron respuesta al objetivo propuesto (Sibailly 1997(116), Veit 2009(117) y Pacanowski (118) 2012). En el estudio de cohorte retrospectivo Veit 2009 se midió el desenlace de inmunogenicidad definido como respuesta de anticuerpos adecuada con seguimiento a un año. De acuerdo a los resultados de este estudio, hubo una menor respuesta de anticuerpos de FA NT $\geq 1:10$  en los adultos infectados con VIH que en los no infectados (RR 0.86, IC95% 0.77; 0.96; certeza de la evidencia muy baja)(117). Por el contrario, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el desenlace de duración medida por medio de la respuesta de anticuerpos adecuada (NT  $\geq 1:10$ ) con el seguimiento de 1 a 10 años después de la vacunación se encontró que no hubo diferencias en la respuesta de anticuerpos contra la FA entre los grupos (RR 0.88, IC95% 0.76; 1.02; p 0.07), certeza en la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.2.1 Barte 2014).

Debido a que la RS Barte et al. 2014 fue publicada hace más de 5 años, el GDG consideró necesario actualizarla. Por esta razón se adelantó una búsqueda de estudios de novo en la que se pudo identificar el estudio publicado por Verdier et al. 2018 (119). Este se trató de un estudio cuasi experimental que tuvo como objetivo investigar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna contra la fiebre amarilla (FV) en pacientes conviviendo con el VIH con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 350 células/ mm<sup>3</sup>. Los participantes fueron hombres y mujeres con edades entre 8 a 50 años con residencia en Paris, Francia y que además cumplieron con los siguientes criterios de selección:

- IgG de fiebre amarilla negativa (7 días antes de la vacunación)
- No comorbilidades (diferentes a la infección por VIH)
- TAR actual y recuento de células CD4 superior a 350 células / mm<sup>3</sup> y
- Carga viral inferior a 50 copias/ mm<sup>3</sup>

El grupo control estaba conformado por individuos sin infección con VIH que también recibieron la vacuna contra fiebre amarilla.

La mayoría de los participantes tenían viremia de FV asintomática el día 7 después de la vacunación (77% en grupo VIH negativo y 82% en grupo VIH positivo, p 0.58), con un nivel plasmático más alto de ARN de FV en VIH positivo que en VIH negativo (mediana 2.46 log<sub>10</sub> copias / ml (rango: 1.15; 4.16) y 1.91 log<sub>10</sub> copias / ml (1.15; 3.19), respectivamente, p 0.011, certeza de la evidencia muy baja). Se observó una disminución significativa pero transitoria en el recuento de células CD4 el día 7 en ambos grupos, más pronunciada en pacientes con VIH negativo que en pacientes con VIH positivo (-261.5 versus -111.5 células / mm<sup>3</sup>, respectivamente, p 0.0003, certeza de la evidencia baja). Todos los participantes desarrollaron niveles de anticuerpos neutralizantes protectores desde el día 28 y hasta 1 año después de la inyección. En el día 91, menos participantes con VIH positivo que con

VIH negativo mostraron una respuesta de células T de FV (20% versus 54%, respectivamente,  $p$  0.037; certeza de la evidencia muy baja) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.2.2 Verdieri 2018).

#### 8.5.4.3. Vacunación Papilomavirus

Mavundza et al. publicaron en 2020 (100) los resultados de una revisión sistemática de bajo riesgo de sesgo, realizada con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad, la eficacia clínica y la seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano en personas que viven con VIH. La revisión incluyó un total de 3 ensayos clínicos aleatorizados. Los desenlaces medidos fueron inmunogenicidad (medida mediante el porcentaje de participantes que se seroconvirtieron o los niveles medios de anticuerpos) y los eventos adversos observados después de la administración de la vacuna contra el VPH.

A continuación, se presentan los resultados de los estudios de manera individual debido a que la RSL no se puede hacer estimación combinada del efecto para cada desenlace:

- Denny et al. publicaron en 2013 los resultados de un estudio de alto riesgo de sesgo, que tuvo por objetivo evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna bivalente contra el VPH (administrada a los 0, 1 y 6 meses) versus placebo (120). Los participantes fueron mujeres residentes en Ciudad del Cabo (Sudáfrica) con edades entre 18 y 25 años con o sin diagnóstico de VIH. La eficacia de la vacuna se definió como seropositividad con anticuerpos anti-VPH mayores o iguales a 8 UE / ml para VPH-16 y 7 UE / ml para VPH-18. Como resultado se determinó que todas las mujeres vacunadas seroconvirtieron para VPH-16 y VPH-18 un mes después de la segunda dosis y permanecieron seropositivas para ambos antígenos 6 meses después de la tercera dosis respecto al grupo placebo.

Otro desenlace medido fue la GMT de anticuerpos anti-VPH 16 y 18. Se evidenciaron diferencias en los GMT de anticuerpos anti-VPH-16 entre las mujeres VIH positivo y VIH negativo al mes (DM -4610,60, IC 95% -6791,06; -430,14) y a los 6 meses (DM -2045,50, IC 95% -2868,51; -1222,49) después de la tercera dosis. Así mismo, dicho estudio evidenció diferencias en los GMT de anticuerpos anti-VPH-18 entre los participantes VIH positivos y VIH negativos al mes (DM -1757,20, IC 95% -3268,07; -246,33) y a los 6 meses (DM -678,20, IC 95%: -1182,29; -174,11) después de la tercera dosis, certeza en la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.3.1 Mavundza 2020).

En términos de seguridad, se registraron eventos adversos médicamente significativos en el 11.1% y el 9.6% de las mujeres VIH positivas en el grupo de la vacuna y el grupo de placebo, y del 16.7% en las mujeres VIH negativas en el brazo de la vacuna, respectivamente. Aunque se presentaron seis mujeres con eventos adversos graves, ninguno de ellos estuvo relacionado con la vacuna. Certeza en la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.3.1 Mavundza 2020).

Hidalgo-Tenorio et al. 2017 realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, de alto riesgo de sesgo, con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna tetravalente contra VPH comparado con placebo (VPH tipos 6, 11, 16 y 18 en tres dosis a 0, 2 y 6 meses) (121). La población de estudio fueron 129 hombres que tenían sexo con hombres (HH) con una edad promedio de 37.9 años. Como resultado se determinó que un mes después de la tercera dosis, el 76.0% de los sujetos que recibieron la vacuna desarrollaron anticuerpos para VPH mientras que en el grupo con placebo solo un 30.2% (RR 2.51, IC 95% 1.68; 3.75). Certeza en la evidencia muy baja. No se informaron eventos adversos relacionados con la vacuna de grado 3 y grado 4, así mismo, tampoco se observaron eventos adversos graves relacionados con la administración de esta. Certeza en la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.3.1 Mavundza 2020).

Wilkin et al. 2018 con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna tetravalente contra VPH llevaron a cabo un estudio fase 3 aleatorizado y doble ciego, de alto riesgo de sesgo. Los participantes fueron 575 hombres y mujeres que vivían con VIH con edades entre 40 a 53 años residentes en Estados Unidos. Se conformaron dos grupos, uno que recibió la vacuna (dosis en semanas 1, 8 y 24) y otro placebo. Los desenlaces medidos fueron prevención de infección anal persistente por VPH y detección del VPH al final del estudio (122). Aun después de recibir la tercera dosis de la vacuna, se determinó como resultado que no hubo diferencias en la proporción de sujetos con infección anal persistente, debido a que en el grupo con vacuna habían 27 casos de infección anal persistente (n:286) y en el grupo con placebo 33 (n:283) (RR 0.81, IC95% 0.50; 1.31). No hubo eventos adversos graves de grado 3, grado 4 relacionados con la vacunación. Certeza en la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.3.1 Mavundza 2020).

Es importante anotar que de la evidencia recopilada no se pudo establecer un umbral según las células CD4 en este grupo de pacientes. Certeza en la evidencia muy baja.

#### **8.5.4.4. Vacunación contra la hepatitis B**

Okwen y et al. publicaron en 2014 una revisión sistemática Cochrane, de bajo riesgo de sesgo, que tuvo el objetivo de evaluar la efectividad de la vacuna contra el virus de la hepatitis B en personas que viven con VIH en comparación con placebo o ninguna vacuna (101). Los estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales solo un artículo (Castro et al. 2009) cumplió los criterios de elegibilidad propuestos por el GDG. Las principales características de este estudio se describen a continuación:

Castro y et al. 2009, realizaron un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego con el objetivo de evaluar la seguridad de administrar un esquema de vacunación completo de vacunación (vacunas contra hepatitis A y B, rubeola, influenza, neumococo, varicela, difteria, tétanos) en pacientes que vivían con VIH y bajo TAR (123). De igual manera también se tuvo por objetivo evaluar el efecto del TAR en la

respuesta humoral de estos individuos. Entre los participantes se encontraban hombres que tenían sexo con hombres, hombre heterosexuales y mujeres (n: 26). En el presente análisis solo se tuvo en cuenta los resultados observados en relación con la vacuna contra hepatitis B. Los integrantes fueron asignados al azar en dos brazos, uno de los cuales recibió la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B (Engerix B) y el otro recibió placebo. Como resultado se determinó que 12 meses después de administrarse la última dosis de la vacuna, los sujetos que recibieron la vacuna tuvieron títulos más altos de IgG (mediana 321.0 mUI/ ml, RIC 970.31 mUI/ ml) en comparación con el grupo de control (mediana 2.14 mUI/ ml; rango intercuartílico 695.5 mUI/ml) ( $p < 0.05$ ). Por otra parte, a los 18 meses después de la última dosis de la vacuna, los títulos de IgG disminuyeron tanto en la intervención (mediana 87.57 mUI / ml; rango intercuartílico 969.11 mUI/ ml) como en los grupos de control (mediana 15.28 mUI/ ml; rango intercuartílico 707.7 mUI/ ml). En cuanto a la seguridad de la vacuna, no se presentaron eventos adversos en ninguno de los dos grupos. Tras evaluarse la calidad metodológica de este estudio con el instrumento Rob 1, se determinó que posee un alto riesgo de sesgo, la certeza en la evidencia que aporta es muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.4.1 Okwen 2014).

#### *8.5.4.5. Vacunación contra el neumococo*

Garrido et al. 2019 (102), realizaron una revisión sistemática de riesgo de sesgo poco claro, cuyo objetivo fue resumir la literatura sobre la inmunogenicidad de las vacunas neumocócicas conjugadas (PCV) y las vacunas antineumocócicas polisacáridos (PPSV) en personas adultas que viven con el VIH. Se incluyeron estudios en personas adultas que viven con el virus, que al menos hubieran recibido una dosis de vacuna de neumococo, ya sea conjugada o polisacárido, publicados después del año 2000, y que informaron resultados de inmunogenicidad de la vacuna

Se incluyeron 39 estudios (11 ECA; 28 estudios de cohortes), 19 estudios fueron incluidos para la síntesis cuantitativa. En total, 2437 personas que viven con el virus recibieron PPSV23, 1275 recibieron PCV, 792 recibieron una combinación de PPSV23 y PCV, y 145 participantes fueron asignados a placebo. Más del 75% de las personas que viven con el virus, en 23 estudios fueron tratados con combinación de TAR, en 3 estudios se reportó el 100%. Ocho estudios incluyeron grupo sin VIH, la mayoría (36 de 39) de los estudios reportaron inmunogenicidad a corto plazo (entre 1 mes a 1 año después de la vacunación). Los serotipos más evaluados en los estudios fueron el serotipo 6 B y el serotipo 14.

La tasa global de seroconversión (definida como la respuesta >50% de serotipos) para las combinaciones de PCV / PPSV23, se reportaron entre 51 al 100%. En personas VIH negativas (PPSV, PCV o en combinación) se reportaron entre el 86 y el 100%. Para la combinación PCV/PPSV comparado con PPSV produjeron tasas de seroconversión más altas favoreciendo PCV/PPSV (OR 2.24, IC95% 1.41; 3.58), específicamente el análisis por subgrupos de serotipo 6B y serotipo 14 no mostraron efectos diferentes (serotipo 6B: OR



1.18, IC95% 0.80; 1.75; serotipo 14: OR 0.77, IC95% 0.50; 1.18). para PPSV23 solo, variaron del 8.3% al 93% cuando se consideraron todos los estudios.

Para la comparación entre PCV vs. PPSV no se encontró diferencia en el efecto de la tasa de seroconversión (OR: 1.01; IC95%: 0.42 a 2.47 con certeza en la evidencia muy baja), contrario a la comparación PCV+ PPSV vs. PPSV (OR 2.24, IC95% 1.36; 3.67; con certeza en la evidencia baja). No se encontraron diferencias significativas en la media geométrica de las concentraciones de anticuerpos posteriores a la vacunación entre los programas de vacunación: no se encontraron diferencias significativas en los valores de línea de base y post vacunación, para los niveles de IgG para serotipos 6B y 14, excepto para serotipo 14 en la línea de base (OR -0.48, IC95% -0.87; -0.09) (comparación de las concentraciones medias geométricas transformadas logarítmicamente de IgG del serotipo 6B :PCV vs. PPSV: DM post vacunación 0.22, IC95% -0.05; 0.50, y para PCV+ PPSV vs. PPSV: 0.26 IC95% -0.24 a 0.76). En cuanto al serotipo 14: PCV vs. PPSV: DM post vacunación -0.11 IC95% -0.50; 0.27, y para PCV+ PPSV vs. PPSV 0.35 IC95% 0.00; 0.70). Certeza en la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.5.1 Garrido 2020).

La inmunogenicidad mejoró al vacunar con recuento altos de células CD4 (8 de 21 estudios), cinco estudios que informaron este efecto positivo contaron con programas con mínimo una dosis de PCV. En cuanto al tiempo de vacunación, tres estudios evaluaron la diferencia entre la vacunación inmediatamente después del diagnóstico de VIH y retrasarla hasta seis meses después del inicio de la TAR. Dos estudios no encontraron diferencias en cuanto a beneficios inmunológicos de retrasar la PPSV23; contrariamente, un estudio que incluyó personas con recuentos de células CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, mostró que las respuestas de vacunación mejoraron al diferir la vacunación hasta la reconstitución inmunitaria, con mayor efecto a la respuesta de la PCV Certeza en la evidencia baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.5.1 Garrido 2020).

Se describió disminución de niveles de anticuerpos a los 5 años, en especial cuando se realizó la vacunación con recuento de CD4 más bajos en dos estudios incluidos (124,125), uno de estos estudios describe que, para la PCV, la tasa de seroconversión disminuyó del 22% al 4.8%, mientras que otro estudio la tasa de seroconversión persistió elevada luego de cinco años de la vacunación inicial (126).

#### *8.5.4.6. Vacuna de DTP/TDAP*

Dos estudios observacionales, se incluyeron para personas que viven con VIH. El primero, un estudio prospectivo longitudinal, realizado por Spina et al. (112) con bajo riesgo de sesgo, el cual tenía como principal objetivo evaluar la respuesta humoral y celular después de una dosis de refuerzo de Tdap en adolescentes que viven con y sin el VIH.

Se incluyeron 60 personas, de los cuales 30 tenían el diagnóstico de VIH (VIH) y 30 eran VIH negativos (control), los participantes fueron elegidos de una clínica ambulatoria en Brasil y para ser seleccionados los sujetos debían tener edad entre 10 a 24 años, haber tenido las tres dosis de la vacuna DTP y al menos una dosis de refuerzo de DTP o de Td (tétanos-difteria) con un intervalo mínimo de 3 años desde el ingreso al estudio. La edad



promedio en ambos grupos fue aproximadamente 17 años (VIH:17.9 vs. control 17.1), tres adolescentes del grupo de VIH tenían TAR. Se evaluó la persistencia de anticuerpos contra los tres antígenos después del programa de vacunación inicial y las dosis de refuerzo recibidas antes de la inclusión en el estudio. Dentro de los principales resultados, se encontró que el número de individuos con un aumento mayor a cuatro veces en la concentración de anticuerpos contra tétanos desde el día 0 hasta el día 28 no fueron diferentes para la cohorte de pacientes con VIH comparado con control, al igual que el número de individuos con niveles de anticuerpos protectores / con seroconversión (VIH:29 vs control de 30  $p > 0.999$ ); con una concentración media geométrica, GMC, de 15.6; IC 95%, 7.52; 32.4 vs. control GMC 23.1, IC95% 15.0; 35.5). Para el caso de anticuerpos de difteria el grupo VIH no hubo diferencias entre grupos, se reportaron 27 (90.0%) individuos con niveles de anticuerpos protectores/con seroconversión y el grupo control 30 (100.0%) (GMC VIH 2.3, IC95% 0.88; 6.19) vs. (16.4, IC95% 10.3; 26.2;  $p$  0.237). En cuanto Bordetella pertussis, los individuos con niveles de anticuerpos protectores / con seroconversión se reportaron para el grupo de VIH 18 y para el grupo control 26 (62.1% y 100.0%, respectivamente;  $p$  0.002). Para GMC VIH 23.9 (IC95% 14.2; 40.5); control 51.5 (IC95% 33.9; 78.3). Certeza de la evidencia de muy baja para niveles de anticuerpos protectores con seroconversión al día 28 (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.6.1 Spina 2018).

El segundo estudio tipo cohorte de Kroon et al., 1995 (113), con bajo riesgo de sesgo, tenía como objetivo evaluar la respuesta de anticuerpos secundaria a la vacunación de refuerzo con DTPol (difteria, toxoide tetánico y polio inactivado) y relacionar esta respuesta al número de linfocitos CD4 y otros parámetros inmunológicos. Se incluyeron 48 adultos seropositivos para el VIH sin evidencia de infecciones oportunistas, y 16 controles (VIH negativo). Del grupo de personas que viven con VIH el 94% eran hombres y el promedio de edad fue 40 años, en el caso de los controles la mitad eran hombres y el promedio de edad fue 34 años. Para el análisis de los datos, se realizaron tres grupos dependiente de los niveles de las células CD4; el grupo 1 (23 individuos) tuvo recuentos de  $< 100$  células / $\text{mm}^3$ .; grupo 2 (10 individuos), 101-300 células / $\text{mm}^3$ .; y grupo 3 (15 individuos),  $> 300$  células / $\text{mm}^3$ .

En cuanto a los anticuerpos a la toxina de la difteria después de la vacunación, desarrollaron títulos protectores de anticuerpos el 61% del grupo 1, el 70% del grupo 2 y el 73% del grupo 3 de individuos. El título medio de anticuerpos después de la vacunación de las personas que viven con VIH fue más bajo que el de los controles (GMC grupo 1, 0.192; grupo 2: 0.277; grupo 3: 0.511; control 3.2;  $p < 0.05$ ). Además, los títulos medios de anticuerpos contra la toxina del tétanos y el poliovirus fueron más bajos en los individuos que viven con VIH con recuentos de linfocitos CD4 +  $< 300$  células / $\text{mm}^3$ . que en los controles (GMC tétanos: grupo 1: 1.47; grupo 2: 4.1; grupo 3: 13.8; control 35.7). De los vacunados que vivían con VIH, el 83% -100% desarrollaron anticuerpos contra el tétano, y el 78% -100% contra la poliomielititis. Certeza de la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.6.2 Kroon 1995).

La vacunación fue bien tolerada, algunos individuos reportaron dolor leve en el sitio de inyección y no se reportaron muertes a los 2 a 6 meses luego de la vacunación. Se

reportaron 3 muertes posteriormente, uno de ellos asociada al cáncer de recto diseminado. Los autores concluyen que las personas que viven con VIH de grupo 1 y 2 tienen una respuesta de anticuerpos deteriorada (secundaria) después de recibir vacunas dependientes de linfocitos T1. Certeza de la evidencia muy baja para eventos adversos.

#### 8.5.4.7. *Vacunación contra hepatitis A*

Tres ECA (105–107) fueron incluidos como evidencia de efectividad de la vacunación contra hepatitis A en adultos que viven con VIH. El primer ECA realizado por Launay et al. (105) en 2008, con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de un régimen de 3 dosis de vacunas para hepatitis A versus un régimen de dos dosis (vacuna HAVRIX 1440 de GlaxoSmithKline). Los participantes fueron sujetos que viven con VIH con linfocitos CD4 entre 200 a 500 por mililitro y menos de 50.000 copias virales / ml, con edades entre 18 a 55 años. Los dos grupos evaluados fueron: A) tres dosis IM administradas en 0, 4 y 24 semanas y B) 2 dosis en 0 y 24 semanas. La efectividad de la vacuna se midió en términos de seroconversión (anticuerpos antiHAV 20 mIU/mL). Los sujetos se aleatorizaron entre ambos grupos de manera estratificada de acuerdo a su recuento de linfocitos CD4 (200 a 349 células/mlm<sup>3</sup> y 350 a 500 células/ mm<sup>3</sup>).

De acuerdo a los resultados, no hubo diferencias en la seroconversión a la semana 28 entre los grupos comparados (82.6% versus 69.4%, p 0.13). De igual manera se pudo observar que un mayor número de linfocitos CD4 se encuentra relacionado con un mayor porcentaje de seroconversión tanto en quienes recibieron 2 o 3 dosis (2 dosis: 56.5% en sujetos con CD4 200 a 349 células/mm<sup>3</sup>; 80.8% en sujetos con CD4 de 350 a 500 células/mm<sup>3</sup>). La seroconversión en la semana 72 en los individuos con 3 dosis la seroconversión fue del 78.3% y del 61.2% en quienes recibieron 2 dosis. En cuanto a seguridad de la vacuna, en ninguno de los dos grupos se presentó alguna reacción adversa seria. A partir del estudio se concluye que ambos regímenes de dosificación de vacunas fueron seguros y produjeron un incremento en los anticuerpos antiHAV, por lo que la vacunación contra hepatitis A es viable en personas que viven con VIH. La certeza en la evidencia para los desenlaces de seroconversión y seguridad (eventos adversos) es moderada, por lo que se considera que estudios posteriores no van a cambiar la confianza en la estimación del efecto de la vacuna para hepatitis A HAVRIX(105) (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.7.1 Launay 2008).

El segundo estudio realizado por Kemper et al. en el 2003 (106), fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna HAVRIX (GlaxoSmithKline) para hepatitis A versus placebo en pacientes que viven con VIH. Se tuvieron 133 participantes con edades entre 22 a 55 años que no tuvieron anticuerpos VHA antes del inicio del estudio y que fueron aleatorizados en dos grupos: A) quienes recibieron 2 dosis de la vacuna (68 sujetos) y B) quienes recibieron placebo (65 sujetos). Tanto la segunda dosis de la vacuna o del placebo se administró 6 meses después de la primera. Como resultado se determinó a los 9 meses que el porcentaje de seroconversión fue menor entre quienes tenían menos de 200 células/ mm<sup>3</sup> CD4 (9.1%) en comparación con los otros dos grupos (200 a 400 células/ mm<sup>3</sup> con 68.8% y > 500 células/mm con 66.7 (p 0.04) con una certeza en la evidencia moderada.

En cuanto a reacciones adversas serias, se presentó un caso en cada grupo, un participante con fatiga intensa en el grupo con placebo y un caso de migraña entre quienes recibieron la vacuna. La frecuencia de infecciones bacterianas, virales o fúngicas fue similar en ambos grupos (24% con vacuna y 26% con placebo,  $p > 0.2$ ). No se encontró relación entre el nivel de anticuerpos VHA y el recuento de copias virales células/  $\text{mm}^3$ . Por esta razón los autores concluyen que la vacuna es efectiva en para la seroconversión de anticuerpos VHA. La certeza en la evidencia para este desenlace fue moderada (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.7.2 Kemper 2003).

El último estudio fue desarrollado por Wallace et al. (107) en 2004 a través de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que realizaron con el objetivo de determinar la efectividad y seguridad de una vacuna para hepatitis A (VAQT Merck) versus placebo. Participaron 90 sujetos con infección por VIH en edades entre 21 a 45 años (media de 32.6 años) quienes fueron aleatorizados para administrarles vacuna o placebo. Adicionalmente se reclutaron 90 individuos que no estaban infectados con VIH y quienes se les administro la vacuna con el objetivo de medir la seroconversión que esta produce en quienes no están inmunocomprometidos. Al igual que en otros estudios, quienes recibieron la vacuna fueron estratificados en dos categorías de acuerdo a su recuento de linfocitos CD4: sujetos con  $< 300$  células /  $\text{mm}^3$  y sujetos con  $\geq 300$  células /  $\text{mm}^3$ . Se administraron dos dosis de vacuna y placebo a las 0 y 24 semanas. El desenlace medido fue la seroconversión de anticuerpos VHA (definida como  $\geq 10$  mIU/mL) a las 28 y 52 semanas.

El porcentaje de seroconversión fue de 87 % (IC95% 66; 97) en los sujetos que recibieron vacuna y tenían CD4  $< 300$  células/  $\text{mm}^3$ , mientras quienes recibieron la vacuna y tenían CD4  $\geq 300$  células /  $\text{mm}^3$  fue del 100% (IC95% 87; 100). En cuanto a reacciones adversas moderadas o serias debidas a la vacunación los autores reportan que solo se presentó un caso de cefalea severa entre quienes recibieron la vacuna. Los autores también midieron niveles de linfocitos CD4 y carga viral para determinar la influencia de la vacuna sobre estas dos variables. En la semana 28 los individuos con vacuna tuvieron en promedio 470.6 células CD4/ml mientras que aquellos con placebo en promedio tuvieron 532.3 células CD4/ml, estableciéndose que no hubo diferencia con significancia estadística entre ambos grupos (DM -38.86, IC95% -101.35; 27.63). En cuanto a copias virales por mililitro, el grupo con vacunas tuvo un delta promedio de  $0.25 \cdot 10^5$  copias/ ml desde la semana 0 hasta la semana 28, mientras que en el grupo con placebo tuvo un delta promedio de  $0.21 \cdot 10^5$  copias/ ml y no se encontraron diferencias con significancia estadística entre ambos grupos (DM 0.04, IC95% -0.59; 0.67). Los autores establecieron por lo tanto que la vacuna no tenía efecto sobre el nivel de linfocitos CD4 ni de copias virales en plasma entre quienes recibieron vacuna y quienes recibieron placebo. La certeza en la evidencia para seroconversión y eventos adversos fue moderada (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.7.3 Wallace 2004):

#### **8.5.4.8. Vacunación contra la varicela y zoster**

En la búsqueda de evidencia de la vacuna contra varicela zóster en pacientes que viven con VIH, se identificaron cuatro estudios, los cuales se describen a continuación:

Benson et al. 2018 (127), realizaron un ECA, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio se desarrolló en 43 sitios de la Red del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA y tuvo por objetivo evaluar la seguridad e inmunogenicidad de 2 dosis de la vacuna contra varicela zóster (VVZ) versus placebo, en adultos que viven con VIH y son mayores de 18 años. Los participantes elegibles cumplían las siguientes tres condiciones: tenían recuentos de células T CD4 +  $\geq 200$  células/  $\text{mm}^3$ ; estaban bajo un régimen de TAR estable y tenían niveles de ARN del VIH en plasma indetectables. La aleatorización se realizó de manera estratificada mediante el cribado del recuento de células T CD4:  $\geq 200$ -349 células /  $\text{mm}^3$  (estrato bajo de CD4 +) o  $\geq 350$  células/  $\text{mm}^3$  (estrato alto de CD4 +). El grupo que recibieron la vacuna tuvo 296 participantes el grupo con placebo 99 sujetos. La primera dosis de vacuna o placebo fueron administradas en el día cero y la segunda dosis a la semana 6. El seguimiento se realizó en las semanas 2, 6, 8 y 12. Los criterios de valoración de seguridad se produjeron en 15 receptores de VVZ y 2 receptores de placebo (5.1%, IC95% 2.9%; 8.2%) frente al 2.1% (IC95% 0.3%; 7.3%);  $p$  0.26. Las reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron en el 42% de VVZ (124 de 295 sujetos) frente al 12.4% de los que recibieron placebo (12 de 97 sujetos) ( $p < 0.001$ ). Ningún participante presentó reacciones adversas serias debidas a la vacunación. A partir de los datos se concluye que las dos dosis de vacuna (Zostavax) en adultos que vivían con VIH y con TAR con recuentos de CD4  $\geq 200$  células /  $\text{mm}^3$  fueron seguras e inmunogénicas. la certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue alta, por lo que se puede tener confianza sobre los resultados del estudio (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.8.1 Benson 2018, Berkwitz 2015 y Weinberg 2010).

El segundo estudio fue desarrollado por Berkowitz EM et al. (109) publicaron en 2015 un estudio multicéntrico de fase 1/2a, aleatorizado, enmascarado para los observadores y controlado con placebo, de riesgo de sesgo poco claro debido a falta de claridad en el cegamiento de los pacientes y las pérdidas de seguimiento. El objetivo de este estudio fue evaluar la inmunogenicidad en adultos que viven con VIH y recibieron 3 dosis de la vacuna recombinante con adyuvante de Herpes – Zoster (HZ). El estudio se llevó a cabo en 15 centros de Alemania, Estados Unidos y Reino Unido e incluyó 3 grupos de sujetos que viven con VIH: receptores de TAR con un recuento alto de linfocitos T CD4 ( $\geq 200$  células /  $\text{mm}^3$ ), receptores de TAR con un recuento bajo de células T CD4 (50–199 células /  $\text{mm}^3$ ), y adultos sin tratamiento previo con un recuento alto de células T CD4 ( $\geq 500$  células /  $\text{mm}^3$ ). El número de participantes en cada grupo fue de 45. Los sujetos de cada una de los 3 grupos se asignaron aleatoriamente en una proporción de 3:2 para recibir 3 dosis el candidato a HZ o 3 dosis de solución salina (placebo) en los meses 0, 2 y 6 del estudio. Como resultado, los autores determinaron que el porcentaje de sujetos con seroconversión después de la tercera dosis de vacuna o placebo fueron 90.0% en el grupo que recibió la vacuna y del 16.7% en el grupo con placebo. Certeza en la evidencia muy baja. En cuanto a seguridad, no se presentó ningún evento adverso serio relacionado con la vacuna. Certeza en la evidencia muy baja (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.8.1 Benson 2018, Berkwitz 2015 y Weinberg 2010).

El tercer estudio, fue el publicado por Mullane et al. en 2013 (110). Este fue un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de bajo riesgo de sesgo, que tuvo el objetivo de evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna VZV tratada

con calor (ZVHT) en una población diversa de pacientes inmunodeprimidos, incluidos los pacientes que reciben terapia para una neoplasia maligna de tumor sólido o neoplasia maligna hematológica, pacientes que viven con VIH e individuos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir la vacuna (n: 262) o el placebo (n: 79), los cuales se administraron en un régimen de 4 dosis. Vale la pena resaltar el hecho que los pacientes que vivían con VIH solo fueron uno de los 3 subgrupos en los que se evaluó la efectividad y seguridad de la vacuna. Los pacientes que vivían con VIH y que participaron en el estudio debían tener un recuento de células CD4 +  $\leq 200$  células / mm<sup>3</sup> y estar recibiendo TAR) durante al menos 30 días antes del inicio del estudio. La respuesta inmune fue medida en forma de titulación geométrica de anticuerpos para VZV (GMT por sus siglas en ingles). Después de la cuarta dosis, el valor promedio de GMT en el grupo de personas que vivían con VIH y que recibieron la vacuna de 229.9 (IC90% 145.4; 363.3) mientras que en el grupo de sujetos que vivían con VIH y que recibieron placebo fue de 203.1 (IC90% 111.1; 371.1). Certeza en la evidencia alta. En ninguno de estos dos grupos se presentaron eventos adversos serios relacionados con la vacuna. Certeza en la evidencia alta (ver perfil de evidencia en Anexo 7.8.4.8.1 Benson 2018, Berkwitz 2015 y Weinberg 2010).

El cuarto y último estudio, fue publicado por Weinberg et al. en 2010 (111). Este fue un ensayo clínico aleatorizado el cual tuvo como objetivo reportar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna contra la varicela viva atenuada (Varivax™) en adultos que viven con VIH. En este estudio se reclutaron 82 sujetos distribuidos de la siguiente manera, en dos grupos de pacientes que viven con VIH: los sujetos del grupo 1 tenían recuentos de CD4 que nunca disminuyeron por debajo de 400 células /  $\mu$ L y habían estado en tratamiento estable durante más de 3 meses, este grupo tuvo 36 sujetos (19 receptores de la vacuna y 17 del placebo). Los sujetos del grupo 2 tenían recuentos de CD4 que alguna vez habían sido  $< 200$  células/ $\mu$ L, pero eran  $> 400$  células/ $\mu$ L al ingresar al estudio en respuesta a  $\geq 12$  meses de TAR de gran actividad, este grupo fue de 31 sujetos (14 receptores de la vacuna y 17 del placebo). Finalmente, se incluyó un grupo de 15 sujetos que fueron controles negativos para VIH de la misma edad. Los sujetos de cada grupo de pacientes que viven con VIH se asignaron de forma aleatoria para recibir 2 dosis de Varivax™ (Oka; Merck) o placebo en un diseño estratificado bloqueado emparejado por edad y sexo de forma ciega. Las dosis se administraron en las semanas 0 y 12 del estudio. Los controles de pacientes VIH negativos recibieron la vacuna activa en el mismo intervalo de tiempo. La efectividad de la vacuna se midió en términos de inmunidad mediada por células específicas de Virus Varicela – Zoster (VZV), que se midió a su vez mediante la frecuencia de células que responden (*RCF por sus siglas en ingles*), el ensayo de proliferación de linfocitos (*LPA por sus siglas en ingles*) y ELISPOT en las semanas 0, 12 y 24. A las 12 semanas después de la segunda dosis de vacuna, los sujetos con  $> 400$  células/ $\mu$ L y que recibieron la vacuna presentaron un RCF promedio de 1.78 (desviación estándar de 0.5) mientras que los sujetos que recibieron placebo tuvieron un RCF promedio de 2.53 (desviación estándar de 0.5). Se determinó una diferencia entre ambos valores promedios de RCF de 0.75 (IC95% 0.41; 1.09). En cuanto a seguridad, no se presentaron reacciones adversas serias. La

certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue alta, por lo que se puede tener confianza sobre los resultados del estudio.

### **8.5.5. Marco de la evidencia a la decisión (EtD).**

#### **8.5.5.1. Balance riesgo-beneficio**

De acuerdo a la evidencia de efectividad consultada, se encuentra que probablemente el balance de los efectos deseados se encuentra a favor de las intervenciones, y superan los efectos indeseados, los cuales fueron medidos como eventos adversos con bajos porcentajes de aparición, pero si un apreciable beneficio al generar respuesta inmunitaria protectora frente a los microorganismos para los cuales se vacunó.

La evidencia sugiere que las vacunas como la de VPH, influenza, hepatitis B no tienen restricción en cuanto al recuento de células CD4 que contraindique la vacunación, pero la vacunación contra hepatitis B cuenta con la posibilidad de hacerle seguimiento con los títulos de anticuerpos, por lo que está indicado realizarlos para esta y para las que tengan esta posibilidad, con el fin de evaluar la protección posvacunal.

En cuanto a la vacunación contra el VHA, varicela, zoster, fiebre amarilla y triple viral, no se identificó evidencia de uso en personas con recuentos de células CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup>.

#### **8.5.5.2. Recursos (costos) requeridos**

No se encontró evidencia respecto a recursos requeridos para la vacunación en relación a las intervenciones evaluadas, sin embargo, se encontró que algunas vacunas no incurrirían en gastos dado que están cubiertas por el plan de beneficios para personas con VIH como es el caso de las vacunas contra la hepatitis B, COVID-19, fiebre amarilla e influenza, neumococo pero algunas otras pueden incurrir en gastos a las personas, ya que su cobertura en adultos no está financiada con cargo a la UPC, como es el caso de la vacuna TDAP.

#### **8.5.5.3. Valores y preferencias**

No se encontró evidencia respecto a los valores y preferencias de los pacientes en la vacunación para alguna de las intervenciones evaluadas.

#### **8.5.5.4. Costo efectividad**

En cuanto a la costo efectividad, se encontró un estudio que exponía la evidencia relacionada a este tópico para la vacuna de la influenza. Boer et al., 2017(114) que buscaba evaluar si las vacunas tetravalentes (QIV) contra la influenza ofrecen una mejor relación calidad-precio que las vacunas trivalentes (TIV) contra la influenza en países de medianos y bajos ingresos (Sudáfrica y Vietnam comparada con Australia), planteó un modelo de análisis económico que estimó la costo efectividad de vacunar al 15% con las vacuna tetravalente versus trivalente priorizando a personas convivientes con VIH. Para la

evaluación de los costos totales y las pérdidas de AVAC de las alternativas sin vacunación, TIV y QIV se sumaron durante el período 2003 a 2013 y la ICER se calculó dividiendo los costos incrementales por los AVAC incrementales. Como el análisis fue retrospectivo y la vacunación se realizó estacionalmente, sin descontar los costos ni los efectos sobre la salud que cayeron en el mismo año que la vacunación, los costos futuros (por ejemplo, pérdidas de productividad a lo largo de la vida) se descontaron a los valores actuales al 3% anual, mientras que los efectos futuros en la salud (por ejemplo, mortalidad prematura) no se descontaron.

El análisis se realizó desde una perspectiva social. Los resultados evidenciaron la relación costo-efectividad incremental (ICER) de QIV versus TIV que se estimó en \$4183 / AVAC en Sudáfrica, \$ 1505 / AVAC en Vietnam y \$ 80,966 / AVAC en Australia, esto demostrando una ICER variable, la cual podría ser justificada por las diferencias epidemiológicas de la influenza, las comorbilidades y los costos unitarios. Para que TIV o QIV sea la alternativa más rentable, depende en gran medida de la carga de influenza B entre las subpoblaciones seleccionadas para la vacunación, además de los umbrales de disposición a pagar específicos del país y el impacto presupuestario (114).

#### *8.5.5.5. Equidad*

El Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021 establece como uno de sus objetivos “disminuir el riesgo de enfermar y morir por enfermedades prevenibles con vacunas”. Para lograrlo, traza un conjunto de intervenciones sectoriales, transectoriales y comunitarias que busca prevenir, controlar o minimizar los riesgos de presencia de estas enfermedades y tener una cobertura igual o superior al 95% en todos los biológicos que hacen parte del esquema nacional, así como mantener la erradicación de la poliomielitis, consolidar la eliminación del sarampión, la rubéola, el síndrome de rubéola congénita, controlar el tétanos neonatal, la fiebre amarilla, difteria, tuberculosis meníngea, hepatitis A y B, la enfermedad grave por neumococo o *Haemophilus influenzae* tipo b, la enfermedad diarreica por rotavirus, la tos ferina, parotiditis, influenza, varicela y el cáncer de cuello uterino producido por el virus del papiloma humano (128).

Según el observatorio así vamos en salud, se encuentran inequidades en el país en cuanto a la cobertura de las vacunas en diferentes regiones. En Colombia, solo en los años 2006, 2007 y 2009, se han alcanzado coberturas útiles de vacunación (superiores al 95%). Sin embargo, según datos del Ministerio de Salud y Protección Social este porcentaje ha venido fluctuando entre el 85% y 95% en los últimos 10 años (129).

Proteger a la población que vive con VIH y prevenir patologías que son inmunoprevenibles denota una gran importancia para este panel, por lo que este punto fue tomado muy en cuenta en la selección de las intervenciones aquí relacionadas.

#### *8.5.5.6. Aceptabilidad*

No se identificó evidencia relacionada con la aceptabilidad de la vacunación para personas que viven con VIH.



### 8.5.5.7. Factibilidad

En Colombia hay un plan ampliado de inmunizaciones el cual cuenta con un grupo de vacunas para la población adulta, entre estas se encuentran el toxoide tetánico y diftérico del adulto indicado para mujeres en edad fértil entre los 10 y 49 años de edad; la vacuna contra la influenza estacional indicada tanto para gestantes como para adultos mayores de 60 años y comorbilidad incluyendo VIH y las TDAP la cual es solo para mujeres gestantes. Adicionalmente, en lo establecido por la resolución 3512 de 2019 la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna contra el neumococo 13 se encuentra financiada para su uso según la GPC para la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con VIH/SIDA (130)(131) La vacuna de neumococo 23 se puede prescribir mediante MIPRES. Las otras vacunas disponibles en el plan son para edades no adultas.

### 8.6. Referencias

1. Cuenta de Alto Costo. Magnitud, tendencia y acceso a servicios como resultado de las intervenciones en las enfermedades de alto costo 2019 [Internet]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/magnitud-tendencia-y-acceso-2019/>
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del VIH SIDA en Colombia 2019. 2020;162.
3. Kalinjuma A V., Glass TR, Weisser M, Myeya SJ, Kasuga B, Kisung'a Y, et al. Prospective assessment of loss to follow-up: incidence and associated factors in a cohort of HIV-positive adults in rural Tanzania. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(3):1–10.
4. Altice F, Evuarherhe O, Shina S, Carter G, Beaubrun AC. Adherence to HIV treatment regimens: Systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:475–90.
5. Basti B, Mahesh V, Bant D, Bathija G. Factors affecting antiretroviral treatment adherence among people living with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: A prospective study. *J Fam Med Prim Care.* 2017;6(3):482.
6. Belayihun B, Negus R. Antiretroviral Treatment Adherence Rate and Associated Factors among People Living with HIV in Dubti Hospital, Afar Regional State, East Ethiopia. *Int Sch Res Not.* 2015;2015:1–5.
7. Koole O, Houben RMGJ, Mzembe T, Van Boeckel TP, Kayange M, Jahn A, et al. Improved retention of patients starting antiretroviral treatment in Karonga District, Northern Malawi, 2005-2012. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(1):3–6.
8. Leyva-Moral JM, Loayza-Enriquez BK, Palmieri PA, Guevara-Vasquez GM, Elias-Bravo UE, Edwards JE, et al. Adherence to antiretroviral therapy and the associated factors among people living with HIV/AIDS in Northern Peru: A cross-sectional study. *AIDS Res Ther.* 2019;16(1):1–12.
9. Pérez J. Adherencia al tratamiento antirretroviral de personas con VIH/sida en la Atención Primaria de Salud. *Rev Habanera Ciencias Medicas.* 2020;6(5):1–15.
10. Llenas-García J, Wikman-Jorgensen P, Hobbins M, Mussa MA, Ehmer J, Keiser O, et al. Retention in care of HIV-infected pregnant and lactating women starting ART under Option B+ in rural Mozambique. *Trop Med Int Heal.* 2016;21(8):1003–12.



11. Ghiasvand H, Waye KM, Noroozi M, Harouni GG, Armoon B, Bayani A. Clinical determinants associated with quality of life for people who live with HIV/AIDS: A Meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):1–11.
12. Ghiasvand H, Higgs P, Noroozi M, Ghaedamini Harouni G, Hemmat M, Ahounbar E, et al. Social and demographical determinants of quality of life in people who live with HIV/AIDS infection: evidence from a meta-analysis. *Biodemography Soc Biol.* 2019;65(1):57–72.
13. Ford N, Orrell C, Shubber Z, Apollo T, Vojnov L. HIV viral resuppression following an elevated viral load: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2019;22(11):1–6.
14. Fuge TG, Tsourtos G, Miller ER. A systematic review and meta-analyses on initiation, adherence and outcomes of antiretroviral therapy in incarcerated people. *PLoS One.* 2020;15(5):1–27.
15. Amankwaa I, Boateng D, Quansah DY, Akuoko CP, Evans C. Effectiveness of short message services and voice call interventions for antiretroviral therapy adherence and other outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(9):1–20.
16. Cao B, Gupta S, Wang J, Hightow-Weidman LB, Muessig KE, Tang W, et al. Social Media Interventions to Promote HIV Testing, Linkage, Adherence, and Retention: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2017;19(11):e394–e394.
17. Musayón-oblitás Y, Cárcamo C, Gimbel S, Cárcamo C. Counseling for improving adherence to antiretroviral treatment : a systematic review. *AIDS Care.* 2018;0(0):1–10.
18. Boucher LM, Liddy C, Mihan A, Kendall C. Peer-led self-management interventions and adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV: a systematic review. *AIDS Behav.* 2019;1–25.
19. Pellowski JA, Price DM, Harrison AD, Tuthill EL, Myer L, Operario D, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Antiretroviral Therapy (ART) Adherence Interventions for Women Living with HIV. *AIDS Behav.* 2019 Aug;23(8):1998–2013.
20. Puchalski LM, Van Lettow M, Pham B, Straus SE, Hosseinipour MC, Rosenberg NE, et al. What interventions are effective in improving uptake and retention of HIV-positive pregnant and breastfeeding women and their infants in prevention of mother to child transmission care programmes in low-income and middle-income countries? A systematic rev. *BMJ Open.* 2019;9(7):e024907.
21. Zanolini A, Sikombe K, Sikazwe I, Eshun-Wilson I, Somwe P, Bolton Moore C, et al. Understanding preferences for HIV care and treatment in Zambia: Evidence from a discrete choice experiment among patients who have been lost to follow-up. *PLoS Med.* 2018;15(8):1–15.
22. Acurcio DA, Bonolo DF, Ceccato B, Guimarães C, Drew M, Horizonte B, et al. Cost-Effectiveness of Initial Adherence to Antiretroviral Therapy among HIV. 2006;
23. Koenig SP, Bang H, Severe P, Jean Juste MA, Ambroise A, Edwards A, et al. Cost-Effectiveness of Early Versus Standard Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults in Haiti. Salomon JA, editor. *PLoS Med.* 2011 Feb;8(9):e1001095.
24. Losina E, Touré H, Uhler LM, Anglaret X, Paltiel AD, Balestre E, et al. Cost-effectiveness of preventing loss to follow-up in HIV treatment programs: A Côte

d'Ivoire appraisal. *PLoS Med.* 2009;6(10).

25. Anderson AN, Higgins CM, Haardörfer R, Holstad MMD, Nguyen MLT, Waldrop-Valverde D. Disparities in Retention in Care Among Adults Living with HIV/AIDS: A Systematic Review. *AIDS Behav.* 2020;24(4):985–97.
26. Thrasher AD, Earp JAL, Golin CE, Zimmer CR. Discrimination, distrust, and racial/ethnic disparities in antiretroviral therapy adherence among a national sample of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49(1):84–93.
27. Mutchler MG, Bogart LM, Klein DJ, Wagner GJ, Klinger IA, Tyagi K, et al. Age matters: differences in correlates of self-reported HIV antiretroviral treatment adherence between older and younger Black men who have sex with men living with HIV. 2020;31(8):965–72.
28. Klein PW, Psihopaidas D, Xavier J, Cohen SM. HIV-related outcome disparities between transgender women living with HIV and cisgender people living with HIV served by the Health Resources and Services Administration's Ryan White HIV/AIDS Program: A retrospective study. *PLoS Med.* 2020;17(5):1–16.
29. Georgette N, Siedner MJ, Petty CR, Zanoni BC, Carpenter S, Haberer JE. Impact of a clinical program using weekly Short Message Service (SMS) on antiretroviral therapy adherence support in South Africa: a retrospective cohort study. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;17(1):1–9.
30. Martin CA, Upvall MJ. A Mobile Phone HIV Medication Adherence Intervention: Acceptability and Feasibility Study. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2016;27(6):804–16.
31. Duggal M, Chakrapani V, Liberti L, Satyanarayana V, Varghese M, Singh P, et al. Acceptability of mobile phone-based nurse-delivered counseling intervention to improve HIV treatment adherence and self-care behaviors among HIV-positive women in India. *AIDS Patient Care STDS.* 2018;32(9):349–59.
32. Endebu T, Deksisia A, Dugasa W, Mulu E, Bogale T. Acceptability and feasibility of short message service to improve ART medication adherence among people living with HIV/AIDS receiving antiretroviral treatment at Adama hospital medical college, Central Ethiopia. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1–11.
33. Mostashari F, Riley E, Selwyn PA, Altice FL. Acceptance and adherence with antiretroviral therapy among HIV-infected women in a correctional facility. Vol. 18, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology.* 1998. p. 341–8.
34. Horvath KJ, Oakes JM, Rosser BRS, Danilenko G, Vezina H, Amico KR, et al. Feasibility, acceptability and preliminary efficacy of an online peer-to-peer social support ART adherence intervention. *AIDS Behav.* 2013 Jul;17(6):2031–44.
35. Ministerio de de Salud y Protección Social Colombia. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. GPC -2014-39.
36. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: &em>Standards of Medical Care in Diabetes—2020&lt;/em> Diabetes Care [Internet]. 2020 Jan 1;43(Supplement 1):S14 LP-S31. Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1/S14.abstract](http://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14.abstract)
37. Aung HL, Aghvinian M, Gouse H, Robbins RN, Brew BJ, Mao L, et al. Is There Any Evidence of Premature, Accentuated and Accelerated Aging Effects on

- Neurocognition in People Living with HIV? A Systematic Review. Vol. 25, AIDS and Behavior. Springer US; 2020. 917–960 p.
38. Pramukti I, Lindayani L, Chen YC, Yeh CY, Tai TW, Fetzer S, et al. Bone fracture among people living with HIV: A systematic review and meta-regression of prevalence, incidence, and risk factors. *PLoS One*. 2020;15(6):1–14.
  39. Eyawo O, Brockman G, Goldsmith CH, Hull MW, Lear SA, Bennett M, et al. Risk of myocardial infarction among people living with HIV: An updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(9):e025874. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/early/by/section>
  40. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(9):e515–23.
  41. Mapanga W, Chipato T, Feresu SA. Treatment of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries: A protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018;7(1):1–6.
  42. Albuquerque A, Rios E, Schmitt F. Recommendations favoring anal cytology as a method for anal cancer screening: A systematic review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12).
  43. Aves T, Tambe J, Siemieniuk RAC, Mbuagbaw L. Antiretroviral resistance testing in HIV-positive people. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006495.pub5>
  44. Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, Chaiyakunapruk N, Reisfeld B, Scholfield NC, et al. Association of HLA-B\*5701 Genotypes and Abacavir-Induced Hypersensitivity Reaction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2015 Feb;18(1):68.
  45. Deckert A, Neuhaus F, Klose C, Bruckner T, Beiersmann C, Haloka J, et al. Assessment of renal function in routine care of people living with HIV on ART in a resource-limited setting in urban Zambia. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184766.
  46. Glaser N, Deckert A, Phiri S, Rothenbacher D, Neuhaus F. Comparison of various equations for estimating GFR in Malawi: How to determine renal function in resource limited settings? *PLoS One*. 2015;10(6):1–17.
  47. Pernot S, Boucheron P, Péré H, Lucas ML, Veyer D, Fathallah N, et al. Comparison of anal cancer screening strategies including standard anoscopy, anal cytology, and HPV genotyping in HIV-positive men who have sex with men. *Br J Cancer*. 2018;119(3):381–6.
  48. D'Souza G, Wentz A, Wiley D, Shah N, Barrington F, Darragh TM, et al. Anal cancer screening in men who have sex with men in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(5):570–6.
  49. Martínez Buitrago E, Oñate JM, García-Goez JF, Álvarez J, Lenis W, Sañudo LM, et al. HLA-B\*57:01 allele prevalence in treatment-Naïve HIV-infected patients from Colombia. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–8.
  50. Blaser N, Bertisch B, Kouyos RD, Calmy A, Bucher HC, Cavassini M, et al. Impact of screening and antiretroviral therapy on anal cancer incidence in HIV-positive MSM. *Aids*. 2017;31(13):1859–66.

51. Hamers RL, Sawyer AW, Tuohy M, Stevens WS, de Wit TFR, Hill AM. Cost-effectiveness of laboratory monitoring for management of HIV treatment in sub-Saharan Africa: a model-based analysis. *AIDS*. 2012 Feb;26(13):1663–72.
52. Lam JMC, Hoch JS, Tinmouth J, Sano M, Raboud J, Salit IE. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *Aids*. 2011;25(5):635–42.
53. Costo FC de E de A. Situacion del VIH SIDA en colombia 2019. 2020;162.
54. Erqou S, Lodebo BT, Masri A, Altibi AM, Echouffo-Tcheugui JB, Dzudie A, et al. Cardiac Dysfunction Among People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Hear Fail*. 2019;7(2):98–108.
55. Agudelo-Gonzalez S, Murcia-Sanchez F, Salinas D, Osorio J. Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012. *Infectio*. 2015;19(2):52–9.
56. Chepkondol GK, Jolly PE, Yatic N, Mbowe O, Jaoko WG. Types and prevalence of hiv-related opportunistic infections/conditions among hiv-positive patients attending kenyatta national hospital in nairobi, Kenya. *Afr Health Sci*. 2020;20(2):615–24.
57. Pang W, Shang P, Li Q, Xu J, Bi L, Zhong J, et al. Prevalence of opportunistic infections and causes of death among hospitalized HIV-infected patients in Sichuan, China. *Tohoku J Exp Med*. 2018;244(3):231–42.
58. Lopera MM, Lemos Y. Factores Socieconomicos. *Biomédica*. 2019;39(1):186–204.
59. Marín JEG. Toxoplasmosis: un problema de salud pública en Colombia. *Rev salud pública*. 2002;4(1s):7–10.
60. Kim KR, Kim JM, Kang JM, Kim YJ. Pneumocystis jirovecii pneumonia in pediatric patients: An analysis of 15 confirmed consecutive cases during 14 years. *Korean J Pediatr*. 2016;59(6):252–5.
61. Vélez L, Correa LT, Maya MA, Mejía P, Ortega J, Bedoya V, et al. Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage samples in immunosuppressed patients with suspected pneumonia: Analysis of a protocol. *Respir Med*. 2007;101(10):2160–7.
62. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo Á, Agudelo CI, Castañeda E, et al. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica*. 2007 Mar;27(1 SE-Artículos originales):94–109.
63. Escandón P, de Bedout C, Lizarazo J, Agudelo CI, Tobón Á, Bello S, et al. Cryptococcosis in colombia: Results of the national surveillance program for the years 2006-2010. *Biomedica*. 2012;32(3):386–98.
64. Medina LA, Franco L. Prevalencia de Cryptosporidium en muestras fecales en Medellin. Estudio de 10 casos. *Salud Uninorte*. 1988. p. 45–52.
65. Botero JH, Montoya MN, Vanegas AL, Díaz A, Navarro-i-Martínez L, Bornay FJ, et al. Frecuencia de microsporidiosis intestinal en pacientes positivos para VIH mediante las técnicas de Gram cromotropo rápido y PCR. *Biomédica*. 2004;24(4):375.
66. Uribe GV, Rueda ZV, Vélez LA, Aguirre DC, Gómez-Arias RD. Histoplasmosis en pacientes con sida. Un estudio de cohorte en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2010;14:99–106.

67. Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al. Histoplasmosis en Colombia: resultados de la encuesta nacional, 1992-2008. *Biomédica*. 2011;31(3):344.
68. Arvelo MC. Coinfección tuberculosis y VIH / SIDA , en el Hospital. 2017;28:66–74.
69. Cytomegalovirus infection in patients with HIV infection - PubMed.
70. Awotiwon AA, Johnson S, Rutherford GW, Meintjes G, Eshun-Wilson I. Primary antifungal prophylaxis for cryptococcal disease in HIV-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(8).
71. Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: A systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(12):1422–8.
72. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11.
73. Rajapakse S, Weeratunga P, Rodrigo C, de Silva NL, Fernando SD. Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. *Pathogens and Global Health*. 2017.
74. Uthman MMB, Uthman OA, Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
75. Jung Y, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, et al. Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1426–32.
76. Yangco BG, Buchacz K, Baker R, Palella FJ, Armon C, Brooks JT. Is primary mycobacterium avium complex prophylaxis necessary in patients with CD4 <50 Cells/ $\mu$ L Who are virologically suppressed on cART? *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(6):280–3.
77. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TMC, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim- sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis*. 1999;
78. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A Randomized Trial of Three Antipneumocystis Agents in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1995;
79. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santín M, Casanova A, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. 1995;
80. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 021*. *N Engl J Med*. 1992 Dec;327(26):1842–8.
81. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al.

- Itraconazole Prophylaxis for Fungal Infections in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Clin Infect Dis*. 1999 May;28(5):1049–56.
82. Schuman P, Capps L, Peng G, Vazquez J, El-Sadr W, Goldman AI, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126(9):689–96.
  83. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):277–84.
  84. Smith D, Bell J, Johnson M, Youle M, Gazzard B, Tchamouloff S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of itraconazole capsules for the prevention of deep fungal infections in immunodeficient patients with HIV infection. *HIV Med*. 2001;2(2):78–83.
  85. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, Craig CP, Alston B, Fisher E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. *Aids*. 1998;12(3):269–77.
  86. Walker SM, Cox E, Revill P, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Mallewa J, et al. The cost-effectiveness of prophylaxis strategies for individuals with advanced HIV starting treatment in Africa. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(3).
  87. Girard P-M, Landman R, Gaudebout C, Olivares R, Saimot AG, Jelazko P, et al. Dapsone-Pyrimethamine Compared with Aerosolized Pentamidine as Primary Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Toxoplasmosis in HIV Infection. *N Engl J Med*. 1993 May;328(21):1514–20.
  88. Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R, et al. Low-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Prophylaxis for Toxoplasmic Encephalitis in Patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1992 Jul;117(2):106–11.
  89. Klinker H, Langmann P, Richter E. Pyrimethamine alone as prophylaxis for cerebral toxoplasmosis in patients with advanced HIV infection. *Infection*. 1996;24(4):324–7.
  90. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
  91. Social. M de S y P. Resolución 227 de 2020 Por medio de la cual se adoptan los lineamiento técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis -PNPCT y se dictan otras disposiciones [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resolución No. 227 de 2020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 227 de 2020.pdf)
  92. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle P-Y. Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1130–9.
  93. Immunizations in patients with HIV - UpToDate.
  94. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(8):397–410.
  95. Piñera C, Blamey R, Villena R. Vacunas en pacientes con VIH/SIDA. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2020;31(3):317–29.

96. CDC C for DC and P. Pneumococcal vaccine for adults. *Med Lett Drugs Ther.* 2012;54(1402):87–8.
97. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: Systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine.* 2014;32(43):5585–92.
98. Lindsey BB, Armitage EP, Kampmann B, de Silva TI. The efficacy, effectiveness, and immunogenicity of influenza vaccines in Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019;19(4):e110–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&N=30553695>
99. Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2014.
100. Mavundza EJ, Wiyeh AB, Mahasha PW, Halle-Ekane G, Wiysonge CS. A systematic review of immunogenicity, clinical efficacy and safety of human papillomavirus vaccines in people living with the human immunodeficiency virus. Vol. 16, *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* Taylor and Francis Inc.; 2020. p. 426–35.
101. Okwen MP, Reid S, Njei B, Mbuagbaw L. Hepatitis B vaccination for reducing morbidity and mortality in persons with HIV infection. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2014.
102. Garrido HMG, Schnyder JL, Tanck MWT, Vollaard A, Spijker R, Grobusch MP, et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccination in HIV infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020 Dec;29.
103. Nunes MC Moultrie A Ortiz JR, Neuzil KM, Klugman KP, Simoes EAF, Weinberg A, Madhi SA, Maternal Flu Trial Team, Cutland C L JS. Immunogenicity and safety of different dosing schedules of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women with HIV: a randomised controlled trial. *lancet HIV.* 2020;7(2):e91–e91.
104. Seo YB Song JY Cheong HJ, Kim WJ, Lee J CHJ. Safety and immunogenicity of influenza vaccine among HIV-infected adults: conventional vaccine vs. intradermal vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(2):478.
105. Launay O, Grabar S, Gordien E, Desaint C, Jegou D, Abad S, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49(3):272–5.
106. Kemper CA, Haubrich R, Frank I, Dubin G, Buscarino C, McCutchan JA, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2003;187(8):1327–31.
107. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, Kuter BJ, Grosso AD, Lakkis H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1207–13.
108. Jonathan E. Kaplan M, Constance Benson M, King K. Holmes, MD P, John T. Brooks M, Alice Pau P, Henry Masur M. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents </P><P>Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America</.

109. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink H-J, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2015 Apr;211(8):1279–87.
110. Mullane KM, Winston DJ, Wertheim MS, Betts RF, Poretz DM, Camacho LH, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *J Infect Dis.* 2013 Nov;208(9):1375–85.
111. Weinberg A, Levin MJ, Macgregor RR. Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum Vaccin.* 2010 Apr;6(4):318–21.
112. Spina FG, Gouvea A, Succi RC de M, Calanca F, Weckx LY, Terreri MT, et al. Immune response to a Tdap booster in vertically HIV-infected adolescents. *Vaccine.* 2018;36(37):5609–16.
113. Kroon FP, Van Dissel JT, Labadie J, Van Loon AM, Van Furth R. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of cd4 + T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995;21(5):1197–203.
114. de Boer PT, Kelso JK, Halder N, Nguyen TPL, Moyes J, Cohen C, et al. The cost-effectiveness of trivalent and quadrivalent influenza vaccination in communities in South Africa, Vietnam and Australia. *Vaccine.* 2018;36(7):997–1007.
115. Seo YB, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ, Lee J CHJ. Safety and immunogenicity of influenza vaccine among HIV-infected adults: conventional vaccine vs. intradermal vaccine. *Hum vaccines Immunother.* 2016;12(2):478.
116. Sibailly TS et al. Poor antibody response to yellow fever vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(12):177–79.
117. Veit O et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2009;1(48):659–66.
118. Pacanowski J et al. Plasma HIV-RNA is the key determinant of long-term antibody persistence after yellow fever immunization in a cohort of 364 HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59(4):360–67.
119. Colin de Verdiere N, Durier C, Samri A, Meiffredy V, Launay O, Matheron S, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2018;32(16):2291–9.
120. Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine.* 2013;31(48):5745–53.
121. Hidalgo-Tenorio C, Ramírez-Taboada J, Gil-Anguita C, Esquivias J, Omar-Mohamed-Balgahata M, SamPedro A, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (qHPV) vaccine in HIV-positive Spanish men who have sex with men (MSM). *AIDS Res Ther.* 2017;14(1):1–12.
122. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older:



- AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct;67(9):1339–46.
123. Castro P, Plana M, González R, López A, Vilella A, Argelich R, et al. Influence of a vaccination schedule on viral load rebound and immune responses in successfully treated HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Dec;25(12):1249–59.
  124. Belmonti S, Rossetti B, Modica S, Paglicci L, Borghetti A, Ciccullo A, et al. Long-Term Serological Response to 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Versus 23-Valent Polysaccharide Vaccine in HIV-Infected Adults. *Infect Dis Ther*. 2019;8(3):453–62.
  125. Hung C-C, Chang S-Y, Su C-T, Chen Y-Y, Chang S-F, Yang C-Y, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serological responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination among patients with HIV infection who received highly active antiretroviral therapy\*. *HIV Med*. 2010 Jan;11(1):54–63.
  126. Cheng A, Chang S-Y, Tsai M-S, Su Y-C, Liu W-C, Sun H-Y, et al. Long-term immune responses and comparative effectiveness of one or two doses of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in HIV-positive adults in the era of combination antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*. 2016 Jan;19(1):20631.
  127. Benson CA, Andersen JW, Macatangay BJC, Mailliard RB, Rinaldo CRJ, Read S, et al. Safety and Immunogenicity of Zoster Vaccine Live in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults With CD4+ Cell Counts >200 Cells/mL Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Nov;67(11):1712–9.
  128. Social M de S y P. Manual Técnico Administrativo de PAI (TOMO 5). Manual Técnico Administrativo de PAI. 2016. 18–22 p.
  129. salud. A vamos en. Cobertura de vacunación triple viral en niños de un año Georeferenciado [Internet]. Available from: <https://www.asivamosensalud.org/indicadores/gestion-del-riesgo/cobertura-de-vacunacion-triple-viral-en-ninos-de-un-ano>
  130. Ministerio de la Protección Social. Lineamiento para la evaluación de coberturas, oportunidad y esquema completo de vacunación. 2011;(32):37.
  131. Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia. Resolución No. 3512 de 2019: Por la cual se actualizan los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) Anexo 1. Listado de medicamentos financiados por la UPC. D Of. 2019;146.
  132. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Resolución 2481 de 2020. 2020.
  133. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). POS Pópuli.
  134. De Smith, Bell J, Johnson M, Youle M, Gazzard B, Tchamouroff S, et al. A randomized, doubled-blind, placebo-controlled study of itraconazole capsules for the prevention of deep fungal infections in immunodeficient patients with HIV infection. *HIV Med*. 2001;2(2):78–83.
  135. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization; 2018.

## 9. RECOMENDACIONES DIRIGIDAS A POBLACIÓN ADOLESCENTE.

### 9.1. Introducción

La adolescencia es un proceso que comprende cambios a nivel físico, social, cognitivo y psicológico, adicional a esto las condiciones regionales, sociales, económicas, culturales y étnicas hacen que exista una alta variabilidad entre las personas que pertenecen a este grupo poblacional dado que, aunque pertenezcan al mismo grupo, pueden encontrarse en diferentes etapas y procesos en su desarrollo (1).

La población de adolescentes que viven con VIH, se consideran un grupo vulnerable ante la infección de VIH, dentro de las razones se ha destacado la falta de información; se ha descrito que pueden existir diferencias que dan lugar a brechas, ya que la formación y educación es distinta entre los adolescentes y en algunos contextos la información con respecto a este tema puede ser abordada en la agenda familiar y comunitaria, mientras que en otros casos es un tema reservado (1).

Adicional a lo anterior, se ha mencionado la escasa posibilidad de desarrollar acciones de prevención personal por parte de este grupo poblacional (1), entre lo que se destaca la baja frecuencia de uso correcto del preservativo, consumo de bebidas alcohólicas o uso de drogas, que aumentan la probabilidad de participar de comportamientos de alto riesgo (2). Por otra parte, existen factores que deben tenerse en cuenta en relación al tratamiento, por ejemplo, el grado de cumplimiento de este, ya que es probable que los adolescentes dejen de tomar algunas dosis para evitar revelar su estado de seropositividad (2).

Este capítulo se diseñó con el fin de identificar las recomendaciones discutidas para esta población y tener en cuenta aspectos específicos para facilitar su implementación. Estas recomendaciones se elaboraron en el marco metodológico de la GPC de pediatría y de adultos (el desarrollo metodológico del proceso para la generación de recomendaciones se explica en detalle en el numeral 2); se discutieron con un grupo especial de expertos en: el manejo de adolescentes, clínicos de adultos, y de pediatría. Así mismo, se describen las consideraciones especiales que se abordaron específicamente para esta población, dadas sus características particulares.

Las recomendaciones se mantuvieron en cuanto su contenido, fuerza y direccionalidad, por lo que no se requirió una votación adicional. Se presentarán consecutivamente para la dimensión de *prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y retención*. La síntesis de evidencia se amplía en el capítulo correspondiente de la dimensión. Las consideraciones adicionales de las recomendaciones se pueden consultar en las respectivas guías (GPC de adultos o de pediatría, según corresponda), en este capítulo solo se mostrarán las que el panel consideró particularmente para adolescentes.

### 9.2. Dimensión prevención

#### 9.2.1. Preguntas clínicas

Las preguntas clínicas fueron tomadas de las GPC para la población de adultos:

- En personas sexualmente activas con riesgo substancial de infección por VIH con indicación de profilaxis preexposición con medicamentos, ¿cuál esquema de antirretrovirales y estrategia de entrega debe usarse para prevenir que adquieran la infección por VIH? (Pregunta 1)
- En personas con exposición ocupacional y no ocupacional al VIH, ¿se debe usar TDF/FTC DTG o TAF/FTC DTG o TDF/FTC RAL o TAF/FTC RAL o TDF/FTC DRV/r o TAF/FTC DRV/r o TDF/FTC ATV/r o TAF/FTC ATV/r o un esquema individualizado de antirretrovirales de acuerdo con las características de la fuente de la exposición versus otros esquemas de antirretrovirales basados en dos o tres fármacos para la prevención de la infección por VIH? (Pregunta 2)

Para la dimensión de prevención, en personas con indicación de profilaxis preexposición, se tomó la pregunta clínica 1 y la recomendación 1. En el caso de las recomendaciones en personas con exposición ocupacional y no ocupacional al VIH, se tomó la pregunta clínica 2 y las recomendaciones 5 y 6.

### 9.2.2. Recomendaciones

#### **Recomendación 1 (GPC adultos):**

Se recomienda el uso de tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) diario o tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) diario como medicamento para profilaxis preexposición de la infección por VIH en personas mayores de 12 años que se evalúen como de riesgo substancial de adquirir la infección por VIH.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** Moderada

Observaciones: el riesgo substancial de adquirir la infección por VIH se definió con base en los criterios de reclutamiento para los estudios fuente de la evidencia, los cuales fueron haber presentado en los 6 meses anteriores al reclutamiento alguno de los siguientes: antecedentes de una infección de transmisión sexual aguda, historial de sexo transaccional, tener relaciones sexuales sin condón con alguien cuyo estado de infección por el VIH sea desconocido o positivo, haber recibido PEP no ocupacional. Sin embargo, antes de ingresar al programa debe evaluarse el riesgo de infección por VIH de manera individualizada.

#### **Justificación para adolescentes**

Un estudio realizado en Estados Unidos (3) realizado en adolescentes entre los 15 y 19 años de edad reportó que los participantes toleraron bien la profilaxis con TDF/FTC diaria, sin interrupciones documentadas debido a efectos adversos y sin resultados de laboratorio anormales confirmados. Aproximadamente, la mitad alcanzó niveles protectores de fármacos durante las visitas mensuales, pero la adherencia disminuyó con

las visitas trimestrales. La incidencia del VIH fue alta en comparación con otros ensayos clínicos abiertos en los Estados Unidos y casi el doble de la tasa encontrada en el estudio complementario ATN110 (4), que inscribió a HSH de 18 a 22 años; sin embargo, el objetivo principal del estudio no fue valorar la efectividad de TDF/FTC. Los autores concluyeron que los jóvenes pueden necesitar un contacto adicional con los miembros del personal clínico para mantener una alta adherencia.

En cuanto a maraviroc y los anillos de dapirivina, no tienen evidencia reportada para adolescentes, para el caso de maraviroc, no se cuenta con indicación INVIMA para este grupo de edad; por lo anterior, no se consideraron en este capítulo.

### Consideraciones adicionales

- Para el caso de menores de 14 años que soliciten terapia pre exposición, se deberá realizar asesoría y entrega del medicamento, adicionalmente se deberá activar la ruta de atención de violencia sexual para su manejo correspondiente. Cumplir con las responsabilidades que impone la ley de la protección de víctimas de delitos sexuales e informar a las autoridades competentes; en ningún caso limita o modifica la atención en salud que debe entregarse.
- Para evitar estigmatización y teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes que no quieran ser atendidos en sitios donde se atiende a personas viviendo con VIH, se debe brindar la posibilidad de ser atendidos y entregar la profilaxis cuando esté indicada en otros escenarios, incluyendo servicios de primer nivel de atención y con la posibilidad de utilizar los mecanismos dispuestos para la atención ambulatoria.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 5 (GPC adultos):**

Se recomienda el uso de esquemas basado en 3 medicamentos como: tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/dolutegravir (TDF/FTC/DTG), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir (TDF/FTC/RAL), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir-cobicistat (TDF/FTC/EVG/c), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir-ritonavir (TDF/FTC/DRV/r) o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/maraviroc (TDF/FTC/MVC) como regímenes de profilaxis post-exposición en adultos con exposición no ocupacional y ocupacional.

**Observación:** El inicio de la profilaxis debe iniciarse tan pronto como sea posible y nunca más allá de las 72 horas contadas a partir del momento de la exposición.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** Muy baja

Marco evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece las intervenciones recomendadas
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece las intervenciones recomendadas
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 6 (GPC adultos):**

No se recomienda usar esquemas basados en zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) como columna vertebral o con lopinavir /ritonavir (LPV/r) o atazanavir (ATV) con o sin ritonavir como tercer medicamento para profilaxis postexposición del VIH en adultos con exposición no ocupacional y ocupacional.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte en contra

**Certeza de la evidencia:** Muy baja

Marco evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención

Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

### 9.3. Dimensión diagnóstico

#### 9.3.1. Preguntas clínicas

Las preguntas clínicas fueron tomadas de las GPC para la población de pacientes adultos y para la población pediátrica:

- ¿Cuál es la mejor estrategia (acceso y algoritmo) para el diagnóstico oportuno de infección por VIH en adultos y gestantes? (Pregunta número 3, GPC de adultos)
- ¿Cuál es la mejor forma de diagnosticar la infección por VIH/SIDA en niñas y niños a partir de 18 meses de edad en quienes se sospecha infección por VIH? (Pregunta número 1, GPC pediátrica)

Las recomendaciones para la población de adolescentes fueron tomadas de la GPC para la población de pacientes adultos (recomendaciones 7 y 8) y para la población pediátrica (recomendación 16). Aunque la recomendación 9 de la GPC de adultos y la recomendación de la GPC pediátrica se refieren a la misma recomendación, se tomó la fuerza de la recomendación 16 dado que la evidencia que la sustenta incluyó 845 pacientes de 5-12 años (47.5%) y 417 de 12-18 años (23.4%), mientras que la evidencia que sustenta la recomendación 9 si bien incluyó pacientes a partir de los 12 años, indica que el 27% fue menor a 25 años, pero no discrimina por grupos de edad en este rango etario.

#### 9.3.2. Recomendaciones

##### **Recomendación 7 (GPC adultos):**

Se recomienda el autotest como una opción diagnóstica para la tamización de VIH en adultos, adolescentes y gestantes. La confirmación del diagnóstico será realizada de acuerdo al algoritmo vigente (ver “Algoritmo diagnóstico mayores de 18 meses y Algoritmo diagnóstico mujeres gestantes”).

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

<b>Certeza de la evidencia:</b> baja.	
<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	A favor del uso de la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Probablemente moderados.
Valores y preferencias	A favor de la intervención.
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención.
Equidad	Probablemente incrementa la equidad.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 8 (GPC adultos):**

Se sugiere que se dé una información básica\* previa a la prueba de VIH, que sea ajustada según la población y lugar donde se realice.

Observaciones:

\* Información básica:

- a. Conceptos generales sobre VIH/SIDA (definición, mecanismos de transmisión, pronóstico).
- b. Explicación del tipo de prueba que se va a realizar.
- c. Rutas de atención.
- d. Información sobre la importancia de la adherencia.
- e. Indagar sobre los contextos de vulnerabilidad a diferente nivel (individual, social, programático) que puedan afectar la respuesta de cada persona ante el resultado, y a partir de esto, desarrollar estrategias que puedan transformarlos.
- f. Preguntar por dudas adicionales y si se comprendió la información suministrada.

En caso de realización de pruebas para VIH en el contexto de exposición al VIH (ocupacional y no ocupacional), se debe adaptar la información previa a la prueba con elementos diferenciales y remitir a grupos de apoyo para manejo según las condiciones particulares de cada persona.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor

**Certeza de la evidencia:** moderada.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	El balance riesgo beneficio no favorece a la intervención ni a la comparación A favor del uso de la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Probablemente moderados.
Valores y preferencias	Los valores y preferencias no favorecen la intervención ni la comparación, se prioriza la información aportada más que la duración. El panel definió las características que hacen de esta información una herramienta de calidad para la realización de la prueba de VIH.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Desconocido
Aceptabilidad	Desconocida
Factibilidad	Desconocida

**Recomendación 9 (GPC adultos y pediatría):**

Se recomienda el uso de las pruebas rápidas (prueba rápida de tercera o cuarta generación o inmunoensayo (ELISA o quimioluminiscencia) o prueba molecular rápida<sup>1</sup> para la tamización de la población como parte del algoritmo diagnóstico (Ver Figura 1. Algoritmo diagnóstico en mayores de 18 meses y Figura 2. Algoritmo diagnóstico en mujeres gestantes).

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	A favor del uso de la intervención. .
Recursos (costos) requeridos	Moderados.

<sup>1</sup> La inclusión de estas pruebas moleculares está en proceso de análisis y revisión, luego de verificación con Ministerio de Salud y Protección Social.



Valores y preferencias	A favor del uso de la intervención.
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención.
Equidad	Probablemente incrementa la equidad.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 16 (GPC pediatría):**

Se sugiere el uso de pruebas rápidas de tercera o cuarta generación o inmunoensayo (ELISA o quimioluminiscencia) o prueba molecular rápida como una opción de tamización inicial de la infección por VIH en mayores de 18 meses.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor.

**Certeza de la evidencia:** moderada.

**Observaciones:** En caso de tener un resultado positivo en la prueba de tamización, se recomienda realizar una prueba serológica de forma inmediata.

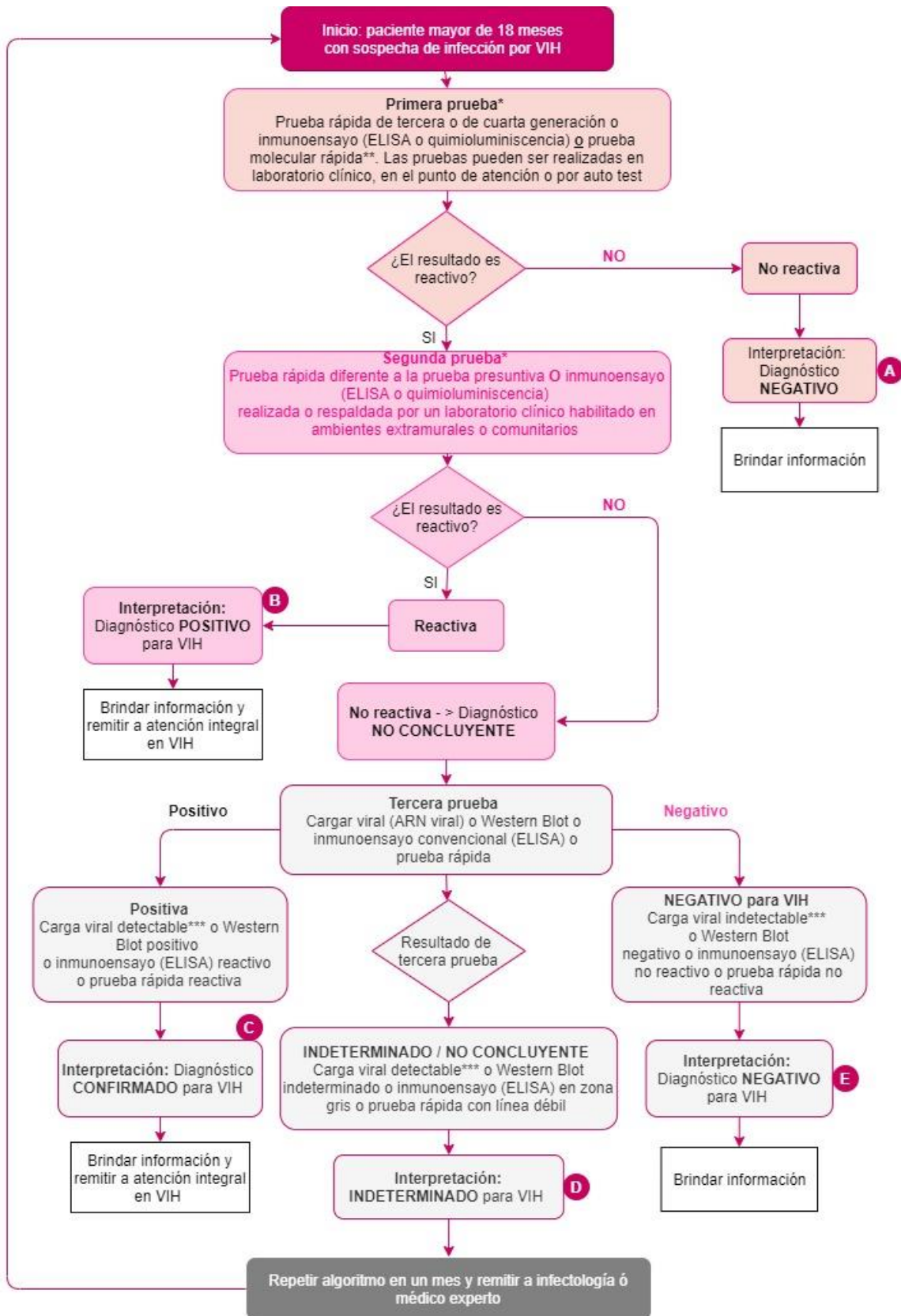
Para el diagnóstico de mayores de 18 meses, remitirse al algoritmo diagnóstico (ver figura 4).

**Consideraciones especiales**

El panel considera que, a partir de los 14 años de edad, el interesado puede realizarse la prueba sin el consentimiento del cuidador o representante legal.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	A favor de la intervención.
Recursos (costos) requeridos	No se encontró evidencia.
Valores y preferencias	Probablemente no exista incertidumbre o variabilidad.
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención.
Equidad	Probablemente incrementa la equidad.
Aceptabilidad	Probablemente sí.
Factibilidad	Sí.

**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico en mayores de 18 meses



## 9.4. Dimensión tratamiento

### 9.4.1. Preguntas clínicas

- En personas con edad igual o mayor a 18 años que viven con VIH, incluidas gestantes, ¿se debe iniciar terapia antirretroviral de forma inmediata al diagnóstico versus iniciarla de forma diferida? **(GPC- Adultos)**

Para el desarrollo de esta pregunta se traen las recomendaciones 10 y 11 de la guía adultos.

### 9.4.2. Recomendaciones

#### 9.4.2.1. *Terapia antirretroviral de forma inmediata al diagnóstico versus iniciarla de forma diferida*

##### **Recomendación 10 (GPC- Adultos):**

Se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes adolescentes y adultos (mayores de 18 años) que reciben diagnóstico de infección por VIH lo más pronto posible, dentro de las siguientes 4 semanas al diagnóstico.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** moderada

<b>Marco Evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

### Consideraciones adicionales

- En mujeres en edad fértil con interés reproductivo, la TAR debe iniciarse lo más temprano posible.
- En pacientes con tuberculosis o con infecciones oportunistas, la TAR debe iniciarse lo más temprano posible. Las excepciones son escenarios clínicos con infección activa, específicamente meningitis por tuberculosis o por criptococo, para lo cual el panel considera que debe priorizarse la evaluación por infectología, con el objetivo de individualizar los casos y el inicio de la TAR.
- En adolescentes, particularmente en adolescentes mujeres en edad fértil, debe ofrecerse anticoncepción.
- La implementación del inicio temprano de la terapia antirretroviral en adolescentes requiere de un enfoque específico para esta población, con el fin de incrementar la adherencia a la TAR.
- No hay una consideración especial para la población migrante en la implementación de esta recomendación; se considera que la población migrante se beneficia igualmente del inicio inmediato de TAR una vez diagnosticada la infección.
- Una revelación apropiada del diagnóstico de VIH favorece la adherencia al tratamiento y fortalece el acompañamiento, el vínculo y la confianza en cuidadores y en el personal de salud.
- Para el caso de menores de 14 años, la revelación del diagnóstico de VIH deberá realizarse en un proceso administrativo de restablecimiento de derechos a cargo de la autoridad administrativa competente (Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, o Comisarias de Familia, donde no haya presencia territorial del ICBF). Los aseguradores en salud e Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud deberán participar en el proceso de restablecimiento de derechos y acceso a la atención integral de las niñas, niños o adolescentes.

### Recomendación 11 (GPC- Adultos):

Se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes gestantes que reciben diagnóstico de infección por VIH inmediatamente posterior a dos pruebas reactivas, independientemente del momento del embarazo.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** moderada

Observaciones: Obtención de muestra previo al inicio de TAR, para estimación de carga viral – (Ver capítulo de diagnóstico)

**Marco Evidencia hacia la decisión**

**Juicio del panel de expertos**

Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorro moderado
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

### 9.2.3.2 Esquema de terapia antirretroviral con diagnóstico reciente de infección por VIH y sin experiencia previa con antirretrovirales

Para el desarrollo de estas consideraciones se traen las preguntas tanto de la GPC pediátrica como la de adultos, lo cual abarca las diferentes edades de la adolescencia.

La siguiente definición para adolescentes, se utiliza en esta guía, con el fin de implementar recomendaciones para grupos de edad:

- Un adolescente es una persona de entre 13 y 18 años.

#### Pregunta clínica

Se consideran la pregunta 6 (GPC pediatría) y la pregunta 5 (GPC adultos) como se describen a continuación:

Pregunta 6 ¿Cuál es el mejor esquema de terapia antirretroviral inicial en niños, niñas y adolescentes menores de 18 años de edad con diagnóstico reciente de infección por VIH y sin experiencia previa con antirretrovirales?

Pregunta 5 ¿Cuál es el mejor esquema de terapia antirretroviral inicial en personas con edad igual o mayor a 18 años que viven con VIH, incluidas gestantes, sin experiencia previa con antirretrovirales?

#### Recomendaciones

De las preguntas anteriores surgen las recomendaciones 18 (GPC pediatría) ,12 y 13 (GPC adultos), a continuación, se muestra el desarrollo de las mismas y la adaptación a la población adolescente.

Pregunta 6 ¿Cuál es el mejor esquema de terapia antirretroviral inicial en niños, niñas y adolescentes menores de 18 años de edad con diagnóstico reciente de infección por VIH y sin experiencia previa con antirretrovirales? **(GPC- Pediatría)**

*9.4.2.2. Esquema de terapia antirretroviral con diagnóstico reciente de infección por VIH y sin experiencia previa con antirretrovirales*

**Recomendación 18 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda, en niñas, niños y adolescentes menores de 18 años de edad con diagnóstico de infección por VIH sin experiencia previa con antirretrovirales, iniciar tratamiento antirretroviral según el siguiente esquema:

*Mayor de 12 años hasta menores de 18 años:*

Primera línea: Iniciar un régimen basado en dolutegravir (DTG) + abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) o tenofovir disoproxilo (TDF) + emtricitabina (FTC)

Alternativa: Iniciar un régimen basado en raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) o tenofovir disoproxilo (TDF) + emtricitabina (FTC)

Alternativa: Iniciar un régimen basado en efavirenz (EFV) + tenofovir disoproxilo (TDF) + emtricitabina (FTC).

**Certeza en la evidencia:** baja

**Fuerza en la recomendación:** fuerte a favor

<b>Marco Evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

### **Consideraciones adicionales**

- En los casos donde esté contraindicado un régimen recomendado en la guía, deberá consultarse con un pediatra infectólogo.
- La infección por VIH puede retrasar el desarrollo puberal, especialmente en pacientes con enfermedad severa. El inicio temprano de TAR ayuda a reducir el retraso.
- La maduración sexual del adolescente puede ayudar a guiar el régimen antirretroviral de elección. Adolescentes pre-puberales pueden beneficiarse del manejo recomendado para población pediátrica, mientras en adolescentes post-puberales puede ser más apropiado implementar las recomendaciones en población adulta.
- En adolescentes, debe priorizarse la simplificación del régimen y considerar la adherencia en el largo plazo.
- En mujeres adolescentes, debe considerarse el riesgo de embarazo. Es necesario alcanzar rápidamente la supresión virológica en adolescentes sexualmente activas, para reducir el riesgo de transmisión materno infantil.
- Considerar la potencial interacción entre TAR y anticoncepción hormonal.
- En términos de valores y preferencias, los pacientes adolescentes prefieren un esquema antirretroviral que permita mantener la privacidad y confidencialidad.
- Activar de forma inmediata en todos los casos los mecanismos de protección social, las rutas de atención en violencia sexual y considerar otros mecanismos de transmisión, incluida la transmisión materno-infantil.
- Considerar otras comorbilidades asociadas que se pudieran relacionar con mayor riesgo de infección.

**Pregunta 5.** ¿Cuál es el mejor esquema de terapia antirretroviral inicial en personas con edad igual o mayor a 18 años que viven con VIH, incluidas gestantes, sin experiencia previa con antirretrovirales? **(GPC- Adultos)**

#### *9.4.2.3. Esquema de terapia antirretroviral inicial para personas sin experiencia previa a antirretrovirales*

#### **Recomendación 12 (GPC- Adultos):**

Se recomienda, en personas con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de infección por VIH sin experiencia previa con antirretrovirales, iniciar tratamiento con antirretroviral según los siguientes esquemas:

<b>Regímenes</b>	<b>Esquemas</b>
Regímenes preferidos	<p>Dolutegravir (DTG) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Dolutegravir (DTG) / abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)</p> <p>Dolutegravir (DTG) / lamivudina (3TC)</p>
Regímenes alternativos	<p>Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)</p> <p>Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Raltegravir (RAL) + tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC)</p> <p>Elvitegravir / cobicistat (EVG/c) / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC)</p>

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** moderada a baja

<b>Marco Evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicio del panel de expertos</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí



**Recomendación 13 (GPC- Adultos):**

Se sugiere, en personas con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de infección por VIH sin experiencia previa con antirretrovirales, considerar el régimen bictegravir (BIC) / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (FTC) dentro de los esquemas de regímenes preferidos y doravirina (DOR) / lamivudina (3TC) / tenofovir disoproxil fumarato (TDF) dentro de los esquemas de regímenes alternativos para el tratamiento de inicio, una vez estén autorizados por la autoridad competente.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor

**Certeza en la evidencia:** moderada a alta

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

**Recomendación 14 (GPC- Adultos):**

Se recomienda, en gestantes mayores a 18 años viviendo con VIH sin experiencia previa con antirretrovirales e independientemente de la edad gestacional, iniciar tratamiento con antirretroviral según los siguientes esquemas:

	Esquemas
Regímenes preferidos	Dolutegravir (DTG) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)  Dolutegravir (DTG) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)  Raltegravir (RAL) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC)

	Raltegravir (RAL) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC)
Regímenes alternativos	<p>Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / Emtricitabina (FTC)</p> <p>Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) **</p> <p>Darunavir/ritonavir (DRV/r) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC) *</p> <p>Darunavir/ritonavir (DRV/r) + abacavir (ABC) / lamivudina (3TC) *</p>

**Certeza de la evidencia:** baja

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

\*Consideración sobre dosis en gestantes (doble dosis de DRV/r)

\*\* Carga viral

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Favorece la intervención
Equidad	Reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

### 9.2.3.3 Falla terapéutica

Para el desarrollo de este aspecto se traen las preguntas tanto de la GPC pediátrica como la de adultos.

La siguiente definición para adolescentes, se utiliza en esta guía, con el fin de implementar recomendaciones para grupos de edad:

- Un adolescente es una persona de entre 13 y 18 años.

### **Pregunta clínica**

Se consideran la pregunta 7 (GPC pediatría) y la pregunta 7 (GPC adultos) como se describen a continuación:

Pregunta 7. En niños, niñas y adolescentes menores de 18 años de edad que viven con VIH y que presentan falla terapéutica, ¿se debe realizar cambio de tratamiento con base en genotipificación versus realizar cambio basado en la medicación previa o no hacer cambio en el esquema terapéutico?

Pregunta 7. En personas con edad igual o mayor a 13 años que viven con VIH, incluidas gestantes, que presentan fracaso terapéutico, ¿se debe realizar cambio secuencial de la terapia con los esquemas antirretrovirales vigentes o se deba hacer cambio con base en genotipificación?

### **Recomendaciones**

De las preguntas anteriores surgen las recomendaciones 19 (GPC pediatría) ,16 b (GPC adultos), a continuación se muestra el desarrollo de las mismas y la adaptación a la población adolescente.

Pregunta 7. En niños, niñas y adolescentes menores de 18 años de edad que viven con VIH y que presentan falla terapéutica, ¿se debe realizar cambio de tratamiento con base en genotipificación versus realizar cambio basado en la medicación previa o no hacer cambio en el esquema terapéutico? **(GPC- Pediatría)**

#### **9.4.2.4. Falla terapéutica**

##### **Recomendación 19(GPC- Pediatría):**

Se recomienda realizar genotipificación en niñas, niños y adolescentes hasta 18 años de edad que presentan falla terapéutica al primer régimen antirretroviral.

**Certeza en la evidencia:** muy baja

**Fuerza en la recomendación:** fuerte a favor

### Consideraciones especiales

- En adolescentes infectados desde la infancia, es muy factible que hayan sido expuestos a múltiples antirretrovirales, lo cual contribuye a la selección de mutaciones que confieren resistencia, disminuyendo la efectividad de los regímenes de manejo.
- En adolescentes infectados en periodos más tardíos es necesario también considerar la adherencia al tratamiento, para ayudar a orientar la selección del manejo antirretroviral frente a la falla terapéutica.

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Gastos y ahorros insignificantes
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

Pregunta 7. En personas con edad igual o mayor a 13 años que viven con VIH, incluidas gestantes, que presentan fracaso terapéutico, ¿se debe realizar cambio secuencial de la terapia con los esquemas antirretrovirales vigentes o se deba hacer cambio con base en genotipificación? **(GPC- Adultos)**

El panel considera una de las tres recomendaciones de la GPC-adultos, si necesita información adicional, consultar capítulo tratamiento adultos.

### Recomendación 16b (GPC- Adultos):

Se recomienda la realización de genotipo de integrasa, cuando la falla sea a esquemas que incluya inhibidores de integrasa.

**Certeza en la evidencia:** baja.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

### Consideraciones adicionales

El panel considera relevante destacar que ante diagnóstico de falla, debe tomarse la prueba mientras el paciente está tomando los antirretrovirales. En casos de riesgo alto como CD4 bajos o uso de inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa, la espera del reporte no debe demorar una decisión terapéutica.

Marco Evidencia hacia la decisión	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Moderados
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante
Costo efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

## 9.5. Dimensión seguimiento y retención

### 9.5.1. Preguntas clínicas

Las preguntas clínicas fueron tomadas de las GPC para la población que vive con VIH de adultos y para la población pediátrica:

- ¿Qué debería incluir, con qué frecuencia y cómo debe hacerse la valoración inicial y el seguimiento (clínico, paraclínico, retención y adherencia) en, adultos, gestantes y adolescentes que viven con VIH/SIDA?
- ¿Qué debería incluir, con qué frecuencia y cómo debe hacerse la valoración inicial y el seguimiento (clínico, paraclínico, retención y adherencia) en, niños, niñas y adolescentes que viven con VIH/SIDA?

Dado la amplitud de estas preguntas, el GDG generó 4 categorías para mayor comprensión de la misma:

- Equipos de atención y estrategias de seguimiento y retención
- Estudios clínicos y paraclínicos
- Profilaxis contra infecciones oportunistas
- Vacunación para personas que viven con VIH

Las recomendaciones relacionadas con equipos de atención y estrategias de seguimiento y retención para la población de adolescentes fueron tomadas de la GPC para la población pediátrica (recomendaciones 20 a 27, 30,31 y 33 a 35), este debido a que, en el proceso de planeación de la guía, se determinó, que los profesionales idóneos para el manejo de población adolescente son los pediatras. No obstante, en las estrategias de seguimiento y retención, se incluyeron algunas de la guía de adultos dado que aplican a los adolescentes (recomendaciones 26,27 y 29).

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con estudios clínicos y paraclínicos, se acogieron de la guía de pediatría, dado que, en la construcción de estas, se incluyó las poblaciones adolescentes (recomendaciones 36 a 43). En cuanto a las recomendaciones de profilaxis de infecciones oportunistas y vacunación, las recomendaciones fueron tomadas de la GPC de adultos, dado que para estas categorías el manejo que aplica es el de adultos, por las indicaciones de los registros sanitarios y los esquemas de vacunación disponibles (recomendaciones 42 a 50).

## 9.5.2. Recomendaciones

### 9.5.2.1. Equipos de atención y estrategias de seguimiento y retención

#### 9.5.2.1.1. Equipos de atención

#### **Recomendación 20 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda que las niñas, niños y adolescentes que viven con VIH/SIDA sean valorados inicialmente por un grupo interdisciplinario conformado por infectología pediátrica, enfermería, trabajo social, psicología, nutrición, odontología y química farmacéutica (si se encuentra disponible).

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 21 (GPC-Pediatría):**

Se recomienda que el seguimiento de las niñas, niños y adolescentes que viven con VIH sea realizado por un equipo interdisciplinario conformado por enfermería, trabajo social, psicología, nutrición, odontología, infectología pediátrica, médico o pediatra experto en VIH bajo la supervisión por un infectólogo pediatra, y si se encuentra disponible químico farmacéutico.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

**Definición de médico o pediatra experto en VIH:** Médico general o médico internista, pediatra o familiarista que cumple con los siguientes requisitos:

- Certificación de por lo menos 1000 horas/año o 2000 horas acumuladas de atención en los últimos 5 años en el manejo de personas viviendo con VIH.
- Al menos 40 horas de educación médica continua relacionada en VIH.

La educación médica continua debe ser demostrable y verificable y puede ser recibida por parte de instituciones de educación superior, instituciones académicas certificadas o sociedades científicas, todas ellas de carácter nacional o internacional.

**Consideraciones del panel:** El panel enuncia algunas consideraciones que pueden ayudar a la implementación de esta recomendación, como es el diseño de las rutas de atención integral para la atención de niños, niñas y adolescentes que viven con VIH, el uso de estrategias que faciliten la consulta como la telemedicina, telesalud y otras modalidades de atención ambulatoria, lo cual puede favorecer que esta recomendación se adapte a población con necesidades específicas.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 22 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda que el seguimiento interdisciplinario de las niñas, niños y adolescentes que viven con VIH sea realizado al momento del diagnóstico, al inicio de la TAR, a los 2 meses luego del inicio de la TAR, y luego cada 6 meses en adelante.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 23 (GPC- Pediatría):**

Se sugiere que en niñas, niños y adolescentes que viven con VIH y con alteraciones neurocognitivas o enfermedades mentales, se haga el seguimiento con profesionales expertos en salud mental\* de manera individualizada, que hagan parte del equipo interdisciplinario.

\*Profesional en salud mental: psicología, neuropsicología, psiquiatría.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios



Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 24 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda en la atención de adolescentes que viven con VIH y que se inyectan drogas (PID) o que consuman sustancias psicoactivas, incluir el apoyo de psiquiatría o centros de atención a trastornos por consumo de sustancias psicoactivas y realizar un seguimiento más cercano por parte de psicología y trabajo social.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 25 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda que en niñas, niños y adolescentes que viven con VIH se realice valoración semestral por parte del químico farmacéutico, como estrategia para facilitar la detección de eventos adversos y realizar un manejo preventivo de los mismos.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Certeza en la evidencia	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente si

**Recomendación 26 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda que en la atención de niñas o adolescentes gestantes que viven con VIH se incluya en el equipo interdisciplinario a un profesional en ginecología y obstetricia con experiencia en el manejo de embarazos de alto riesgo.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Certeza en la evidencia	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí

Factibilidad	Probablemente sí
--------------	------------------

**Recomendación 27 (GPC- Pediatría):**

Se sugiere que la transición desde el equipo interdisciplinario de atención pediátrica al equipo interdisciplinario de atención de adultos se realice de forma gradual desde al menos un año antes de cumplir la mayoría de edad, mediante un abordaje que incluya las preferencias de las y los adolescentes, valoraciones de calidad de vida y acompañamiento por: psicología, trabajo social y por parte de otros pacientes que hayan vivido el proceso.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes
Valores y preferencias	Probablemente una incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

 **Recomendación 30 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda para todos los adolescentes que viven con VIH realizar la valoración dirigida a la detección de comorbilidades en salud mental y de trastornos por consumo de sustancias psicoactivas. El abordaje para estas comorbilidades y trastornos deberá realizarse por un equipo interdisciplinario que incluya medicina, enfermería, psicología, trabajo social, y psiquiatría.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
-----------------------------------	-------------------

Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

#### 9.5.2.1.2. Estrategias de seguimiento y retención

##### **Recomendación 26 (GPC- adultos):**

Se recomienda que en grupos de personas que viven con VIH en los que se reconozcan barreras de acceso, se contemplen estrategias para realizar la atención con el apoyo de telesalud, otras estrategias de atención ambulatoria y presencialidad mínima cada seis meses.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente una incertidumbre o variabilidad importante
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Varia.
Factibilidad	Probablemente sí.

 **Recomendación 27 (GPC- adultos):**

Se sugiere que las estrategias de telesalud estén encaminadas a complementar y apoyar el seguimiento efectivo de las personas que viven con VIH y a mejorar la adherencia a la atención integral en VIH. Su uso debe ser recomendado por el médico experto o el infectólogo encargado, siguiendo los protocolos y las normas de habilitación en el país.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados.
Valores y preferencias	Posiblemente incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Varia.
Factibilidad	Probablemente sí.

**Recomendación 29 (GPC-adultos):**

Se recomienda incorporar en el proceso de atención a las personas viviendo con VIH estrategias de adherencia tales como capacitación de grupos de apoyo, trabajo por pares o grupo de redes sociales.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Desconocido.
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importante.

Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente reducida.
Aceptabilidad	Si.
Factibilidad	Si.



### **Recomendación 31 (GPC- Pediatría):**

Se sugiere que las estrategias de telesalud y otros mecanismos de atención ambulatorios estén encaminadas a complementar y apoyar el seguimiento efectivo de las niñas, niños y adolescentes que viven con VIH y a la mejoría de la adherencia al programa de atención. Su uso debe ser recomendado por el médico o pediatra experto en VIH encargado o infectólogo pediatra, siguiendo los protocolos y las normas de habilitación en el país.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importante.
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

### **Recomendación 33 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda que en las niñas, niños y adolescentes que viven con VIH se realicen intervenciones relacionadas con la promoción de los derechos sexuales y derechos reproductivos, la prevención y atención de las violencias de género, la prevención del embarazo en la infancia y adolescencia, la anticoncepción, la prevención de infecciones

de transmisión sexual, la prevención de consumo de sustancias psicoactivas y la prevención de comorbilidades en salud mental.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

**Recomendación 34 (GPC- Pediatría):**

Se sugiere acercarse al contexto cultural de las etnias indígenas a las que pertenecen las niñas, niños y adolescentes que viven con VIH y planificar la atención de manera específica, en compañía del líder de la comunidad, promotores de salud de la comunidad y guías o mediadores bilingües para acceder a los procesos de diagnóstico y seguimiento en cada comunidad.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor.

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios

Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 35 (GPC- Pediatría):**

Se sugiere valorar la calidad de vida de niñas, niños y adolescentes viviendo con VIH/SIDA de forma periódica, con instrumentos validados y enfocados en la adherencia, la familia y las relaciones sociales.

**Fuerza de la recomendación:** condicional a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente reducida
Aceptabilidad	Probablemente si
Factibilidad	Probablemente si

**9.5.2.2. Estudios clínicos y paraclínicos**

**Recomendación 36 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda realizar los siguientes estudios paraclínicos como parte de la valoración inicial a las niñas, niños y adolescentes viviendo con VIH: hemograma, perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos), perfil hepático (bilirrubinas, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina), glicemia, amilasa, prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD), pruebas tiroideas (hormona estimulante de la tiroides, tiroxina libre), serologías (toxoplasma, citomegalovirus, sífilis,



virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis A), creatinina, parcial de orina, radiografía de tórax, carga viral para VIH y conteo de células CD3, CD4 y CD8.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos no significativos
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 37 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda que en las niñas, niños y adolescentes que viven con VIH se realicen los siguientes paraclínicos luego de dos meses de iniciada la terapia antirretroviral y posteriormente cada 6 meses: hemograma, carga viral para VIH, CD3, CD4 y CD8.**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos no significativos
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada

Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 38 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda realizar en niñas, niños y adolescentes que viven con VIH los siguientes paraclínicos luego de seis meses de iniciada la terapia antirretroviral y posteriormente cada seis meses hasta la transición del cuidado al programa de VIH de adultos: perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos), perfil hepático (bilirrubinas, AST, ALT, fosfatasa alcalina), glicemia y amilasa.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos no significativos
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Sí

**Recomendación 39 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda que la valoración nutricional a niñas, niños y adolescentes que viven con VIH incluya una evaluación metabólica (perfil lipídico, glicemia, pruebas tiroideas: TSH, T4 libre) y un plan de seguimiento individualizado.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
-----------------------------------	-------------------

Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos no significativos
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 40 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda realizar pruebas de genotipo para evaluar los genes de resistencia antirretroviral en pacientes que presenten falla virológica. \*

Definición de falla virológica: Se define para esta GPC como dos cargas virales mayor que 200 copias; que no baje el logaritmo a las 4-6 semanas de control; que al año con terapia antirretroviral no esté indetectable.

\*Es deseable que el cambio de TAR se realice basado en el genotipo.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor.

**Certeza de la evidencia:** baja.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 41 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda realizar pruebas de genotipo para evaluar los genes de resistencia antirretroviral a las niñas y niños que viven con VIH que van a iniciar terapia antirretroviral\*\* y estuvieron expuestos a antirretrovirales maternos o a profilaxis neonatal.

\*\*El inicio de la TAR no debe esperarse al resultado de la genotipificación. Esto último pensando que pueden existir retrasos técnicos para la genotipificación.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** baja

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 42 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda que la interpretación de pruebas de resistencia se realice por parte del infectólogo pediatra o en conjunto con el pediatra experto.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja (basada en consenso).

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos y ahorros insignificantes

Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Recomendación 43 (GPC- Pediatría):**

Se recomienda realizar la determinación del HLA-B\*5701 en toda persona viviendo con VIH antes del inicio de terapia antirretroviral que incluya abacavir.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** baja.

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Favorece la intervención
Recursos (costos) requeridos	Costos moderados
Valores y preferencias	Sin incertidumbre o variabilidad importantes
Costo efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente aumentada
Aceptabilidad	Sí
Factibilidad	Probablemente sí

**Tabla 1. Seguimiento paraclínico a niños, niñas y adolescentes viviendo con VIH.**

Evaluación preclínica	Al momento del diagnóstico	Al inicio o modificación del TAR	A los 2 meses de TAR	Cada 6 meses desde el diagnóstico o inicio de TAR	Observaciones
Aspartato aminotransferasa (AST) – alanina aminotransferasa (ALT)	X	X	X	X	

Evaluación preclínica	Al momento del diagnóstico	Al inicio o modificación del TAR	A los 2 meses de TAR	Cada 6 meses desde el diagnóstico o inicio de TAR	Observaciones
Fosfatasa alcalina	X	X		X	
Bilirrubinas total y directa	X	X		X	
Amilasa	X	X		X	
Glicemia	X	X		X	En el caso de no poderse realizar en ayunas, se puede hacer la toma y se hace la respectiva anotación por parte del laboratorio, para que sea considerada durante la interpretación por el médico tratante.
Perfil lipídico completo (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos)	X	X		X	
Creatinina	X	X		X	
Hemograma	X	X	X	X	
Hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina libre (T4 libre)	X	X			Repetir de acuerdo a criterio médico
Carga viral VIH (ARN cuantitativo).	X	X	X	X	
Recuento de Linfocitos T CD3, CD4, CD8 (total y porcentual)	X	X	X	X	Si no hay disponibilidad para realización de CD3 y CD8, solicitar como mínimo CD4.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2. Tamización para otras infecciones oportunistas en niños, niñas y adolescentes viviendo con VIH.**

Evaluación preclínica	Al momento del diagnóstico	Al inicio o modificación del TAR	A los 2 meses de TAR	Cada 6 meses desde el diagnóstico o inicio de TAR	Cada año desde el diagnóstico o inicio de TAR	Observaciones
Tuberculina	X				X	Si ha tenido tuberculosis previa, no se debe realizar.
Antígeno HBs	X					Repetir sólo en caso de riesgo de infección: Se consideran factores de riesgo: tener relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas sexuales o con alguien que está infectado con el virus de la hepatitis B; compartir agujas durante el consumo

Evaluación preclínica	Al momento del diagnóstico	Al inicio o modificación del TAR	A los 2 meses de TAR	Cada 6 meses desde el diagnóstico o inicio de TAR	Cada año desde el diagnóstico inicio de TAR	Observaciones
						de drogas endovenosas; hijo de madre que vive con el virus de la hepatitis B.
Anticuerpos HBsAg	X					Repetir si tiene valores de anticuerpos <10 UI/ml luego de revacunación con 3 dosis y realizar control a las 2 semanas.
Anticuerpos HepC	X					Repetir si existen factores de riesgo (consumo de drogas IV)
Anticuerpos Virus Hepatitis A IgG	X					Si no ha sido vacunado al momento del diagnóstico
Toxoplasma IgG/IgM	X					Repetir de acuerdo a criterio médico
VDRL/Reagina Plasmática Rápida (RPR)	X					Repetir en adolescentes con factores de riesgo
Citomegalovirus	X					Repetir a criterio médico

Fuente: elaboración propia.

### 9.5.2.3. Profilaxis de infecciones oportunistas

#### Recomendación 42 (GPC-adultos):

Se sugiere que en personas que viven con VIH se inicie profilaxis para criptococo basado en fluconazol, o con itraconazol (en el caso de contraindicación al fluconazol) cuando se tenga un recuento de CD4 inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>, hasta tener el reporte de antígeno para criptococo en suero, si el resultado es negativo se deberá suspender la profilaxis. (ver tabla de dosis).

**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor

**Certeza de la evidencia:** Baja

**Marco evidencia hacia la decisión**

**Juicios del panel**

Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante
Costo-efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 43 (GPC-adultos):**

Se recomienda que en personas que viven con VIH con prueba de tuberculina positiva o IGRA positivo o que tengan contacto cercano con una persona con tuberculosis, se realice profilaxis según disponibilidad de medicamentos con alguna de las siguientes alternativas: rifapentina más isoniazida por 1 mes, rifapentina más Isoniazida por 3 meses o Isoniazida por 6 meses (ver tabla con dosis) \*.

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** Moderada

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente sí.



Factibilidad	Sí.
--------------	-----

**Recomendación 44 (GPC-adultos):**

Se recomienda que en personas viviendo con VIH con inmunodeficiencia avanzada\* y que tengan IgG-Toxoplasma positiva, se realice profilaxis para toxoplasmosis con trimetoprim sulfametoxazol o de manera opcional dapsona con pirimetamina y ácido fólico (ver tabla con dosis).

\* Inmunodeficiencia avanzada: recuento de células CD4 menor de 200 células/ mm<sup>3</sup> o menos de 14% o presencia de cualquier enfermedad indicadora SIDA independientemente del conteo de células CD4.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** baja

Observaciones:

Criterios de suspensión: recuento de CD4 mayor a 200 y en aquellos pacientes con carga viral indetectable (2 cargas virales indetectables) con CD4 entre 100 y 200, que estén en tratamiento antirretroviral y con recuperación lenta, esto se verificó dentro del panel con la evidencia recomendada por el experto clínico.

En pacientes con hipersensibilidad a trimetoprim sulfametoxazol se debe realizar desensibilización.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 45 (GPC-adultos):**

No se recomienda usar profilaxis para el complejo mycobacterium avium (MAC) excepto en aquellas personas que por criterio clínico no se les pueda iniciar la TAR en un lapso de 4 semanas y que tengan recuento de CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte en contra

**Certeza de la evidencia:** baja

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece al comparador.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 46 (GPC-adultos):**

Se recomienda iniciar la profilaxis primaria para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim sulfametoxazol\* y de manera opcional con dapsona\* a toda persona que vive con VIH, incluyendo embarazadas, con o sin tratamiento antirretroviral y que tenga cualquiera de los siguientes criterios:

- Recuento de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>.
- Candidiasis orofaríngea.
- Porcentaje de CD4 < 14%
- Cualquier enfermedad definitiva de SIDA.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** baja

Observaciones: \* Ver tabla con dosis.

Dapsona está recomendado como medicamento opcional en casos que no se puede emplear trimetoprim sulfametoxazol. En pacientes con hipersensibilidad a trimetoprim sulfametoxazol se debe realizar desensibilización.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados.
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada.
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 47 (GPC-adultos):**

Se recomienda el uso Itraconazol 200 mg/día en solución oral como profilaxis primaria para histoplasmosis en personas que viven con VIH que están en alto riesgo debido a exposición ocupacional\* o residentes en áreas hiperendémicas y con recuento de CD4 < 150 células/mm<sup>3</sup>.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** baja

Observaciones: \*Actividades relacionadas con la remoción de tierra o demolición.

**Consideraciones adicionales:**

- Los criterios de suspensión establecidos por los profesionales clínicos son: recuento de células CD4 > 150 células/mm<sup>3</sup> y carga viral indetectable por 6 meses.

- Se sugiere la profilaxis para histoplasmosis con itraconazol según regiones geográficas con mayor prevalencia de la infección: Antioquia, Valle, Cundinamarca (Bogotá). Otras zonas geográficas con menor prevalencia que el anterior grupo son: Norte de Santander, Caldas, Meta y Santander.
- El panel considera que en personas o regiones donde sea necesario el uso de fluconazol para profilaxis de criptococosis y en quienes adicionalmente sea necesario tratamiento con itraconazol para histoplasmosis, se use solamente itraconazol, con lo cual se abarcarían las opciones terapéuticas para las dos infecciones. El panel sugiere priorizar las acciones que permitan una rápida implementación de la recomendación con las aseguradoras, puesto que se prevén algunas barreras o limitaciones de acceso al medicamento, dadas por posibles problemas de aprobación o dispensación del medicamento por la tramitología que implica realizar el MIPRES para su adquisición.

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

#### **Recomendación 48 (GPC-adultos):**

No se recomienda usar profilaxis primaria para candidiasis en personas que viven con VIH.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte en contra

**Certeza de la evidencia:** baja

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.

¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Recomendación 49 (GPC-adultos):**

No se recomienda realizar profilaxis primaria para citomegalovirus en personas viviendo con VIH.

**Fuerza de la recomendación:** fuerte en contra

**Certeza de la evidencia:** baja

<b>Marco evidencia hacia la decisión</b>	<b>Juicios del panel</b>
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante.
Costo-efectividad	No se incluyeron estudios.
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.
Factibilidad	Sí.

**Tabla 3. Tabla de dosis de medicamentos para profilaxis en población adulta que viven con VIH/SIDA para prevención de enfermedades oportunistas.**

Infección oportunista	Indicación	Esquema	Alternativa
Tuberculosis	En personas con prueba de tuberculina positiva, IGRA positivo, contacto cercano, con menos de 200 células/mm <sup>3</sup>	<p>Según disponibilidad y criterio clínico alguna de las siguientes:</p> <p>Isoniazida por 6 meses: 5 mg Kg de peso. en Dosis diaria máxima de 300 mg.</p> <p>Rifapentina más Isoniazida por 3 meses: ≥12 años: 15mg /kg con dosis máxima diaria de 900 mg para ambos medicamentos.</p> <p>Rifapentina</p> <p>Agregar dosificación diferenciada según si es semanal o diaria y según la nueva evidencia: según peso corporal:</p> <p>10.0-14.0 kg: 300 mg  14.1-25.0 kg: 450 mg  25.1-32.0 kg: 600 mg  32.1-50.0 kg: 750 mg  &gt; 50 kg: 900 mg</p>	<p>Régimen rifapentina+isoniazida 1 mes con CD&gt;250</p> <p>Entre 30 kg y menos de 35 kg: 300 mg una vez al día (administrados en dos tabletas de 150 mg).</p> <p>Entre 35 kg y menos de 45 kg: 450 mg una vez al día (administrados en tres tabletas de 150 mg).</p> <p>más de 45 kg recibieron 600 mg una vez al día (administrados en cuatro tabletas de 150 mg).</p> <p>Isoniazida:  una tableta de 300 mg o tres tabletas de 100 mg una vez al día.</p>
Criptococosis	Recuento inferior a 200 c/ml (recomendación B: <100)	Fluconazol 200 mg tres veces por semana.	Itraconazol 200 mg al día por contraindicación de fluconazol
Toxoplasmosis	IgG positiva con recuento inferior a 200 c/mL CD4 o con sospecha clínica de inmunodeficiencia avanzada o con enfermedad indicadora de SIDA. .	trimetoprim 160 mg / sulfametoxazol 800 mg; una tableta dos veces a la semana., 2 días por semana 160/800 mg/día	<p>TMP/SMX 160/800 mg tres veces por semana. Dapsona 50 mg diario + (Pirimetamina 50 mg+ Ácido fólico 25 mg) VO semanal (BI), o, (Dapsona 200 mg +Pirimetamina 75 mg +Ácido fólico 25 mg) VO semanal (BI).</p> <p>Nota (aplica para todas las profilaxis que incluyen TMP-SMX): Para todos los casos en donde hay hipersensibilidad (alergia) a TMP SMX se sugiere hacer desensibilización a este medicamento.</p>
Complejo Mycobacterium Avium (MAC)	No se recomienda excepto en: Personas con CD4 <50 con carga viral detectable (>200 copias/mL) o que no vayan a iniciar TAR en las próximas 4 semanas, hasta	En personas con la indicación según la recomendación: Azitromicina: 1200 mg una vez a la semana	En personas con la indicación según la recomendación: Clarithromicina - 500 mg dos veces al día

Infección oportunista	Indicación	Esquema	Alternativa
	CD4 >100 por más de tres meses.		
Pneumocystosis	Se recomienda como criterios para iniciar la profilaxis primaria para PCP a toda persona infectada con VIH incluyendo embarazadas, con o sin tratamiento antirretroviral y una de las siguientes:  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuento de CD4 &lt;200 células / mm<sup>3</sup> (AI).</li> <li>- Candidiasis orofaríngea.</li> <li>- Linfocitos T CD4 con porcentaje &lt;14%-</li> <li>- Antecedente de enfermedad definitoria de SIDA no clasificada</li> </ul>	TMP/SMX, 1 tableta 160/800 mg VO diaria (AI), o, TMP/SMX, 1 tableta 80/400 mg VO diaria (AI).  Se recomienda como criterios para suspender la profilaxis primaria de la PCP el aumento de recuento de CD4 de <200 células / mm <sup>3</sup> a ≥200 células/ mm <sup>3</sup> durante al menos 3 meses en respuesta a la terapia antirretroviral (AI) o Recuento de CD4 entre 100 a 200 células/ mm <sup>3</sup> + carga viral indetectable durante al menos 3 meses en respuesta a la terapia antirretroviral.	* TMP-SMX 1 tableta 160/800 MG tres veces a la semana (BI) o - Dapsona 100 mg VO diarios o 50 mg cada 12 horas
Candidiasis	No se recomienda profilaxis para candidiasis		
CMV	No se recomienda profilaxis para CMV		
Histoplasmosis	CD4 < 150 células/ mm <sup>3</sup> y en alto riesgo debido a exposición ocupacional o residencia en una comunidad con una tasa hiperendémica de histoplasmosis (> 10 casos / 100 pacientes-año)	Itraconazol 200 mg/día VO en solución oral	

Fuente: Propia basados en (5–20).

#### 9.5.2.4. Vacunación de personas que viven con VIH

##### **Recomendación 50 (GPC-adultos):**

Se recomienda que en la valoración inicial y en la de seguimiento de las personas que viven con VIH se indague sobre los antecedentes de inmunización y se provea la vacunación de acuerdo a cada caso (ver tabla de vacunación).

**Fuerza de la recomendación:** fuerte a favor

**Certeza de la evidencia:** muy baja

Marco evidencia hacia la decisión	Juicios del panel
Balance riesgo- beneficio	Probablemente favorece la intervención.
¿Los recursos (costos) requeridos son moderados?	Ahorros moderados
Valores y preferencias	Probablemente ninguna incertidumbre o variabilidad importante
Costo-efectividad	Probablemente a favor de la intervención
Equidad	Probablemente incrementada
Aceptabilidad	Probablemente Sí.

**Tabla 4. Tabla de vacunación de acuerdo al recuento de CD4, para adultos que viven con VIH**

Condición	VHA	VHB	Influenza	Neumococo	TD/TdaP	Triple Viral	VPH	Varicela	Zoster	COVID-19	Fiebre amarilla
VIH CD4>200 células/mm <sup>3</sup> .	x	x	x	X	x	X	x	x	x	x	x
VIH con recuento CD4<200 células/mm <sup>3</sup> .		x	x*	x*	x		x*			x	

VHA: virus de hepatitis A, VHB: virus de hepatitis B, TD/TdaP: vacuna de tétano, difteria y tos ferina, VPH: Virus de papiloma humano, COVID19: coronavirus.

La indicación para el uso de las vacunas va a depender de los umbrales establecidos para cada tipo de prueba:

\*Neumococo, VPH, influenza: si se considera en personas con CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>, debe ser preferiblemente con carga viral indetectable. iniciar con PCV13 seguido de la PPSV23 (secuencia PCV13-PPSV23 y refuerzo según grupo etéreo. El refuerzo no está recomendado en personas con más de 65 años.

El esquema recomendado es : es importante tener en cuenta el esquema de vacunación que se sugiere si el paciente y el médico tratante deciden administrar la PCV13 ( 65 años o más) se debe seguir lo siguiente (22):

- Administre 1 dosis de PPSV23 entre los 19 y los 64 años.
- Administre 1 dosis de PCV13 a los 65 años o más. Esta dosis debe ser administrada al menos 1 año después de la PPSV23.
- Administre 1 dosis final de PPSV23 a los 65 años o más. Esta dosis debe administrarse al menos 1 año después de la PCV13 y al menos 5 años después de la dosis más reciente de PPSV23.



Así mismo, si el paciente y el médico deciden que la PCV13 no se administrará en pacientes con 65 años o más, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Administre 1 dosis de PPSV23 entre los 19 y los 64 años.
- Administrar 1 dosis final de PPSV23 a los 65 años o mayor. Esta dosis debe administrarse al menos 5 años después de la dosis más reciente de PPSV23.

VHA: se recomienda en personas con factores de riesgo (sexo anal y hepatopatías<sup>-</sup>), con anticuerpos totales o IgG negativos y cuando el conteo de células CD4 sea mayor de 200 células/mm<sup>3</sup>.

~Incluye coinfección con VHB o VHC.

## 9.6. Referencias

1. Ministerio de Protección Social, Fondo de Población de las Naciones Unidas. Guía de prevención VIH/Sida jóvenes en contextos de vulnerabilidad. Bogotá D. C.; 2011.
2. HIVinfo. El VIH y las poblaciones específicas [Internet]. Available from: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/el-vih-y-las-mujeres>
3. Hosek SG, Landovitz RJ, Kapogiannis B, Siberry GK, Rudy B, Rutledge B, et al. Safety and feasibility of antiretroviral preexposure prophylaxis for adolescent men who have sex with men aged 15 to 17 years in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017;171(11):1063–71.
4. Hosek SG, Siberry G, Bell M, Lally M, Kapogiannis B, Green K, et al. The acceptability and feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(4):447–56.
5. Awotiwon AA, Johnson S, Rutherford GW, Meintjes G, Eshun-Wilson I. Primary antifungal prophylaxis for cryptococcal disease in HIV-positive people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(8).
6. Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: A systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(12):1422–8.
7. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. N Engl J Med.* 1992 Dec;327(26):1842–8.
8. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al. Itraconazole Prophylaxis for Fungal Infections in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Clin Infect Dis.* 1999 May;28(5):1049–56.
9. Schuman P, Capps L, Peng G, Vazquez J, El-Sadr W, Goldman AI, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126(9):689–96.
10. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of

itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):277–84.

11. Smith D, Bell J, Johnson M, Youle M, Gazzard B, Tchamouroff S, et al. A randomized, doubled-blind, placebo-controlled study of itraconazole capsules for the prevention of deep fungal infections in immunodeficient patients with HIV infection. *HIV Med*. 2001;2(2):78–83.
12. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, Craig CP, Alston B, Fisher E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. *Aids*. 1998;12(3):269–77.
13. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11.
14. Rajapakse S, Weeratunga P, Rodrigo C, de Silva NL, Fernando SD. Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. *Pathogens and Global Health*. 2017.
15. Uthman MMB, Uthman OA, Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
16. Jung Y, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, et al. Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1426–32.
17. Yangco BG, Buchacz K, Baker R, Palella FJ, Armon C, Brooks JT. Is primary mycobacterium avium complex prophylaxis necessary in patients with CD4 <50 Cells/ $\mu$ L Who are virologically suppressed on cART? *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(6):280–3.
18. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TMC, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim- sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis*. 1999;
19. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A Randomized Trial of Three Antipneumocystis Agents in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1995;
20. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santín M, Casanova A, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. 1995;
21. Piñera C, Blamey R, Villena R. Vacunas en pacientes con VIH/SIDA. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2020;31(3):317–29.
22. CDC C for DC and P. Pneumococcal vaccine for adults. *Med Lett Drugs Ther*. 2012;54(1402):87–8.

## 10. EVALUACIÓN ECONÓMICA

### Resumen

<b>Problema de investigación</b>	Calcular los costos y la efectividad de los esquemas de terapia antirretroviral (TAR) inicial en pacientes con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico reciente de infección por VIH, incluidas gestantes, sin experiencia previa con antirretrovirales.
<b>Tipo de evaluación económica</b>	Evaluación de costo-efectividad
<b>Población objetivo</b>	Pacientes con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico reciente de infección por VIH, incluidas gestantes, sin experiencia previa con antirretrovirales.
<b>Intervención y comparadores</b>	<p>Lamivudina+ dolutegravir</p> <p>Lamivudina/abacavir +darunavir/cobicistat</p> <p>Lamivudina/ abacavir + darunavir/ritonavir</p> <p>Lamivudina/ abacavir + dolutegravir</p> <p>Lamivudina/ abacavir + raltegravir</p> <p>Tenofovir alafenamida / emtricitabina + doravirina</p> <p>Tenofovir alafenamida / emtricitabina + darunavir / cobicistat</p> <p>Tenofovir alafenamida / emtricitabina + darunavir / ritonavir</p> <p>Tenofovir alafenamida / emtricitabina + dolutegravir</p> <p>Tenofovir alafenamida / emtricitabina + raltegravir</p> <p>Tenofovir alafenamida / emtricitabina / bictegravir</p> <p>Tenofovir alafenamida / emtricitabina / elvitegravir / cobicistat</p> <p>Tenofovir disoproxilo fumarato / emtricitabina + atazanavir / ritonavir</p> <p>Tenofovir disoproxilo fumarato / emtricitabina + doravirina</p> <p>Tenofovir disoproxilo fumarato / emtricitabina + darunavir / cobicistat</p> <p>Tenofovir disoproxilo fumarato / emtricitabina + dolutegravir</p> <p>Tenofovir disoproxilo fumarato / emtricitabina +efavirenz</p> <p>Tenofovir disoproxilo fumarato / emtricitabina + raltegravir</p> <p>Tenofovir disoproxilo fumarato / emtricitabina / elvitegravir / cobicistat</p>
<b>Horizonte temporal</b>	Duración de cada uno de los pacientes con el primer esquema de TAR recibido.
<b>Perspectiva</b>	Sistema general de Seguridad Social en salud de Colombia
<b>Tasa de descuento</b>	En el caso base se empleó una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 3,5% anual. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0 %, 5 % y 12 %.
<b>Estructura del modelo</b>	Modelo de Microsimulación
<b>Fuentes de datos de efectividad y seguridad</b>	Revisiones sistemáticas de literatura, de acuerdo con la población y tecnologías de la pregunta de investigación.
<b>Desenlaces y valoración</b>	Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC)

<b>Costos incluidos</b>	Costos directos del tratamiento de acuerdo con las alternativas evaluadas y seguimiento a los pacientes
<b>Fuentes de datos de costos</b>	Los medicamentos fueron costeados con la información del SISMED 2019, el costo de los procedimientos fue estimado a partir de la base de datos de Suficiencia 2012-2018.
<b>Resultados del caso base</b>	Las alternativas de comparación con mayores beneficios monetarios neto son: 3TC+DTG, TAF/FTC/EVG/c y TDF/FTC+DTG.
<b>Análisis de sensibilidad</b>	Los análisis son robustos ante cambios en la tasa de descuento, simulaciones Montecarlo, análisis de gestantes y análisis de precios internacionales.

## 10.1. Introducción

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y la Empresa Nacional Promotora del Desarrollo Territorial (ENTERRITORIO), en el marco del acuerdo de subvención N° COL-H-Enterritorio 1840 (Convenio N° 219139) suscrito con el Fondo Mundial y bajo el liderazgo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) iniciaron el proceso de actualización de la “Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos, incluyendo gestantes (2014)”, esta actualización surge debido a que han pasado cinco años desde la elaboración de esta guía, y el MSPS a partir de consultas y recomendaciones recibidas, han considerado necesario la actualización de la mencionada GPC.

En este documento, se presenta la evaluación económica (EE) realizada en el contexto de GPC. La EE sigue la metodología dispuesta en la “*Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano*” (GM) (1) y el “*Manual para elaboración de evaluaciones económicas en Salud*” del IETS (2).

En Colombia, según el reporte del Instituto Nacional de Salud (INS) el total de personas estimadas que viven con VIH en Colombia con corte a diciembre del año 2019 es de 193.000. (Prevalencia del 0,5%), con una proporción de incidencia de 26,6 casos por 100.000 habitantes (3), 15.908 casos nuevos fueron reportados ese mismo año con diagnóstico de VIH. La distribución porcentual por sexo entre hombres es de 80,9% y en mujeres del 19,1%, el mecanismo de transmisión en el 98,4% fue por transmisión sexual; la edad de los afectados estuvo dado en un 25,3% entre los 15 y 24 años y 37,1% entre los 25 y 34 años (3). De la totalidad de personas que viven con VIH solo 119.472 (69%) tienen conocimiento de su enfermedad, 89.022 (57%) se encuentran en tratamiento con antirretrovirales y 74.630 (53%) están en supresión viral (4).

El propósito de la EE en el contexto de una GPC es reforzar las recomendaciones de las preguntas clínicas desde el punto de vista de costo-efectividad del sistema en salud. Para el desarrollo del presente análisis, se siguió un proceso de priorización para la realización de EE de las preguntas clínicas de la actualización de la GPC en la cual se enmarca esta evaluación. En el proceso de priorización se definieron los criterios para definir la necesidad de un análisis económico (Herramienta E 1 del Anexo 8.1). Además, se realizó una calificación, por el ente gestor y el GDG, de la prioridad de la EE para cada una de las preguntas (Herramienta E 2 del Anexo 8.1). El proceso finalizó, con la decisión de realizar una EE para la pregunta dos de la dimensión del tratamiento de la GPC (Herramienta E 3 del Anexo 8.1). El alcance de la EE está definido en la Herramienta E 4 del Anexo 8.3. Por consiguiente, la pregunta de investigación objeto del presente estudio es:

*¿Cuál es el resultado en costo-efectividad de los esquemas de terapia antirretroviral (TAR) inicial con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico reciente de infección por VIH, incluidas gestantes, sin experiencia previa con antirretrovirales?*

Este documento, se divide en 21 secciones según las recomendaciones dadas por la GM. En estas secciones introducen, explican las metodologías, compilan insumos y detallan el

modelo de decisiones, analizan los resultados y concluyen sobre el proceso que de investigación realizado para responder a la pregunta objeto.

## **10.2. Población y subgrupos**

La cohorte de interés de la pregunta de investigación son los pacientes diagnosticados recientemente con VIH/SIDA, en Colombia. Esta cohorte, se estimó usando los datos de incidencia por grupo etario reportados en el estudio sobre la situación del VIH/SIDA en Colombia para 2019 (4). Se usó el marco de medida de incidencia para aproximarse a los pacientes que no habían recibido TAR previamente.

Adicionalmente, se considera como un subgrupo de interés a las mujeres gestantes, ya que ellas tienen otros desenlaces en salud críticos y evaluar su impacto es importante para la recomendación de un esquema de TAR. Así mismo, las intervenciones asociadas a este subgrupo son diferentes al de la población general.

## **10.3. Contexto**

La EE se enmarca en el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia desde un ámbito ambulatorio, para el tratamiento de TAR de las personas con VIH/SIDA.

## **10.4. Perspectiva**

La perspectiva de esta EE es la del tercer pagador, la cual en el contexto colombiano es el SGSSS. Esto implica, que solo se toman los costos directos en la atención en salud.

## **10.5. Intervenciones**

Las intervenciones de la EE, parten de la respectiva pregunta clínica en su formato PICO. Sin embargo, se realizó un filtro adicional dado que, desde la evidencia clínica se justificó la exclusión de algunas intervenciones. Lo anterior, se debe a que las tecnologías excluidas son obsoletas y no se deberían considerar en el uso de la práctica clínica. La decisión de este filtro se hizo después de la discusión de varios procesos participativos (Ver Anexo 8.2). Es así como, los esquemas de TAR que se tienen en cuenta en la EE son:

3TC+DTG

3TC/ABC+DRV/c

3TC/ABC+DRV/r

3TC/ABC +DTG

3TC/ABC +RAL

TAF/FTC+DOR

TAF/FTC+DRV/c

TAF/FTC+DRV/r

TAF/FTC+DTG

TAF/FTC+RAL

TAF/FTC/BIC  
TAF/FTC/EVG/c  
TDF/FTC+ATV/r  
TDF/FTC+DOR  
TDF/FTC+DRV/c  
TDF/FTC+DTG  
TDF/FTC+EFV  
TDF/FTC+RAL  
TDF/FTC/EVG/c

La descripción de las tecnologías, presentada a continuación, se realiza por medicamento, ya que existen esquemas que pueden compartir un mismo medicamento.

### **Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir (ABC/3TC/DTG)**

*Mecanismo de acción:* combinación de 2 inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (INTR) y un inhibidor de integrasa (INSTI). Abacavir es un análogo de guanósina que se fosforila a trifosfato de carbovir que interfiere con la ADN polimerasa dependiente del ARN viral del VIH y da como resultado la inhibición de la replicación viral. Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH al unirse al sitio activo de la integrasa y bloquear el paso de transferencia de la cadena de integración del ADN retroviral (5). Lamivudina se fosforila intracelularmente a su metabolito activo lamivudina trifosfato (3TC-TP) (5).

*Presentación:* este medicamento se comercializa en Colombia como sólido oral de liberación convencional cuya concentración es abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg y dolutegravir 50 mg (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia:* régimen completo para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia, (documentada o por sospecha clínica), a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales. (6).

*Dosificación:* una tableta por vía oral cada 24 horas (5).

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad a dolutegravir, abacavir o lamivudina; combinación con dofetilida o pilsicainida (7).

*Precauciones:* tanto abacavir como dolutegravir se asocian con riesgo de reacciones de hipersensibilidad; se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis; no se recomienda usar este medicamento en pacientes con historia de resistencia a los inhibidores de integrasa (7).

*Reacciones adversas comunes:* hiperglucemia, incremento de lipasa sérica y incremento de creatina fosfoquinasa (>10%) (5).

### **Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)**

**Mecanismo de acción:** atazanavir es un inhibidor de proteasa (IP) azapeptídico del VIH-1. Inhibe selectivamente el proceso específico del virus de las proteínas víricas Gag-Pol en las células infectadas por VIH-1, previniendo así la formación de viriones maduros y la infección de otras células (5,7). El ritonavir actúa como potenciador farmacocinético para otros antirretrovirales que son altamente metabolizados por la isoenzima CYP3A4 (5,7).

**Presentación:** este medicamento se comercializa en Colombia como sólido oral de liberación convencional cuya concentración es atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg (6).

**Indicaciones aprobadas en Colombia:** tratamiento de adultos y niños que pesen al menos 39 kg, infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

**Dosificación:** 300 mg de atazanavir más 100 mg de ritonavir por vía oral, una vez al día con las comidas (7).

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a los principios activos o excipientes; no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática descompensada (6).

**Precauciones:** se ha reportado anomalías en la conducción cardiaca, hiperglicemia, cetoacidosis diabética, aparición y exacerbación de la diabetes mellitus (7).

**Reacciones adversas comunes:** rash, dolor abdominal, náuseas, vómito, niveles elevados de ALT/SGPT, hiperbilirrubinemia, ictericia, mialgia, dolor de cabeza, tos y fiebre (7).

### **Darunavir/Cobicistat (DRV/c):**

**Mecanismo de acción:** darunavir inhibe selectivamente la separación de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus y de este modo impide la formación de partículas virales infecciosas maduras. Cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo de los citocromos P450 de la subfamilia CYP3A (8). La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por acción del cobicistat potencia la exposición sistémica de los sustratos de CYP3A, como darunavir, cuya biodisponibilidad es limitada y su semivida corta debido al metabolismo dependiente de CYP3A (8).

**Presentación:** se comercializa en Colombia como sólido oral de liberación convencional de concentración 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat (6).

**Indicaciones aprobadas en Colombia:** en combinación con otros agentes antirretrovirales indicado para el tratamiento de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos sin tratamiento antirretroviral previo y adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (RAMS DE DRV) (6).

**Dosificación:** un comprimido (darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg) una vez al día en combinación con otros antirretrovirales (5).

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a darunavir o cobicistat; no debe administrarse con medicamentos altamente dependientes del CYP3A para su depuración y que sean de índice terapéutico estrecho; no usar en conjunto con inductores del CYP3A (6).



*Precauciones:* puede causar redistribución de la grasa; se han notificado casos poco frecuentes de hepatitis inducida por fármacos; los inhibidores de proteasa se han asociado con una variedad de eventos de hipersensibilidad (7).

*Reacciones adversas comunes:* dolor de cabeza, diarrea, náuseas y erupción (incluyendo erupción macular, maculopapular, papular, eritematoso, prurítico, erupción generalizada y dermatitis alérgica) (7).

### **Darunavir/Ritonavir (DRV/r):**

*Mecanismo de acción:* darunavir inhibe selectivamente la separación de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus y de este modo impide la formación de partículas virales infecciosas maduras. La potenciación farmacocinética producida por ritonavir se fundamenta en su actividad como inhibidor potente del metabolismo mediado por CYP3A (5,7). El grado de potenciación está relacionado con la ruta metabólica del inhibidor de proteasa coadministrado y con el impacto de dicho inhibidor sobre el metabolismo de ritonavir (5,7).

*Presentación:* se comercializa en Colombia como sólidos orales de liberación modificada de concentración 600 mg de darunavir/100 mg de ritonavir; y sólidos orales de liberación convencional de concentración 800 mg de darunavir/ 100 mg de ritonavir (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia:* coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en:

- Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naive).
- Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir.

*Dosificación:* pacientes naive y pacientes con tratamiento previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir: 800 mg darunavir/100 mg ritonavir; si no es posible realizar genotipificación: 600 mg darunavir/100 mg ritonavir (7).

*Contraindicaciones:* pacientes con hipersensibilidad conocida a darunavir o ritonavir; coadministración con fármacos cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y con índice terapéutico estrecho (6).

*Precauciones:* puede causar redistribución o acumulación de grasa (manifiesta como obesidad central, joroba de búfalo, emaciación periférica con aumento del perímetro abdominal, apariencia cushingoide); se han notificado casos poco frecuentes de hepatitis inducida por fármacos con darunavir; los inhibidores de proteasa se han asociado con una variedad de eventos de hipersensibilidad (algunas graves) (7).

*Reacciones adversas comunes:* erupción cutánea, aumento del colesterol sérico, aumento del colesterol LDL, aumento de glucosa sérica, vómitos, náuseas y diarrea (5).

### **Dolutegravir (DTG):**

*Mecanismo de acción:* inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH (8).

*Presentación:* este medicamento se comercializa en Colombia como sólidos orales de liberación convencional de concentración 50 mg (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia:* tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 12 años de edad (6).

*Dosificación:* 50 mg vía oral una vez al día; en pacientes sin resistencia documentada o sospecha clínica de resistencia a inhibidores de integrasa (7).

*Contraindicaciones:* pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir; uso en combinación con dofetilide o pilsicainida (6).

*Precauciones:* no se recomienda el uso en disfunción hepática severa; se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasa (7).

*Reacciones adversas comunes:* incremento de lipasa sérica, cefalea, náuseas y diarrea (8).

### ***Dolutegravir/Lamivudina (DTG/3TC):***

*Mecanismo de acción:* dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. In vitro, lamivudina se trifosforila, el modo de acción principal es la inhibición de la transcripción inversa del VIH a través de la terminación de la cadena de ADN viral; inhibe las actividades de la ADN polimerasa dependiente de ARN y ADN de la transcriptasa inversa (5,8).

*Presentación:* esta combinación a dosis fija (CDF) no se encuentra comercializada en Colombia, a nivel internacional se encuentra comercializada como sólidos orales de liberación convencional de una concentración dolutegravir 50 mg/ lamivudina 300 mg (5,8).

*Indicaciones aprobadas a nivel internacional:* tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes mayores de 12 años y que pesen al menos 40 Kg, sin resistencia conocida o sospechada a los inhibidores de integrasa, o a la lamivudina (8).

*Dosificación:* una tableta (dolutegravir 50 mg/ lamivudina 300 mg) una vez al día (5).

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad conocida a dolutegravir o lamivudina; uso concurrente con dofetilide (5).

*Precauciones:* se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir; durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre (8).

*Reacciones adversas comunes:* cefalea, náusea y diarrea (8).

### **Doravirina (DOR):**

*Mecanismo de acción:* doravirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 no nucleósido derivado de la piridinona e inhibe la replicación del VIH-1 mediante la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. Doravirina no inhibe las ADN polimerasas celulares  $\alpha$ ,  $\beta$  ni la ADN polimerasa y mitocondrial del ser humano (8).

*Presentación:* este medicamento no se encuentra comercializado en Colombia, a nivel internacional se comercializa como sólidos orales de liberación convencional de concentración 100 mg (8).

*Indicaciones aprobadas a nivel internacional:* en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNT) (8).

*Dosificación:* 100 mg al día vía oral (5).

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; la administración junto con medicamentos que sean inductores potentes de las enzimas P450 CYP3A (8).

*Precauciones:* no se ha evaluado el uso de doravirina en pacientes con fracaso virológico previo a cualquier otro tratamiento antirretroviral; se ha notificado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con tratamiento antirretroviral de combinación (9).

*Reacciones adversas comunes:* náuseas, cefalea, mareo, somnolencia, náuseas, dolor abdominal y vómito (8).

### **Efavirenz (EFV):**

*Mecanismo de acción:* como inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, efavirenz tiene actividad contra el VIH-1 al unirse a la transcriptasa inversa. En consecuencia, bloquea las actividades de la ADN polimerasa dependientes del ARN y del ADN, incluida la replicación del VIH-1. No requiere fosforilación intracelular para la actividad antiviral (5).

*Presentación:* se encuentra comercializado en Colombia como sólidos orales de liberación convencional de concentración 200 mg y 600 mg (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia:* coadyuvante en tratamiento combinado antiviral de los adultos, adolescentes y niños infectados con VIH-1 (6).

*Dosificación adultos:* dosis usual: 600 mg por vía oral cada 24 horas; usar en combinación con un inhibidor de la proteasa y otro inhibidor de la transcriptasa reversa (7).

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad clínicamente significativa al efavirenz; no debe ser utilizado como único agente para tratar el VIH o agregado como un único agente a un

régimen que esté fallando; embarazo; uso concomitante con fármacos que dependan del CYP3A4 para su metabolismo y tengan margen terapéutico estrecho (6,7).

*Precauciones:* es un medicamento hepatotóxico, se debe monitorear de cerca función hepática; puede ocasionar efectos en el SNC (como sueños anormales, insomnio, entre otros); puede causar redistribución o acumulación de grasa; se ha reportado aumento de colesterol y triglicéridos (5).

*Reacciones adversas comunes:* vértigo (9%), disminución en la capacidad de concentración, cefalea, insomnio y pesadillas, que suelen remitir en el primer mes, y que aconsejan su administración antes de acostarse. Raras veces aparecen alucinaciones y trastornos psicóticos. El exantema maculopapular suele responder a antihistamínicos y menos del 2 % de los pacientes requieren la suspensión del tratamiento. Se han descrito náuseas, vómitos, dispepsia, diarreas e hipercolesterolemia, más frecuente a largo plazo (10).

### **Lamivudina/Abacavir (3TC/ABC):**

*Mecanismo de acción:* combinación de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. El abacavir es un análogo de guanósina que se fosforila a trifosfato de carbovir que interfiere con la ADN polimerasa dependiente del ARN viral del VIH y da como resultado la inhibición de la replicación viral. La lamivudina es un análogo de citosina. Después de la trifosforilación de lamivudina, el modo de acción principal es la inhibición de la transcripción inversa del VIH mediante la terminación de la cadena de ADN viral; inhibe las actividades de la ADN polimerasa dependiente de ARN de la transcriptasa inversa (5).

*Presentación:* se encuentra comercializado en Colombia como sólidos orales de liberación convencional con concentración 600 mg de abacavir/ 300 mg de lamivudina; y 60 mg de abacavir/30 mg de lamivudina para uso pediátrico (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia:* terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad<sup>1</sup> (6).

*Dosificación en adultos:* dosis usual: 600 mg de abacavir más 300 mg de lamivudina por vía oral cada 24 horas (7).

*Contraindicaciones:* historia de hipersensibilidad al abacavir, a la lamivudina o a cualquier componente del medicamento; falla hepática moderada a severa; presencia del alelo HLA-B\*5701; uso de otros medicamentos que también contengan abacavir y lamivudina (7).

*Precauciones:* abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican implicación multiorgánica; se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en sangre; la retirada de este medicamento en pacientes coinfectados por hepatitis B puede dar lugar a exacerbación de esta condición (8).

---

<sup>1</sup> Se relaciona la indicación para la presentación de 600 mg de abacavir y 300 mg de lamivudina que es la empleada para población adulta.

*Reacciones adversas comunes:* sueños anormales, ansiedad, depresión, mareo, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, migraña, vértigo, rash cutáneo, dolor abdominal, diarrea, reacciones de hipersensibilidad y fiebre (5).

### **Raltegravir (RAL):**

*Mecanismo de acción:* es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa que es activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, una enzima codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la inserción covalente o integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped (8). Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que inhibir la integración evita la propagación de la infección viral (8).

*Presentación:* se encuentra comercializado en Colombia como sólidos orales de liberación convencional de concentración 400 mg y 600 mg; y sólidos orales de liberación acelerada de 25 mg y 100 mg (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia:* indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) (6).

*Dosificación en adultos:* pacientes naive: 400 mg dos veces al día o 1200 mg una vez al día. Pacientes con experiencia previa en tratamiento: 400 mg dos veces al día (5).

*Contraindicaciones:* pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento (6).

*Precauciones:* se han reportado reacciones en la piel severas y potencialmente fatales en pacientes que toman raltegravir de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. El estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas debe ser monitoreado (6).

*Reacciones adversas comunes:* hepático: aumento de ALT en suero (1% a 11%; incidencia mayor con coinfección por hepatitis B y/o C), dolor de cabeza ( $\leq 4\%$ ), insomnio ( $\leq 4\%$ ) y sueños anormales ( $\geq 2\%$ ) (5).

### **Tenofovir alafenamida/Emtricitabina (TAF/FTC):**

*Mecanismo de acción:* combinación de inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa; emtricitabina es un análogo de citosina, mientras que tenofovir alafenamida fumarato (TAF) es un análogo de adenosina 5'-monofosfato. Cada fármaco interfiere con las actividades de la ADN polimerasa dependiente del ARN viral del VIH, lo que da como resultado la inhibición de la replicación viral (5).

*Presentación:* se encuentra comercializada en Colombia como sólidos orales de liberación convencional con una concentración de 25 mg/200 mg y 10 mg/200 mg de Tenofovir alafenamida/Emtricitabina (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia:* está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (6).

*Dosificación:* un comprimido (emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg) una vez al día, en combinación con otros agentes antirretrovirales (5).

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación (6).

*Precauciones:* tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB), por lo cual, la interrupción del tratamiento en pacientes con coinfección de VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis (7).

*Reacciones adversas comunes:* dolor de cabeza (2%), diarrea (5%), náuseas (4%), dolor abdominal (2%), fatiga (2%) y disminución de la densidad mineral ósea (disminución  $\geq 5\%$  en la columna lumbar: 4%; disminución  $\geq 7\%$  en el cuello femoral: 1%) (5).

### **Tenofovir alafenamida/Emtricitabina/Bictegravir (TAF/FTC/BIC):**

*Mecanismo de acción:* bictegravir, inhibe la integrasa del VIH al unirse al sitio activo de la integrasa y bloquear el paso de transferencia de la cadena de la integración del ADN. La emtricitabina es un análogo de citosina y tenofovir alafenamida se convierte intracelularmente en tenofovir (análogo de nucleótido de adenosina) y posteriormente se fosforila por las cinasas celulares al resto activo, difosfato de tenofovir. Emtricitabina y tenofovir alafenamida interfieren con las actividades de la ADN polimerasa dependiente del ARN viral del VIH, lo que da como resultado la inhibición de la replicación viral (5).

*Presentación:* este medicamento no se encuentra comercializado en Colombia; a nivel internacional se encuentra disponible como sólidos orales de liberación convencional con concentración de 25 mg de tenofovir alafenamida, 200 mg de emtricitabina y 50 mg de bictegravir (8).

*Indicaciones aprobadas a nivel internacional:* tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir (8).

*Dosificación:* una tableta cada 24 horas por vía oral (25 mg de tenofovir alafenamida, 200 mg de emtricitabina y 50 mg de bictegravir) (5).

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes; administración concomitante con rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (8).

*Precauciones:* este medicamento contiene tenofovir alafenamida, que es un componente activo contra el virus de la hepatitis B (VHB), el abandono del tratamiento en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis (8).

*Reacciones adversas comunes:* incremento de bilirrubina sérica (12%), incremento de creatina quinasa sérica (4%), dolor de cabeza (4 a 5%) y sueños anormales ( $\leq 3\%$ ) (5).



### **Tenofovir alafenamida/Emtricitabina/Elvitegravir/Cobicistat (TAF/FTC/EVG/c):**

*Mecanismo de acción:* combinación de un inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa, inhibidor de la enzima CYP3A e inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa; la hebra de ADNc viral producida por la transcriptasa inversa es procesada e insertada en el genoma humano por la enzima VIH-1 integrasa. Elvitegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, evitando así la integración del gen proviral en el ADN humano. Cobicistat inhibe las enzimas de la subfamilia CYP3A y mejora la exposición sistémica a elvitegravir (5). La emtricitabina es un análogo de la citosina y el tenofovir alafenamida se convierte en tenofovir in vivo; tenofovir es un análogo de adenosina 5'-monofosfato. Emtricitabina y tenofovir interfieren con las actividades de la ADN polimerasa dependiente del ARN viral del VIH, lo que da como resultado la inhibición de la replicación viral (5).

*Presentación:* en Colombia se encuentra comercializado como sólidos orales de liberación convencional con concentración de tenofovir alafenamida 10 mg, emtricitabina 200 mg, elvitegravir 150 mg y cobicistat 150 mg (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia (6):* tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de integrasa, emtricitabina o tenofovir:

- En adultos y adolescentes con edades a partir de los 12 años con un peso corporal de al menos 35 Kg.
- En niños con edades a partir de los 6 años con un peso corporal de al menos 25 Kg para los que no son adecuados otros tratamientos alternativos debido a toxicidades.

*Dosificación:* una tableta (tenofovir alafenamida 10 mg; emtricitabina: 200 mg; elvitegravir: 150 mg; cobicistat 150 mg) una vez al día con alimentos (7).

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad al principio activo; administración concomitante con fármacos altamente dependientes del CYP3A para su aclaramiento o con inductores potentes del mismo; administración concomitante con dabigatrán (7).

*Precauciones:* tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis; cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas (7).

*Reacciones adversas comunes:* incremento del colesterol LDL (grados 3/4: 11%), náuseas (11%), disminución de la densidad mineral ósea (disminución  $\geq 5\%$  en la columna lumbar: 12%;  $\geq 7\%$  de disminución en el cuello femoral: 11%) y aumento de la creatina cinasa sérica (grados 3/4: 11%) (5).

### **Tenofovir disoproxilo/Emtricitabina (TDF/FTC):**

*Mecanismo de acción:* combinación inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa; emtricitabina es un análogo de citidina, mientras que tenofovir disoproxil fumarato

es un análogo de adenosina 5'-monofosfato. Cada fármaco interfiere con la ADN polimerasa dependiente del ARN viral del VIH, lo que da como resultado la inhibición de la replicación viral (5).

*Presentación:* este medicamento se encuentra comercializado en Colombia como sólidos orales de liberación convencional con concentración de tenofovir disoproxilo 300 mg y emtricitabina 200 mg (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia:* en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años. Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (VIH-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección. El uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad (6).

*Dosificación:* una tableta vía oral (tenofovir disoproxilo 300 mg y emtricitabina 200 mg), una vez al día, en combinación con otros agentes antirretrovirales

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes; uso sin combinar con otros agentes antirretrovirales en el tratamiento de la infección de VIH (6).

*Precauciones:* tenofovir disoproxil fumarato puede causar toxicidad renal (insuficiencia renal aguda y/o síndrome de Fanconi); se debe evitar el uso con terapia nefrotóxica concurrente o reciente (incluido el uso de dosis altas o múltiples de AINE). Por otro lado, este medicamento se ha asociado con disminuciones de la densidad mineral ósea en adultos infectados por VIH-1 y aumentos en los marcadores del metabolismo óseo (5).

*Reacciones adversas comunes:* disminución de la densidad mineral ósea (13%), dolor de cabeza (7%), pérdida de peso (3%), dolor abdominal (4%), niveles anormales de fósforo (<2,0 mg/dL: 10%), disminución de neutrófilos (5%) y fractura ósea (2%) (5).

### **Tenofovir disoproxilo/Emtricitabina/Elvitegravir/Cobicistat (TDF/FTC/EVG/c):**

*Mecanismo de acción:* Combinación de inhibidor de la transferencia de cadena de integrada, inhibidor de la enzima CYP3A e inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa. La hebra de ADNc viral producida por la transcriptasa reversa es procesada e insertada en el genoma humano por la enzima VIH-1 integrasa. El elvitegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, evitando así la integración del gen proviral en el ADN humano. Cobicistat inhibe las enzimas de la subfamilia CYP3A y mejora la exposición sistémica a elvitegravir. La emtricitabina es un análogo de citidina y el tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un análogo de adenosina 5'-monofosfato. Emtricitabina y tenofovir interfieren con las actividades de la ADN polimerasa dependiente del ARN viral del VIH, lo que da como resultado la inhibición de la replicación viral (5).

*Presentación:* este medicamento se encuentra disponible en el país como sólidos orales de liberación convencional con una concentración de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato; 200 mg de emtricitabina; 150 mg de elvitegravir y 150 mg de cobicistat (6).

*Indicaciones aprobadas en Colombia:* indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos que no tienen antecedentes de haber



recibido tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos pacientes con supresión virológica (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml) que hayan estado bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso terapéutico ni sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de esta combinación a dosis fija (6).

*Dosificación:* 1 tableta (150 mg de elvitegravir más 150 mg de cobicistat más 200 mg de emtricitabina más 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato) una vez al día con las comidas (7).

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad a los principios activos; pacientes que han interrumpido previamente el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (6).

*Precauciones:* se han reportado casos de acidosis láctica con hepatomegalia severa y esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de tenofovir disoproxil fumarato; así como disminución de la densidad mineral ósea y eventos adversos renales (7).

*Reacciones adversas comunes:* náuseas (4 a 16%), diarrea (12%), proteinuria (52%), incremento de creatinina sérica (12%), sueños anormales (9%), dolor de cabeza (2% a 7%), fatiga (4%), mareo (3%), insomnio (3%), aumento de creatinofosfoquinasa (8%) y fracturas óseas (4%) (5).

#### **10.6. Horizonte temporal**

El alcance definido, desde la pregunta PICO, de la evaluación económica es la primera línea de tratamiento. Por ende, el horizonte temporal es la duración de cada uno de los pacientes con el primer esquema de TAR recibido. A partir de ahí, los pacientes no se consideran dentro del modelo, es decir, no se tienen en cuenta otras líneas de tratamiento.

Los pacientes que salen de la simulación no contabilizan Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) ni costos. De esta manera, cuando un medicamento tiene una alta efectividad implica que los pacientes que lo reciben tienen una mayor estadía dentro del modelo, lo cual genera más costos asociados a los medicamentos, pero también generan más AVAC en comparación con aquellos esquemas con una efectividad inferior.

#### **10.7. Tasa de descuento**

La tasa de descuento base definida es del 3,5% anual (GM, (1)). Adicionalmente, se realiza un análisis de sensibilidad considerando tasas de descuento del 0%, 5% y 12% anual.

#### **10.8. Elección de los desenlaces en salud**

Con el fin de obtener una única medida de interés que aborde la combinación de los impactos de todos los desenlaces críticos en salud, se utiliza los AVAC los cuales miden la duración de los estados en salud ajustado por calidad.

Las ponderaciones de utilidad se obtuvieron realizando una búsqueda de literatura sobre evaluaciones directas de utilidad, priorizando aquellas que tienen un sistema de clasificación y medición según la escala EuroQol (EQ-5D), dado su amplio uso y validez dentro de la literatura de evaluación económica. Para esto, se obtuvieron medidas de calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS) asociados a cada uno de los estados que describe el modelo de decisiones, los cuales se consolidan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Ponderaciones de utilidad**

Estado de salud	Utilidad/ Desutilidad	Fuente
VIH+	0,85	(11)
VIH+, edad <20 años	0,93	(11)
VIH+, 20-19 años	0,90	(11)
VIH+, 30-39 años	0,86	(11)
VIH+, 40-49 años	0,84	(11)
VIH+, 50-59 años	0,86	(11)
VIH+, 60-69 años	0,92	(11)
VIH+, 70+ años	0,78	(11)
VIH+, al menos un examen con carga viral alta	-0,01	(12)
VIH+, salida del modelo (por TAR o por EA)	-0,14	(12)
VIH+, EA severo	-0,04	(13)
VIH+, eventos psiquiátricos	-0,08	(13)
VIH+, riesgo renal	-0,02	(14)
VIH+, riesgo óseo	-0,03	(14)

*Fuente: elaboración propia*

Para el caso base, se utiliza la CVRS encontrada en Keaei et al (2016) (11), que evalúa los AVAC, por grupo etario en pacientes con VIH positivo, para una muestra colombiana. Las desutilidades que se restarán a partir del valor base, se toman de distintas fuentes (12–14). En la búsqueda realizada, no se encontró estudios CVRS para Colombia, de los eventos en salud considerados. A pesar que la población es de otros países, las fuentes utilizadas son una buena aproximación de las características de los pacientes simulados ya que son artículos de buena calidad que describen los eventos de salud del modelo.

### **10.9. Medición de efectividad**

En el modelo se utilizaron las probabilidades de supresión virológica y discontinuación del tratamiento por eventos adversos del metaanálisis en red de Kanters et al publicado en 2020 (15). Esta publicación corresponde a la actualización y expansión del metaanálisis realizado para informar la guía de manejo de VIH de la OMS de 2016 respecto a las mejores opciones de terapia antirretroviral (TAR) de VIH en primera línea (16).

En un metaanálisis tradicional se calculan estimaciones agrupadas de la comparación de dos intervenciones para un mismo desenlace. Sin embargo, existen grupos de tecnologías en las cuales hay múltiples opciones, como es el caso de la terapia farmacológica de VIH. En este caso el metaanálisis en red es una herramienta de análisis que permite hacer comparaciones múltiples para establecer una jerarquía de las opciones respecto de la

efectividad y seguridad de estas. Esto se logra a través de la estimación de comparaciones indirectas (17).

El reciente análisis de Kanters tuvo como objetivo es establecer las mejores opciones para el tratamiento de VIH en primera línea con énfasis en la evaluación del uso de dolutegravir (DTG) y de efavirenz de 400 mg (EFV<sub>400</sub>). La revisión incluyó ensayos clínicos aleatorizados en individuos mayores de 10 años no expuestos previamente a TAR recibiendo esquemas basados en los siguientes medicamentos en combinación con dos INTR (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa) en dosis aprobadas por la FDA.

- EFV/EFV400
- Doravirina (DOR)
- Nevirapina (NV)
- Rilpivirina (RPV)
- DTG
- Raltegravir (RAL)
- Elvitegravir/cobicistat (EVT/c)
- Bictegravir (BIC)
- Atazanavir/ritonavir (ATV/r)
- Darunavir/ ritonavir- cobicistat (DRV/r-c)
- Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

En total se incluyeron 156 artículos publicados sobre 68 estudios clínicos, la mayoría ensayos clínicos aleatorizados de fase III. Los desenlaces primarios analizados fueron la supresión viral, cambio en los niveles de CD4, mortalidad, discontinuación del tratamiento y discontinuación por eventos adversos, eventos adversos asociados al tratamiento, eventos adversos emergentes y eventos adversos serios. El metaanálisis incluyó subanálisis para población coinfectada con tuberculosis (TB) y mujeres embarazadas. Respecto a la calidad de los estudios la principal fuente de sesgo fue la falta de enmascaramiento de la intervención. Los resultados del análisis se presentaron en términos de odds ratios (OR) con intervalos de confianza de 95%.

Para el modelo se utilizaron las estimaciones de supresión viral a las 4, 12, 24, 48, 96 y 144 semanas y la discontinuación del tratamiento por eventos adversos al final del tiempo de seguimiento. Particularmente, para obtener las efectividades clínicas en forma de probabilidades, se realizó una transformación siguiendo a Gidwani y Rusell (2020) (18). Para esto se utilizaron las siguientes ecuaciones:

$$RR = \frac{OR}{(1 - p_o + (p_o \cdot OR))}$$
$$p_1 = RR(p_o)$$

Donde,  $p_o$  es una probabilidad ajustada que se obtiene de una comparación directa.

En el caso, del esquema de *DRV/c* solo se tenían datos de supresión viral a las 48 semanas. Por lo cual, se hizo un ajuste con una distribución exponencial para tener una efectividad estimada en las otras semanas de corte.

La información de la frecuencia de eventos adversos y las fuentes correspondientes se presentan en el Anexo 8.4. Los valores reportados corresponden a las frecuencias observadas en los estudios más recientes y vigilancia posterior a su comercialización. Estos datos, están por medicamento, para agregarlo a nivel de esquema se utiliza el valor máximo de cada evento adverso. La información se extrajo únicamente para los eventos que fueron priorizados por los expertos clínicos (Ver Anexo 8.2).

La selección de los eventos adversos se realizó teniendo en cuenta criterios de priorización, como son la relevancia clínica, el impacto en los costos de la atención y que la probabilidad de ocurrencia sea estadísticamente significativa. Luego, los eventos adversos que fueron considerados fueron: la toxicidad renal, hepática y ósea, depresión clínica, Infarto Agudo al Miocardio (IAM), intento de suicidio, alteraciones del sueño, hiperglicemia, hipercolesterolemia y elevación de la CPK.

## **10.10. Costos**

En esta sección se detalla el proceso de valoración de los costos de las intervenciones y los eventos en salud considerados dentro del modelo. En el Anexo 8.5, se encuentran las Herramientas de EE que detalla la GM.

### **10.10.1. Costos esquemas TAR**

La estimación de los costos correspondientes a los medicamentos se realizó en cuatro pasos: búsqueda, filtro, parametrización y cálculo. El procedimiento para calcular los precios de los medicamentos siguió las recomendaciones del “*Manual para elaboración de evaluaciones económicas en Salud*” del IETS (2).

En la búsqueda, se identificaron los Códigos Únicos de Medicamentos (CUM) correspondientes para cada uno de los principios activos involucrados en el análisis. Este paso de extracción de información se realizó en la base de datos del INVIMA a partir de los registros vigentes, estableciendo como periodo de extracción enero a diciembre de 2019 (19). Los códigos CUM obtenidos en el paso anterior se buscaron en la base de datos del SISMED (20) estableciendo como periodo de extracción enero a diciembre de 2019. Así mismo, se revisaron las circulares de regulación de precios del MSPS a corte de enero de 2020, con el fin de identificar si a la fecha existe un precio máximo regulado de alguna de las alternativas de comparación (21).

Para el filtro, inicialmente se excluyó la información de registros con observaciones con valores de unidades reportadas en cero, vacías o en decimales. También, se realizó un refinamiento en donde se verificó la consistencia entre precio mínimo, promedio y máximo, eliminando las observaciones que reporten un precio mínimo mayor que el promedio, o un promedio mayor que el máximo. Igualmente, se aplicaron los siguientes filtros de registros en los campos: a) Tipo de precio; ventas (VEN); b) Tipo Entidad; laboratorio (LAB); y c) Canal: institucional (INS).

La parametrización, partiendo de la información derivada de los códigos CUM obtenidos en el paso anterior, se continuó con la identificación del principio activo consolidado, la clasificación de la forma farmacéutica/vía de administración (F.F/V.A), la presentación comercial (cantidad y unidades), las unidades farmacéuticas, la concentración y la cantidad total de principio activo (producto de las variables anteriores). Posteriormente, se calculó las Unidades Mínimas de Concentración (UMC) del principio activo vendidas (como el producto de las unidades vendidas y las UMC de cada presentación comercial) y con ello se calculó la participación de mercado de cada registro de acuerdo a cada CUM y por forma farmacéutica. Con estas variables, se determinaron los precios por UMC (el precio reportado sobre y la cantidad total de principio activo) y los precios ponderados (precios por UMC por la participación de mercado), para el mínimo, el promedio y el máximo.

Finalmente, se realizó un ajuste de los registros, en los casos que aplica, con el fin de disminuir el sesgo generado por algunos reportes inexactos, partiendo del supuesto de que los registros de precios de medicamentos para un mismo CUM en un período de tiempo corto no deberían sufrir cambios sustanciales. Para ello, se calculó el precio por CUM para cada forma farmacéutica y las estadísticas descriptivas, como: la desviación, el coeficiente de variación, valores mínimos y máximos, y la existencia de valores extremos. Se verificaron y/o ajustaron los registros con un coeficiente variación superior al 2% y una participación del mercado mayor o igual al 50%.

En cuanto a las dosis, se calculó dichas cantidades para cada intervención con una búsqueda en la literatura de dosis usual de TAR en pacientes adultos. Cuando se trataba se combinaciones de dosis fija (CDF), el cálculo de dosis y la parametrización se realizaron con base en el principio activo de mayor concentración.

De los medicamentos con circulación en el mercado colombiano no se encontraron datos para los esquemas: *TAF/FTC* y *TAF/FTC/EVG/c*. Por lo cual se hizo una solicitud formal a al proveedor del medicamento y a la Dirección de Regulación Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. De lo cual, se logró obtener observaciones SISMED para 2020, por lo cual se deflactaron estos precios con el Índice de Precios al Consumidor (IPC)

Los medicamentos que aún no se comercializan en Colombia, fueron costeados con mediante referenciación internacional. Para esto se siguió la guía de búsqueda para bases descargables de Min Salud (22). Se tomaron los precios de las bases de datos recomendadas por esta guía, únicamente se hallaron datos de estos medicamentos en Noruega y Estados Unido. Vale la pena aclarar, que esto es una limitante dentro del modelo ya que los precios internacionales no son un buen reflejo del comportamiento del mercado colombiano.

### **10.10.2. Costos eventos en salud**

Para el costo de los eventos en salud, se siguió una estrategia de micro-costeo (*bottom-up*), la cual se llevó a cabo en tres etapas: *i*) identificación, *ii*) medición y *iii*) valoración de los recursos médicos usados. Para las primeras dos etapas se realizaron consultas a los expertos clínicos y temáticos que se consolidaron en Anexo 8.5. Además, solo se tuvieron en cuenta los costos con un impacto significativo y diferenciales entre las intervenciones comparadas. El costo de los medicamentos identificados en los eventos en salud sigue la

misma metodología descrita en la sección 10.10.1. Por otro lado, la metodología usada para los procedimientos se describe más adelante.

#### 10.10.2.1. Costos de procedimientos

La estimación de los valores unitarios de los procedimientos se realizó mediante las consultas en las bases de datos de Suficiencia 2012-2018, donde se recopila toda la información suministrada por las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB) al MinSalud, de acuerdo con el estado de inclusión de tecnologías en salud financiadas con cargo a la unidad de pago por capitación (UPC).

Para el proceso de cálculo, en primer lugar, se extraen los reportes para cada año de la base de Suficiencia a partir de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) o la descripción de la tecnología de interés, considerando únicamente la información reportada en la forma de pago por "Evento". En segundo lugar, se identifican y excluyen todos los reportes con un valor inferior o igual \$ 1, por no tener una lógica económica. En tercer lugar, los precios de las observaciones de los distintos años se deflactan al año 2019 con la información del IPC, extraída del DANE, con el fin de llevarlos a un año base común para su unión y posterior procesamiento y comparación. En cuarto lugar, se realiza un análisis de valores atípicos con el fin de eliminar *outliers* y mejorar las estimaciones. Este refinamiento de la base de datos cuenta con un análisis de valores atípicos construido a partir de cuatro aproximaciones:

1. Percentiles 0,1 y 99,9%: con base en estadísticas de orden, se consideran como datos anómalos las observaciones menores al percentil 0,1% y las mayores al percentil 99,9% de la muestra.
2. Tres desviaciones sobre la media: los datos anómalos son las observaciones por fuera del intervalo  $(\bar{x} \pm 3 \times d.s.(x))$ , donde  $\bar{x}$  hace referencia a la media y  $d.s.(x)$  a la desviación estándar.
3. Aproximación no paramétrica (tres desviaciones sobre la mediana): los datos anómalos son las observaciones por fuera del intervalo  $(Mdn\{x\} \pm 3 \times d.m.(x))$ , donde  $Mdn\{x\}$  hace referencia a la mediana y  $d.m.(x)$  a la desviación de la mediana.
4. Caja de bigotes: los datos anómalos son las observaciones por fuera del intervalo  $(Q1 - 1,5 \times (Q3 - Q1), Q3 + 1,5 \times (Q3 - Q1))$ , donde  $Q1$  hace referencia al primer cuartil y  $Q3$  al tercer cuartil.

A partir de estas aproximaciones, se usó una combinación entre la aproximación no paramétrica y la caja de bigotes, como medio último para omitir los datos atípicos. Así, para el enfoque de datos atípicos se definió la siguiente fórmula para el valor mínimo  $\frac{1}{2} \times \min_{Aproximación\ no\ paramétrica} + \frac{1}{2} \times \min_{Boxplot}$  y para el valor máximo es  $\frac{1}{2} \times \max_{Aproximación\ no\ paramétrica} + \frac{1}{2} \times \max_{Boxplot}$ .

En quinto lugar, se extrajeron múltiples estadísticas descriptivas de la malla de datos depurada. Y en sexto lugar, se utilizaron como medida de tendencia central del precio unitario la mediana de dicha malla de datos, y se tomó el primer y tercer cuartil para construir un intervalo de precios sobre la mediana.

Cabe mencionar que para aplicar la metodología descrita para procedimientos, se analizaron los potenciales cambios de códigos a través de los años, los cuales se pueden rastrear en los archivos de trazabilidad de las actualizaciones de CUPS en el marco de las actualizaciones al PBS por parte del MinSalud (23).

#### **10.11. Moneda, fecha, y costos de conversión**

Todos los valores de costos se expresaron a precios de pesos colombianos (COP) del año 2019.

#### **10.12. Revisión de la literatura**

Se realizó una Revisión Sistemática de Literatura (RSL) sobre las EE publicadas para las intervenciones y población objeto estudiadas. Para esto se realizó un protocolo de búsqueda, que fue publicado en la página web de la GPC y se muestra en el Anexo 8.6: Revisión sistemática de literatura de EE

. En el protocolo de búsqueda, se detallaron las bases de datos consultadas, los términos de búsqueda y los criterios de inclusión y exclusión. Adicionalmente, en la Figura 13 del Anexo 8.6 se muestra el flujograma de los filtros realizados en la RSL, el cual sintetiza el proceso de selección de la literatura considerada.

En total se identificaron 9.365 artículos, después de haber sido revisados por título y resumen se excluyeron 9.308 referencias. Las cuales se eliminaron porque no eran EE, la población o alternativas evaluadas eran diferentes a la de la pregunta objeto de investigación, eran resúmenes o estaban disponibles en idiomas diferentes al inglés o español.

De esta forma, se tamizaron 37 estudios únicos. La mayoría de estos estudios, se clasifican como evaluaciones de costo-efectividad (24,25,34–42,26–33) y estudios de costo eficacia (43–46); y en una menor proporción, se identifican análisis de costos (47,48). En cuanto a la perspectiva de análisis, en su mayoría utilizan la visión del tercer pagador y sistema de salud (24,25,44,49–53,26,29–31,33,34,36,42), y un número menor de estudios con una perspectiva social (52,54–56) o sin especificar (43,45,46,57). Igualmente, se identificaron diferentes horizontes temporales, muchos de los estudios siguen la cohorte estudiada para toda la vida (24,25,41,42,45,49–52,54,56,29,31,32,34,35,38–40); mientras que, otros tienen un horizonte de 10 años (26,27,53), de 5 años (55) o de dos años o menos (36,43,44,47,48,58).

Los tipos de los modelos de decisiones usados son: árboles de decisiones (42,44,47,51); modelos de Markov (27,31,34,36,39,53,54,56,57), modelos de microsimulación (24,29,30,41), donde se destacan el modelo ARAMIS (28,35,49) y el modelo CEPAC (32,37,38,50,55). También, se identificó el uso de otro tipo de modelos como la simulación de eventos discretos (40). Los resultados de costo-efectividad y revisión del texto completo de la literatura se muestran en la Herramienta E 5 del Anexo 8.6 y la Evaluación de calidad



de cada uno de ellos, también están en la Herramienta E 6 y Herramienta E 7 del mismo Anexo.

### 10.13. Modelo

Para evaluar los resultados de costo-efectividad se realizó un modelo de microsimulación (simulación a nivel de paciente) en el caso base, donde las probabilidades de transición varían según el tratamiento que reciba cada persona que vive con VIH/SIDA. Dado que el modelo pretende capturar la efectividad del medicamento, se consideraron únicamente pacientes que se les hace seguimiento efectivo. El modelo no capturó personas que a las cuales no se les hizo seguimiento efectivo sean, salvo por los causales de salida del modelo.

Dicho lo anterior, se tuvieron en cuenta exclusivamente los individuos en primera línea y su evolución hasta la discontinuación de esta. Se consideraron cuatro motivos de discontinuación: *i)* falla virológica o terapéutica, entendida como la recurrencia de dos pruebas consecutivas carga viral de VIH con resultado de carga viral alta, *ii)* eventos adversos que requieran cambio de esquema, entendidos como el conjunto de reacciones adversas que impidan la continuación del esquema de tratamiento y requieran un cambio de línea, *iii)* muerte por eventos adversos, entendida como la reacción adversa al tratamiento que lleve a un desenlace de muerte, *iv)* muerte por otros motivos, que corresponde a la mortalidad natural de una persona en Colombia según su grupo etario y sexo.

El tiempo del modelo es discreto, considerando los controles como instante de observación y se evaluaron las observaciones en cada prueba de control del individuo. Se analizó, a cada paciente, según 5 características o variables de estado en cada uno de estos controles:

1.  $X_n$  := número de pruebas altas consecutivas incluyendo el resultado de la prueba en el control  $n$ .
2.  $Y_n$  := presencia de un evento adverso agudo en el periodo previo al control  $n$ .
3.  $Z_n$  := presencia de condiciones crónicas asociadas a reacciones adversas al tratamiento en algún periodo previo al control  $n$ .
4.  $E_n$  := edad del paciente en meses al momento del control  $n$
5.  $T_n$  := tiempo en meses que lleva el paciente al momento del control  $n$ .

Es así como, uniendo las 5 variables de estado, se obtuvo una variable conjunta ( $W_n$ ) que describe al individuo como:

$$W_n = (X_n, Y_n, Z_n, E_n, T_n)$$

Cada una de estas variables tiene un espacio de estados independiente, que corresponde a los posibles valores que puede tomar en cada momento  $n$ . A continuación, se expresan los principales estados que se consideraron:

1. Falla viral en el modelo. Se estable como la obtención de 2 pruebas consecutivas con una carga viral alta.

$$S_x := \{0,1\}$$



- La probabilidad de alguna reacción adversa aguda al tratamiento. Por su naturaleza, se le dio una duración de 1 mes. Se registró, principalmente, para tener una asignación de recursos necesarios, penalizaciones en calidad de vida y conteo de ocurrencia del evento adversos. Un paciente no puede tener una reacción aguda en el mismo periodo en que se le detecta una condición crónica.

$$S_Y := \{A(Si), N(No)\}$$

- La probabilidad de desarrollo de alguna condición crónica como consecuencia de un evento adverso asociado al esquema que recibe el paciente. Dado que la condición es crónica, se considera como un estado no reversible. Es decir, una persona que llegó al estado  $C$  no puede volver al estado  $N$ .

$$S_Z := \{C(Si), N(No)\}$$

- Los individuos son mayores de 18 años, con una incidencia porcentual correspondiente a la registrada en el informe de la CAC 2019. Para poder hacer trazabilidad adecuada, se registró en meses.

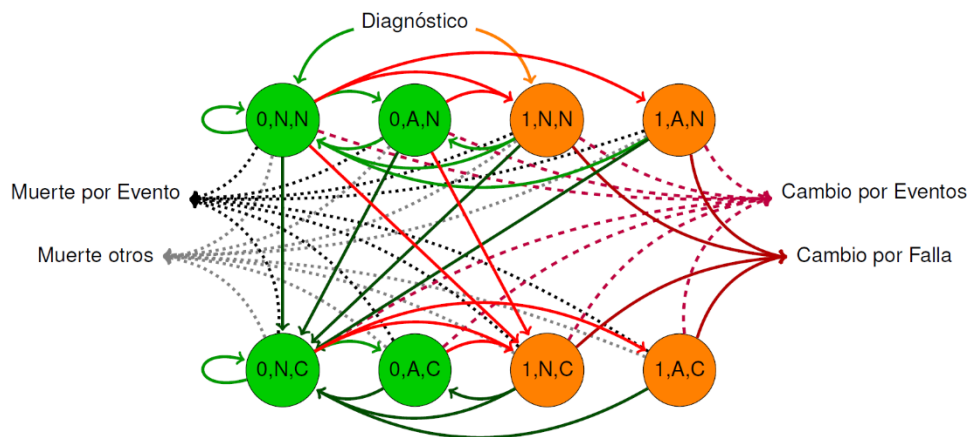
$$S_E := \{e | e \geq 216\}$$

- El modelo consideró a los pacientes a partir de su primer control, el cual se asume a los 2 meses de iniciar la TAR. El periodo entre controles varía según los resultados de la última prueba. Si corresponde a una carga alta se haría un control a los 2 meses, mientras que si es baja el paciente tendría su próximo examen a los 6 meses.

$$S_T := \{e | e \geq 2\}$$

La Figura 1, ilustra las transiciones entre los estados posibles, se presenta únicamente las variables de  $X_n, Y_n$  y  $Z_n$  pues el incremento de las variables  $E_n$  y  $T_n$  es lineal según los resultados de las pruebas.

**Figura 1. Modelo de análisis**



Fuente: Elaboración propia

El modelo fue discutido y validado por parte de los expertos clínicos que acompañaron del desarrollo de la EE (Ver Anexo 8.2). Siguiendo las recomendaciones, en el modelo se asumió que el paciente inicia TAR el menor tiempo posible una vez es diagnosticado.

En cuanto a los valores de la carga viral, se asume que la persona tiene su primer examen de control a los dos (2) meses después del inicio de la TAR, que puede resultar en una carga alta o baja, pero no desarrolla aún eventos adversos de ningún tipo. Es decir, del

diagnóstico el individuo puede ir a los estados  $(0, N, N)$  o  $(1, N, N)$  únicamente. De esta forma, por ejemplo, un paciente que tuviera una carga baja en la última prueba puede tener nuevamente carga baja manteniendo la variable de estado de  $X_n$  en 0  $((0, y_n, z_n) \rightarrow (0, y_{n+1}, z_{n+1}))$  o una carga alta donde la variable de estado  $X_n$  toma el valor de 1  $((0, y_n, z_n) \rightarrow (1, y_{n+1}, z_{n+1}))$ . Ahora bien, si un paciente tiene una carga alta en la última prueba, puede bajar la carga de forma que la variable  $X_n$  toma el valor de 0  $((1, y_n, z_n) \rightarrow (0, y_{n+1}, z_{n+1}))$  o puede tener nuevamente carga alta, donde el paciente sale del modelo por una falla virológica  $((1, y_n, z_n) \rightarrow \text{Cambio por falla virológica})$ .

Así mismo, independientemente del resultado de la prueba, en el modelo se incluye la posibilidad de que todo paciente desarrolle una reacción adversa al tratamiento. Como supuesto del modelo, se integra que una persona no puede desarrollar una reacción adversa aguda y una crónica de manera simultánea, esto quiere decir que  $z_n = z_{n+1}$  en el caso que la persona desarrollara una reacción aguda en el tiempo entre la prueba  $n$  y la  $n + 1$ , se asume adicionalmente que la persona no puede desarrollar condiciones agudas durante dos periodos consecutivos  $((x_n, A, z_n) \rightarrow (x_{n+1}, N, z_{n+1}))$ . Si una persona desarrolla la reacción aguda, puede según el desarrollo morir por la misma  $((x_n, N, z_n) \rightarrow \text{Muerte por Evento Adverso})$  o en el caso de una severidad importante requerir un cambio de esquema  $((x_n, N, z_n) \rightarrow \text{Cambio por Evento Adverso})$ , de lo contrario solo tendría el registro de haber sobrevivido la reacción aguda durante el último periodo  $((x_n, N, z_n) \rightarrow (x_{n+1}, A, z_{n+1}))$ .

Los eventos adversos crónicos se asumirán equiprobables durante cada mes de ocurrencia. Dado que no se hacen observaciones intermedias entre controles, se asumió las penalizaciones tanto en costo como en calidad de vida solo para la mitad del periodo entre pruebas. Como ya se aclaró previamente, una persona no puede desarrollar una reacción adversa crónica y una aguda simultáneamente. Si una persona desarrolla una condición crónica entre el periodo  $n$  y el  $n + 1$ , se tiene que  $y_{n+1} = N$   $((x_n, y_n, N) \rightarrow (x_{n+1}, N, C))$ , esta condición es no reversible. Esta limitante de no desarrollo de evento agudo se elimina para periodos posteriores. De igual forma, en el desarrollo simultaneo del paciente de la condición VIH/SIDA y la condición crónica, puede requerir un cambio de esquema por alguna de las condiciones o morir.

La última salida del modelo consiste en la muerte por otras causas, considerando la mortalidad de la población general de cada grupo etario y sexo según las bases de estadísticas vitales del DANE y SISPRO. Esta probabilidad de muerte es independiente a cualquier otra característica que tuviera el paciente al momento de la muerte.

El diseño del modelo recibió retroalimentación y se construyó en trabajo conjunto con expertos clínicos para capturar la realidad del curso clínico de los pacientes objeto de la pregunta de investigación. Adicionalmente, el modelo fue presentado en un pre-panel de expertos donde se validó el diseño y los supuestos asumidos para la simulación.

El diseño del modelo es una propuesta nueva dentro de la literatura de EE revisada. Esta propuesta integra la evidencia clínica nueva y representa el curso clínico de los pacientes

en su manejo rutinario. Por lo cual, este modelo realiza una contribución al diseño y aplicación para evaluar las TAR.

#### **10.14. Supuestos**

En esta sección se consolidan los supuestos considerados en el modelo:

1. El modelo solo consideró pacientes a los que se les hace seguimiento.
2. Un paciente, discontinúa el tratamiento de primera línea por las siguientes causas:  
i) falla virológica, ii) reacción adversa que requiera cambio de tratamiento, iii) muerte asociada a reacciones adversas y iv) muerte natural.
3. Se consideró falla virológica cuando un paciente presenta dos pruebas con carga viral alta consecutivas.
4. Los eventos adversos que generan una condición de salud crónica no son reversibles.
5. Las probabilidades de transición se calculan asumiendo independencia de eventos
6. Si un paciente tuvo una prueba con carga viral alta, su próximo control será en dos meses. Si su carga viral es baja, su próximo examen será en seis meses.
7. La efectividad de los esquemas, está dada por la efectividad del medicamento Core/Primer Medicamento/Tercer Medicamento.

#### **10.15. Métodos analíticos**

A continuación, se describen los métodos usados en el manejo de los insumos del modelo.

##### **10.15.1. Cálculo de parámetros**

Para calcular las probabilidades asociadas, se tiene el supuesto de independencia de eventos y dependiendo del parámetro tiene una forma diferente de ser integrado al modelo.

###### ***10.15.1.1. Efectividad del esquema de tratamiento***

Se obtuvieron una serie de valores efectividad asociados al tratamiento (medidos como la fracción de población con una prueba de carga viral baja) en diferentes puntos de estudio. Dado que no se tiene una verificación continua y no se tienen efectividades en puntos intermedios, se consideró la efectividad del primer periodo posterior del que se tuviera registro. Para aquellos pacientes que superaban los 24 meses (tiempo máximo en el estudio de la fuente), se les mantenía la última efectividad registrada

###### ***10.15.1.2. Eventos adversos***

Dada la complejidad y diversidad de los eventos adversos que pueden desarrollarse según los diferentes esquemas y que cada uno de estos eventos podría ser objeto de un estudio econométrico por sí solo, se simplificó el cálculo de estos asumiendo una independencia entre ellos.

### 10.15.1.2.1. Probabilidad de ocurrencia

Como primer parámetro a calcular, se obtienen las probabilidades de ocurrencia según el tipo de evento (agudo, crónico o gestante). Si se consideran  $m$  eventos independientes diferentes, la probabilidad de ocurrencia de algún evento adverso se puede calcular como el complemento de la no ocurrencia de ninguno de los eventos adversos individuales.

La no ocurrencia del conjunto de eventos equivale, por el supuesto de independencia, al producto de la no ocurrencia de ninguno de ellos.

$$\begin{aligned} P(\text{Reacción adversa}) &= 1 - P(\text{No reacción adversa}) \\ &= 1 - P(\text{No reacción 1}, \text{No reacción 2}, \dots, \text{No reacción } m) \\ (\text{Por independencia}) &= 1 - P(\text{No reacción 1}) \cdot P(\text{No reacción 2}) \cdot \dots \cdot P(\text{No reacción } m) \\ &= 1 - \prod_{i=1}^m P(\text{No reacción } i) = 1 - \prod_{i=1}^m (1 - P(\text{Reacción } i)) \end{aligned}$$

Por lo tanto, se tiene que:

$$P(\text{Reacción adversa}) = 1 - \prod_{i=1}^m (1 - P(\text{Reacción } i))$$

Se considera esta como la probabilidad de una reacción adversa durante un mes cualquiera. Dado que no se cuentan con observaciones intermedias, la probabilidad de ocurrencia de un evento adverso durante una ventana de tiempo de  $k$  meses se calculó como:

$$\begin{aligned} P(\text{Reacción adversa en } k \text{ meses}) &= 1 - P(\text{No reacción adversa en } k \text{ meses}) \\ (\text{Por independencia}) &= 1 - P(\text{No reacción adversa en 1 mes})^k \\ &= 1 - (1 - P(\text{Reacción adversa}))^k \end{aligned}$$

Se considera esta como la probabilidad de una reacción adversa durante un mes cualquiera. Dado que no se cuentan con observaciones intermedias, la probabilidad de ocurrencia de un evento adverso durante una ventana de tiempo de  $k$  meses se calculó como:

$$\begin{aligned} P(\text{Reacción adversa en } k \text{ meses}) &= 1 - P(\text{No reacción adversa en } k \text{ meses}) \\ (\text{Por independencia}) &= 1 - P(\text{No reacción adversa en 1 mes})^k \\ &= 1 - (1 - P(\text{Reacción adversa}))^k \end{aligned}$$

### 10.15.1.2.2. Penalizaciones, probabilidades y costos asociados

Con una probabilidad general de eventos adversos, es necesario obtener parámetros ponderados asociados a la ocurrencia. Se consideraron 4 parámetros: i) costo de tratamiento, ii) penalización en la calidad de vida, iii) probabilidad de requerir cambio de esquema y iv) probabilidad de muerte asociada al evento.