



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

DIRECTRICES



DIRECTRICES SOBRE

LA RESPUESTA DE SALUD PÚBLICA A LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH PREVIA AL TRATAMIENTO

JULIO 2017

FARMACORRESISTENCIA DEL VIH



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

DIRECTRICES SOBRE

**LA RESPUESTA DE SALUD
PÚBLICA A LA
FARMACORRESISTENCIA DEL
VIH PREVIA AL TRATAMIENTO**

JULIO 2017

Directrices sobre la respuesta de salud pública a la farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento. Julio 2017
ISBN: 978-92-75-32059-4

© Organización Panamericana de la Salud 2019

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si se hace una adaptación de la obra, incluso traducciones, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “La presente adaptación no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la adaptación. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante”.

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Forma de cita propuesta: *Directrices sobre la respuesta de salud pública a la farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento. Julio 2017.* Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2019. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación (CIP): Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SIGLAS	v
DEFINICIONES	vii
AGRADECIMIENTOS	viii
RESUMEN	01
1 INTRODUCCIÓN	07
1.1 Fundamento.....	08
1.2 Alcance de las directrices.....	11
1.3 Objetivos.....	11
1.4 Público destinatario.....	11
1.5 Principios orientadores.....	12
1.6 Organización de las directrices.....	12
2 MÉTODOS	14
2.1 Métodos de elaboración de las directrices.....	15
2.2 Evaluación de la evidencia.....	16
2.3 Interpretación del grado de certeza sobre la evidencia.....	20
2.4 Determinación de la dirección y la fuerza de una recomendación.....	20
2.5 Fuentes de información.....	21
2.6 Proceso de formulación de las recomendaciones y de la declaración de consenso..	23
2.7 Revisión externa.....	24
2.8 Declaración de conflictos de intereses.....	24

3 RESPUESTA DE SALUD PÚBLICA A LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH PREVIA AL TRATAMIENTO	26
3.1 Antecedentes.....	27
3.2 Elección del TAR de primera línea en el contexto de la FRVIH previa al tratamiento.....	31
3.3 Pruebas de FRVIH antes del tratamiento.....	47
3.4 Umbral de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento que debería desencadenar una respuesta de salud pública	51
3.5 Consideraciones relacionadas con la aplicación de las directrices.....	55
3.6 Principales brechas de investigación.....	59
4 PREVENCIÓN DE LA FRVIH.....	62
5 DIFUSIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LAS DIRECTRICES	63
REFERENCIAS.....	64



ABREVIATURAS Y SIGLAS

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ART	tratamiento antirretroviral
ARV	antirretroviral (fármaco)
ATV/r	atazanavir potenciado por ritonavir en dosis bajas
AVAC	años de vida ajustados en función de la calidad
AVAD	años de vida ajustados en función de la discapacidad
AZT	zidovudina (también conocida como azidotimidina)
D:A:D	estudio de recopilación de datos sobre los efectos adversos de los fármacos contra el VIH
d4T	estavudina
DRV	darunavir
DTG	dolutegravir
EFV	efavirenz
FPV	fosamprenavir
FRVIH	farmacorresistencia del VIH
FTC	emtricitabina
GRADE	Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (por su sigla en inglés)
HR	probabilidad de riesgo (por su sigla en inglés)
IC	intervalo de confianza
IDV	indinavir
II	inhibidor de la integrasa (también conocido como inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa)
INNRT	inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa
INRT	inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa
IP	inhibidor de la proteasa
IP/r	inhibidor de la proteasa potenciado por ritonavir
LPV/r	lopinavir potenciado por ritonavir
NVP	nevirapina
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida
OR	cociente de posibilidades (por su sigla en inglés)
PEP	profilaxis posexposición
PICO	población, intervención, comparador, resultado (por su sigla en inglés)

PrEP	profilaxis preexposición
PTMI	prevención de la transmisión maternoinfantil
RAL	raltegravir
RTV	ritonavir
TDF	fumarato de disoproxilo de tenofovir
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
XTC	3TC (lamivudina) o FTC (emtricitabina)



DEFINICIONES

Farmacorresistencia del VIH (FRVIH): resistencia causada por un cambio (mutación) en la estructura genética del VIH que altera la capacidad de un fármaco o de una combinación específica de fármacos para bloquear la replicación del virus. Con todos los fármacos antirretrovirales (ARV) actuales, incluidas las clases más nuevas, existe el riesgo de que pierdan su actividad de manera total o parcial debido a la aparición de virus farmacorresistentes. En términos generales, existen tres categorías principales de FRVIH.

- **FRVIH adquirida:** aparece cuando surgen mutaciones del VIH en personas que reciben fármacos ARV.
- **FRVIH transmitida:** se detecta en personas que nunca han recibido tratamiento con fármacos ARV y sin antecedentes de exposición a ellos. La FRVIH transmitida ocurre cuando personas sin infección previa contraen un virus que presenta mutaciones farmacorresistentes.
- **FRVIH previa al tratamiento:** se detecta en personas que nunca han recibido fármacos ARV o que han estado expuestas previamente a estos fármacos y que inician o reinician un tratamiento antirretroviral (TAR) de primera línea. Puede ser el resultado de farmacorresistencia del VIH transmitida, adquirida o ambas. La FRVIH previa al tratamiento se pudo haber transmitido en el momento de la infección (FRVIH transmitida) o haberse adquirido durante una exposición anterior a los ARV (como en las mujeres expuestas a los fármacos ARV para la prevención de la transmisión maternoinfantil [PTMI] del VIH o en las personas que reinician el TAR de primera línea después que un período de interrupción del tratamiento, cuando no existe documentación de un fracaso virológico, o en las personas que han recibido la profilaxis preexposición [PrEP]).

Grupos etarios: en consonancia con las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH, de la OMS, en las presentes directrices se utilizan las siguientes definiciones de adulto, adolescente, niño y lactante al aplicar las recomendaciones para grupos etarios específicos. Los países pueden tener otras definiciones según sus leyes nacionales.

- Un **adulto** es una persona mayor de 19 años.
- Un **adolescente** es una persona de 10 a 19 años inclusive.
- Un **niño** es una persona de 1 año a menos de 10 años.
- Un **lactante** es un menor de 1 año.

AGRADECIMIENTOS

Grupo de elaboración de las directrices

Agradecimientos especiales a **Diane Havlir** (Universidad de California, Facultad de Medicina de San Francisco, Estados Unidos) y a **Irene Mukui** (Ministerio de Salud, Kenya), quien copresidió el grupo de elaboración de las directrices.

Santiago Avila (Centro de investigación en enfermedades infecciosas, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México), **Geoffrey Barrow** (Universidad de las Indias Occidentales, Jamaica), **Rosa Bologna** (Hospital de Pediatría Dr. J. P. Garrahan, Argentina), **Francesca Ceccherini-Silberstein** (Universidad de Roma Tor Vergata, Italia), **Mohamed Chakroun** (Hospital Universitario Fattouma Bourguiba, Túnez), **Martin Choo** (AIDS Support Services Society de Kuala Lumpur [Malasia]), **Francesca Conradie** (Wits Health Consortium, Sudáfrica), **Simone de Barros Tenore** (centro de referencia y capacitación de ITS/sida, Brasil), **Mukesh Dheda** (Departamento de Salud, Sudáfrica), **Bui Duc Duong** (autoridad de control del VIH/sida de Viet Nam), **Lisa Frenkel** (Universidad de Washington [Estados Unidos]), **Zhang Fujie** (Hospital Beijing Ditan, China), **Tendani Gaolathe** (Botswana Harvard AIDS Institute, Botswana), **Eric Goemaere** (Médicos Sin Fronteras, Sudáfrica), **Huldrych Günthard** (Hospital Universitario de Zúrich e Instituto de Virología Médica, Universidad de Zúrich, Suiza), **Mina Hosseinipour** (Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill y UNC Project-Malawi, Estados Unidos/Malawi), **Emily Hyle** (Hospital General de Massachusetts [Estados Unidos]), **Corinna Klingler** (Instituto de Ética, Historia y Teoría de la Medicina, Alemania), **Nagalingeswaran Kumarasamy** (Centro Médico YRGCARE, VHS, India), **Othoman Mellouk** (International Treatment Preparedness Coalition [Oriente Medio y África del Norte], Marruecos), **Morolake Odetoyinbo** (International Community of Women living with HIV, Kenya), **Mar Pujades-Rodriguez** (Universidad de Leeds [Reino Unido]), **Elliot Raizes** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos), **Steven Reynolds** (Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins [Estados Unidos] y Centro Internacional de NIAID por la Excelencia en Investigación [Uganda]), **Kim Sigaloff** (Centro Médico Universitario de Leiden [Países Bajos]), **Kenly Sikwese** (African Community Advisory Board [AFROCAB], Zambia), **Nazle Véras** (Ministerio de Salud, Brasil) y **Suwit Wibulpolprasert** (Fundación International Health Policy Program Foundation, Tailandia).

Equipo y colaboradores de la revisión sistemática

Lawrence Mbuagbaw dirigió la revisión sistemática con la colaboración de **Theresa Aves**, **Sa- yem Borhan** y **Alvin Leenus** (McMasters University, Hamilton Ontario [Canadá]), **Michael R. Jordan** (Facultad de Medicina de Tufts University, Boston [Massachusetts, Estados Unidos]) y **Neil Parkin** (Data First Consulting, Menlo Park [California, Estados Unidos]).

Metodólogo GRADE

Nandi Siegfried (epidemiólogo clínico independiente, Sudáfrica).

Colaboradores externos para la evidencia de apoyo

Ravindra Gupta (University College London [Reino Unido]) aportó los resultados de una revisión sistemática sobre la prevalencia mundial de farmacorresistencia del VIH (FRVIH) previa al tratamiento y **Andrew Phillips** (University College London [Reino Unido]) presentó resultados de un trabajo de modelización realizado con el propósito de fundamentar las directrices.

Se agradece también a las siguientes personas su asistencia a la reunión del grupo de elaboración de las directrices: **Daniel Kuritzkes** (División de Enfermedades Infecciosas del Brigham and Women's Hospital, Estados Unidos) presentó los análisis y el proceso decisorio de la recomendación sobre las pruebas de FRVIH antes del tratamiento de las directrices de tratamiento de los grupos de expertos de los Estados Unidos y Europa; **Deenan Pillay** (Africa Centre for Population Health, Sudáfrica) presentó importantes datos inéditos sobre el ensayo clínico Tratamiento como Prevención; y **Emiliano Bissio**¹ (Merck Sharp & Dohme S.A., S.R.L. de Argentina y FUNCEI, Argentina) presentó los análisis del grupo de expertos de Argentina durante su proceso decisorio al evaluar la práctica de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento, como respuesta a los datos recientes de niveles altos de FRVIH previa al tratamiento.

Grupo de revisión externa de las directrices

Avelin Aghokeng (Institut de recherche pour le développement (IRD) y Collaboration entre le centre de recherche sur les maladies émergentes et réémergentes [CREMER], Camerún), **Chris Archibald** (Organismo de Salud Pública del Canadá), **Sergio Carmona** (National Health Laboratory Services, WITS University, Sudáfrica), **Andrea De Luca** (Universidad de Siena [Italia]), **Charles Holmes** (Centre for Infectious Disease Research en Zambia y Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos), **Gillian Hunt** (National Institute for Communicable Diseases, Sudáfrica), **Seth Inzaule** (Amsterdam Institute of Global Health & Development, Países Bajos), **Jessica Justman** (International Center for AIDS Care and Treatment Programs [ICAP] en Columbia University, Estados Unidos), **Pontiano Kaleebu** (Uganda Virus Research Institute, Uganda), **Daniel Kuritzkes** (División de las Enfermedades Infecciosas, del Brigham and Women's Hospital, Estados Unidos), **Nomthandazo Lukhele** (Ministerio de Salud, Swazilandia), **Tadesse Mekonen** (Avcare Global, Namibia), **Nicaise Ndembi** (Institute of Human Virology, Nigeria), **Lisa Nelson** (Oficina del Coordinador Mundial de los Estados Unidos para el Sida), **Roger Paredes** (IrsiCaixa Instituto de Investigación del Sida, España), **Mike Podmore** (StopAIDS, Reino Unido), **Anton Pozniak** (Chelsea & Westminster Hospital NHS Foundation Trust, Reino Unido), **Jonathan Schapiro** (Centro Nacional de Hemofilia, Israel), **Annette Sohn** (TREAT Asia/amfAR, Tailandia), **Katayoun Tayeri** (Centro de Investigación Iraní de la infección por el VIH/sida, República Islámica de Irán) y **Carole Wallis** (Laboratorios Lancet y BARC-SA, Sudáfrica).

Grupo de orientación de la OMS

Silvia Bertagnolio, **Meg Doherty**, **Cheryl Johnson**, **Martina Penazzato** y **Marco Vitoria** (Departamento de VIH/Sida y Programa Mundial contra la Hepatitis), **Ying Ru Lo** (Unidad de VIH, Hepatitis e Infecciones de Transmisión Sexual, División de Enfermedades Transmisibles, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental), **Giovanni Ravasi** (Unidad de VIH, Hepatitis, Tuberculosis e Infecciones de Transmisión Sexual, Organización Panamericana de la Salud), **Harilala Nirina Razakaso** (Unidad de Enfermedades Transmisibles, Oficina Regional de la OMS para África) y **Matteo Zignol** (Programa Mundial contra la Tuberculosis). Agradecimientos especiales a **Cadi Irvine**, **Michael R. Jordan**, **Chantal Migone**, **David Sunderland** y **Hiwot Teferra Haile-Selassie** (consultores, Departamento de VIH/Sida y Programa Mundial contra la Hepatitis), quienes prestaron apoyo al grupo de orientación.

¹ Se declararon importantes conflictos de intereses económicos en relación con empleos y honorarios por asesoramiento, pero la presentación correspondió a la perspectiva del Ministerio de Salud de Argentina en relación con su encuesta reciente sobre la FRVIH anterior al tratamiento y con su trabajo previo realizado como empleado del Ministerio de Salud de Argentina.

Personal y consultores de la OMS

Andrew Ball, Boniface Dongmo Nguimfack, Shaffiq Essajee, Nathan Ford, Vincent Habiyambere y Lara Vojnov (Departamento de VIH/sida y el Programa Mundial contra la Hepatitis), **Naoko Ishikawa** (Unidad de VIH, Hepatitis e Infecciones de Transmisión Sexual, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental) y **Elena Vovc** (Programa conjunto contra la tuberculosis, la infección por el VIH/sida y la hepatitis, Oficina Regional de la OMS para Europa).

Jasmin Leuterio, Laurent Poulain, Danilo Salvador, Hayet Souissi y Mehdi Zoubeidi (Departamento de VIH/Sida y el Programa Mundial contra la Hepatitis) prestaron apoyo administrativo. **Jerome Peron y Adriana De Putter** (Departamento de VIH/Sida y el Programa Mundial contra la Hepatitis) gestionaron el presupuesto y respaldaron los procesos de puesta en servicio. **Oyuntungalag Namjilsuren** (Departamento de VIH/Sida y el Programa Mundial contra la Hepatitis) dirigió la comunicación y el desarrollo de los productos.

Agradecimientos especiales a **Myriam Felber y Susan Norris** en el Comité de Examen de Directrices de la OMS.

Coordinación general

Silvia Bertagnolio (Departamento de VIH/Sida y Programa Mundial contra la Hepatitis) coordinó la elaboración general de las directrices, con **Cadi Irvine** quien se encargó de la gestión de programas, con el apoyo de **Michael R. Jordan, Chantal Migone, a David Sunderland** (consultores, Departamento de VIH/Sida y el Programa Mundial contra la Hepatitis) y la dirección de **Meg Doherty y Gottfried Hirschall** (Programa Mundial contra la Hepatitis, Departamento de VIH).

Agradecimientos a **Anna Lycett, David Breuer y Formato Verde** por sus servicios editoriales en la versión en inglés.

Financiamiento

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos aportaron el financiamiento para este trabajo, incluidas las revisiones sistemáticas y la evidencia justificativa, además de la redacción, la revisión y la impresión de las presentes directrices.



RESUMEN

En la presente publicación se formulan orientaciones sobre la respuesta de salud pública a la farmacorresistencia del VIH (FRVIH) a inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT), previa al tratamiento, en personas con exposición previa a los fármacos antirretrovirales (ARV) o sin antecedente de esta exposición que inician o reinician un tratamiento antirretroviral (TAR) de primera línea. El documento aporta además el consenso alcanzado sobre la prevalencia o el umbral de FRVIH a INNRT previa al tratamiento a partir de los cuales se deben tomar medidas específicas de salud pública. La presente publicación constituye un suplemento al capítulo 4 de las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH (directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV).

La prevalencia alta de FRVIH a INNRT perjudica la respuesta de salud pública al tratamiento de la infección por el VIH y obstaculiza el logro de la meta mundial de poner fin a la epidemia de sida como una amenaza mundial. Las presentes directrices respaldan a los países en su respuesta a la FRVIH a INNRT previa al tratamiento con los siguientes fines: 1) lograr y mantener la meta de tratamiento de un 90% de supresión de la carga viral en todas las personas que reciben TAR de primera línea para el 2020; y 2) abordar el primer objetivo estratégico sobre la prevención y respuesta a la FRVIH del plan de acción mundial sobre la farmacorresistencia del VIH (2017-2021), de la OMS.

En el informe de la OMS del 2017 sobre la farmacorresistencia del VIH se indica que la FRVIH a INNRT previa al tratamiento se encuentra en aumento y es mayor en los estudios más recientes en todas las regiones de la OMS; los aumentos anuales más importantes de la resistencia a INNRT se observaron en África oriental y los menores en Asia. Las encuestas representativas a escala nacional de once países de ingresos bajos y medianos realizadas del 2014 al 2016 en personas que iniciaron el TAR de primera línea indican una prevalencia alta de FRVIH previa al tratamiento a efavirenz (EFV) o nevirapina (NVP), los ARV más utilizados en los países de ingresos bajos y medianos, que alcanza un 10% o más en seis países (Argentina, Guatemala, Namibia, Nicaragua, Uganda y Zimbabwe). En África, la prevalencia de la resistencia a INNRT superó el 10% en tres de los cuatro países que presentaron datos a la OMS, con FRVIH a EFV o NVP previa al tratamiento que oscilaba entre 8,1% en Camerún y 15,4% en Uganda. En América Central y América del Sur, la resistencia a INNRT previa al tratamiento superó el 10% en tres de los seis países y osciló del 6,3% en Colombia al 19,3% en Nicaragua.

La prevalencia de la resistencia a INNRT en las encuestas nacionales de FRVIH concuerda en términos generales con la información disponible, incluidos los resultados de FRVIH de una pequeña muestra de personas recientemente infectadas como parte de encuestas poblacionales de evaluación del impacto del VIH. Asimismo, en una revisión sistemática reciente en la que se evaluaba la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento en 56 044 personas de 63 países de ingresos bajos y medianos se puso en evidencia un aumento significativo ($p < 0,05$) de la resistencia a INNRT en los estudios más recientes en todas las regiones de la OMS. Un subanálisis, que se limitó a estudios que analizaron personas del 2014 al 2016, mostró una prevalencia de la resistencia a INNRT cercana al 10% o algo superior en África oriental, África meridional y América Latina.

En la presente revisión se observó además que la FRVIH a INNRT previa al tratamiento era mucho más frecuente en las personas que iniciaban TAR de primera línea y que tenían un antecedente de exposición a fármacos ARV (como las mujeres expuestas durante la PTMI y las personas que reanudaban el TAR después de un período de interrupción) en comparación con las personas que iniciaban el TAR y que nunca habían estado expuestas a los ARV, en todas las regiones de la OMS. En las siete encuestas representativas a escala nacional sobre la FRVIH previa al tratamiento en África, América del Sur y Asia en las que se daba seguimiento a la resistencia en estos dos grupos se obtuvieron resultados similares. En todas las encuestas nacionales de la OMS sobre la FRVIH previa al tratamiento, la resistencia a INNRT fue notablemente mayor en las personas que iniciaban el TAR y que habían tenido una exposición previa al TAR (22%), que en las personas que nunca habían recibido fármacos ARV (8%) ($p < 0,0001$).

Con el propósito de abordar las inquietudes sobre la prevalencia alta de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento que se ha observado recientemente y sobre su posible repercusión en los resultados del tratamiento, la OMS está fortaleciendo su respuesta a la FRVIH mediante estas directrices y los esfuerzos más amplios que se describen en el plan de acción mundial sobre la farmacoresistencia del VIH.

En las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV se recomienda un esquema de tratamiento basado en INNRT en los grupos que inician (o reinician) el TAR de primera línea, excepto en los menores de 3 años. En ese grupo, se recomiendan los esquemas que contienen inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir (IP/r) como TAR de primera línea preferido, debido a las tasas altas de resistencia asociadas con la exposición a INNRT durante la PTMI y otras razones. En gran parte de los países de ingresos bajos y medianos no se establece una diferencia entre las personas que inician (o reinician) el TAR de primera línea y por ello suministran un esquema de primera línea basado en INNRT sin tener en cuenta si la persona comienza el TAR por primera vez o lo reanuda.

En las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV se definen los esquemas de primera línea alternativos que no contienen INNRT, dirigidos a adultos y algunos subgrupos (niños, embarazadas y personas con coinfección por el VIH y tuberculosis) (véase el cuadro abajo). Por lo tanto, las directrices sobre la FRVIH se refieren a los esquemas de primera línea alternativos que no contienen INNRT que ya se recomiendan y no se considera la evidencia adicional sobre la eficacia, la toxicidad o la seguridad para decidir la elección de un esquema específico que no contenga INNRT.

Esquemas de primera línea preferidos y alternativos que se recomiendan para adultos, adolescentes, niños y algunos subgrupos en consonancia con las directrices consolidadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV

Esquemas preferidos de TAR de primera línea recomendados por la OMS

Adultos: fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) + lamivudina o emtricitabina (XTC) + efavirenz (EFV) en una combinación en dosis fijas (recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia).

Adolescentes de 10 a 19 años: TDF + XTC + EFV en una combinación en dosis fijas (recomendación fuerte, certeza baja sobre la evidencia).

Embarazadas: TDF + XTC + EFV en una combinación en dosis fijas (recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia).

Niños de 3 a 10 años: abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) (recomendación condicional, certeza moderada sobre la evidencia) + EFV (recomendación fuerte, certeza baja sobre la evidencia).

Menores de 3 años: ABC (o zidovudina [AZT]) + 3TC (recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia) + lopinavir potenciado (LPV/r) (recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia).

Esquemas alternativos de TAR de primera línea que no contienen INNRT recomendados por la OMS

Adultos y adolescentes de 10 a 19 años: TDF + XTC + dolutegravir (DTG) es la alternativa preferida (recomendación condicional, certeza moderada sobre la evidencia).

Los esquemas que contienen IP/r coformulados, como atazanavir potenciado (ATV/r), LPV/r y darunavir potenciado (DRV/r), son alternativas en circunstancias especiales.

Embarazadas: esquemas que contienen IP/r: ATV/r, LPV/r y DRV/r.

Personas con coinfección por el VIH y tuberculosis: DTG, LPV/r y RAL requieren ajuste de la dosis durante el tratamiento antituberculoso con rifampicina. Debido a las posibles interacciones importantes con la rifampicina, no se puede utilizar ATV ni DRV.

Niños de 3 a 9 años: el esquema alternativo de primera línea sigue siendo ABC (o AZT) + 3TC (recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia) + LPV/r (recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia).

Menores de 3 años: el esquema alternativo de primera línea para los niños que no toleran un esquema basado en LPV/r es ABC (o AZT) + 3TC + RAL.

En consonancia con las directrices anteriores de la OMS, el presente suplemento se basa en un enfoque de salud pública que considera la factibilidad y la efectividad en una diversidad de entornos. Al emitir las recomendaciones se tuvieron en cuenta los principios fundamentales de disponibilidad, asequibilidad, aceptabilidad, accesibilidad y calidad. Estas recomendaciones avalan también un enfoque de tratamiento y atención de la infección por el VIH centrado en la persona, que da prioridad y se organiza en torno a las necesidades de salud, las preferencias y las expectativas tanto de las personas como de las comunidades, y defiende la dignidad individual, la equidad, el respeto y la autonomía.

Métodos de elaboración de directrices

En respuesta al aumento continuo de la prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento que se observa en varios países de ingresos bajos y medianos, la OMS, con el asesoramiento de expertos externos y de interesados directos, convocó un proceso de elaboración de directrices con el objeto de examinar el peso de la evidencia para lograr una respuesta eficaz. De noviembre del 2016 a abril del 2017, se conformaron tres grupos para analizar y revisar la evidencia: 1) el grupo de orientación de la OMS, constituido por expertos de la OMS; 2) el grupo independiente de elaboración de las directrices; y 3) el grupo de revisión externa. Se veló por lograr una representación equilibrada en cuanto al sexo y la región de los expertos externos en el grupo de elaboración de las directrices y en el grupo de revisión externa, y participaron en ellos docentes, investigadores, jefes de programas, ejecutores y representantes de las redes y las organizaciones de la comunidad. Todos los participantes que contribuyeron a la elaboración de las presentes directrices tuvieron que llenar el formulario de declaración de intereses de la OMS antes de vincularse al proceso de elaboración. Los formularios de declaración de intereses se examinaron de manera exhaustiva en consulta con la Oficina de Conformidad, Gestión de Riesgos y Ética. No se encontraron conflictos de intereses de importancia de los miembros del grupo de elaboración de las directrices que asistieron a la reunión.

Las recomendaciones se emitieron siguiendo el método GRADE (clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones) de análisis de la evidencia. Las directrices se fundamentaron en estudios de modelización, consultas con expertos y estudios de casos de los países. En el proceso se detectaron algunas lagunas en el conocimiento, que orientarán las investigaciones futuras sobre la farmacoresistencia del VIH. Además, con el fin de indicar a los países el grado de urgencia que hay para tomar medidas, el grupo de elaboración de las directrices redactó una declaración de consenso que especifica el umbral de FRVIH a INNRT previa al tratamiento que debería desencadenar una respuesta de salud pública. La declaración de consenso

se formuló mediante un proceso transparente dentro un marco elaborado por el metodólogo y el grupo de orientación de la OMS, quienes analizaron los datos actuales e históricos sobre la prevalencia de la FRVIH previa al tratamiento, los resultados de la revisión sistemática que mostraba el impacto de la FRVIH previa al tratamiento en los resultados terapéuticos y los datos de la modelización, la aceptabilidad y la factibilidad.

Público destinatario

Los principales destinatarios de las presentes directrices son los jefes de programas nacionales contra el VIH en los países de ingresos bajos y medianos. Las directrices serán también un recurso útil para los médicos y deberían guiar la definición de prioridades de los encargados de tomar decisiones en los organismos de desarrollo, las organizaciones internacionales, las organizaciones no gubernamentales y otros asociados en la ejecución. Asimismo, las directrices serán valiosas para las personas con infección por el VIH, las comunidades y las organizaciones de la sociedad civil, las cuales se deben vincular decididamente para respaldar su aplicación adecuada.

Respuesta de salud pública a la farmacorresistencia del VIH a los INNRT previa al tratamiento

En los recuadros que se presentan a continuación se resumen la recomendación y la declaración de consenso presentadas por el grupo de elaboración de las directrices sobre la respuesta de salud pública frente a la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento.

Recomendación sobre el manejo de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento

Recomendación

En las personas que inician el TAR de primera línea y que presentan FRVIH a INNRT previa al tratamiento,^a un esquema que no contenga INNRT puede ser preferible (recomendación condicional, certeza baja sobre la evidencia).

a Habida cuenta de la escasa disponibilidad de las pruebas de FRVIH a escala individual en los países de ingresos bajos y medianos, se pueden utilizar los datos de FRVIH previa al tratamiento representativos a nivel nacional para documentar el momento en que se deben adoptar medidas de salud pública a nivel poblacional (véase la declaración de consenso y la figura en la página 5).

Consideraciones sobre la recomendación dirigida a subgrupos

- En las personas con riesgo alto de tener FRVIH a INNRT previa al tratamiento, como resultado de una exposición previa a estos fármacos o por otras razones, puede ser preferible un esquema que no contenga INNRT, sin tener en cuenta la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento en el país y sin necesidad de documentar la presencia de esta resistencia mediante una prueba de FRVIH.
- En los niños, las embarazadas y las personas que reciben rifampicina para tratar la tuberculosis, se debe tener mucho cuidado al escoger un esquema que no sea basado en INNRT y es necesario tener en cuenta las pocas opciones disponibles, las formas farmacéuticas existentes adecuadas para la edad, la seguridad y las posibles interacciones medicamentosas, además de los principios generales de utilización óptima de los fármacos en los programas de TAR.

Una de las condiciones fundamentales de la recomendación se relacionó con la disponibilidad y la factibilidad de la introducción de las pruebas de resistencia. Dado que estas pruebas son costosas

y no están disponibles en la mayor parte de los países de ingresos bajos y medianos, el grupo decidió que se podían utilizar los datos de la prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento representativo a escala nacional, a fin de orientar la decisión sobre la transición en los países hacia un esquema con ARV de primera línea que no contenga INNRT (véase el cuadro en la página 2 y la figura en la página 5).

Declaración de consenso sobre la respuesta de salud pública a la FRVIH previa al tratamiento

Declaración de consenso

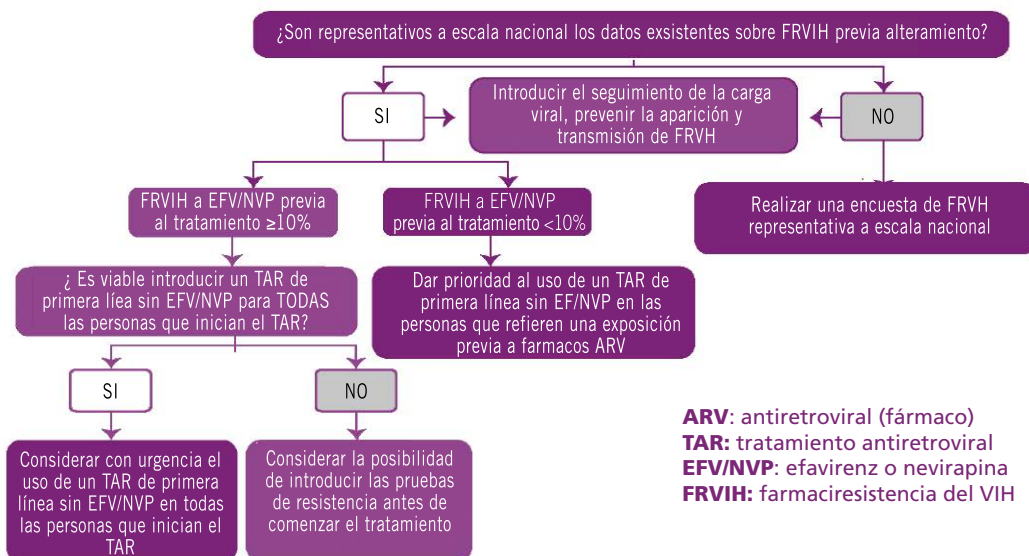
Los países donde la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento en las personas que inician un TAR de primera línea, sea cual fuere el antecedente de exposición a los fármacos ARV, es igual o superior a 10% deben considerar con urgencia la utilización de un TAR de primera línea alternativo que no contenga INNRT (según lo que se define en las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV).

Consideraciones sobre la declaración de consenso

- Donde la prevalencia nacional de FRVIH a INNRT previa al tratamiento es igual o superior a 10% y no es posible introducir a escala poblacional un esquema de TAR de primera línea que no contenga INNRT, los países pueden considerar la posibilidad de realizar pruebas de resistencia previa al tratamiento a fin de orientar la elección del TAR de primera línea y hacer un seguimiento continuo de la carga viral (véase la figura en la página 5).
- En las personas con alto riesgo de FRVIH a INNRT previa al tratamiento como resultado de una exposición previa a estos fármacos, se puede considerar la posibilidad de realizar las pruebas de resistencia antes de iniciar el tratamiento donde las pruebas sean viables y no sea posible utilizar a gran escala los esquemas alternativos sin INNRT debido al costo o a otras razones.

El grupo de elaboración de las directrices expresó su inquietud en torno a la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento cada vez más frecuente en los países de ingresos bajos y medianos, y estuvo de acuerdo en que había una necesidad urgente de emprender medidas de salud pública en los países con una prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento igual o superior a 10% (véase la figura a continuación).

Respuesta recomendada por la OMS ante la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento



Consideraciones relacionadas con la aplicación de las directrices

El grupo de elaboración de las directrices expuso, en conformidad con la orientación actual de la OMS, las siguientes consideraciones relacionadas con la aplicación que deberían tenerse en cuenta independientemente de la prevalencia observada de FRVIH a INNRT previa al tratamiento a escala nacional, además de garantizar siempre una atención centrada en la persona en el marco de los programas contra el VIH:

- Detectar y dar prioridad a las personas en mayor riesgo de tener FRVIH a INNRT previa al tratamiento (personas que inician el TAR y tienen antecedente de exposición a los INNRT y posiblemente otros grupos que se puedan haber definido¹) para que inicien un esquema de TAR de primera línea que no contenga INNRT, sin necesidad de realizar antes la prueba de resistencia (véase la figura arriba).
- Utilizar siempre que sea posible combinaciones de fármacos en dosis fijas y formulas farmacéuticas óptimas de ARV adecuadas para la edad, con el fin de potenciar al máximo la adhesión terapéutica y reducir al mínimo la selección de FRVIH.
- Continuar la ampliación de la capacidad de seguimiento de la carga viral, procurar que se practique la prueba a todas las personas con infección por el VIH y que los prestadores de atención cambien con rapidez el esquema a un TAR de segunda línea cuando se confirme el fracaso virológico (carga viral >1000 copias/ml).
- Fortalecer los conocimientos básicos sobre el tratamiento y las intervenciones de apoyo² a la adhesión terapéutica, potenciar al máximo la retención en la atención, reducir al mínimo la pérdida durante el seguimiento y procurar la utilización periódica de los datos del programa.
- Dar seguimiento de los factores que se asocian con la aparición de FRVIH en los centros de tratamiento, mediante los indicadores de la calidad de la atención que permitan predecir la FRVIH (como los indicadores de alerta temprana de FRVIH).
- Aunque se pueden tener en cuenta todos los datos disponibles sobre la FRVIH al preparar la introducción de cambios de las políticas de salud pública y de los programas de TAR, los países deben esforzarse por adoptar como criterio de referencia los datos representativos a escala nacional de la FRVIH previa al tratamiento y utilizar estos datos para decidir los cambios de las políticas nacionales.
- Las consideraciones relacionadas con la ejecución de la transición hacia un TAR de primera línea que no sea basado en los INNRT se describen con mayor detenimiento en una actualización³ técnica de la OMS.

¹ La revisión sistemática no detectó ningún otro grupo, fuera del grupo de personas con antecedente de exposición a los fármacos ARV, que se haya caracterizado de manera independiente por un riesgo alto de FRVIH a INNRT previa al tratamiento. Sin embargo, el grupo de elaboración de las directrices estuvo de acuerdo en que, si se detectaban otros subgrupos con alto riesgo de presentar FRVIH previa al tratamiento sin tener en cuenta su exposición previa al TAR, estas personas también deberían ser destinatarias prioritarias de la intervención apropiada de salud pública, al tiempo que se debería velar por reducir al mínimo toda posibilidad de estigmatización y discriminación.

² Se deben ejecutar intervenciones de apoyo a la adhesión terapéutica para las personas que reciben el TAR (recomendación firme, certeza moderada sobre la evidencia).

³ Actualización técnica: transición hacia los nuevos fármacos ARV en los programas contra el VIH: consideraciones clínicas y programáticas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.

INTRODUCCIÓN

1

1.1 Fundamento	08
1.2 Alcance de las directrices	11
1.3 Objetivos	11
1.4 Público destinatario	11
1.5 Principios orientadores	12
1.6 Organización de las directrices	12

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Fundamento

A fines del 2016, la respuesta mundial al VIH ha incorporado más de 19,5 millones de personas (1) a la atención y el tratamiento, con una inversión anual que supera los US\$ 11.000 millones (2) y 17,2 millones más de personas que se prevé que iniciarán el tratamiento antirretroviral (TAR) en los próximos años y que deberán mantenerse en tratamiento durante toda la vida.

Las presentes directrices abordan el primer objetivo estratégico para la prevención y respuesta a la FRVIH del plan de acción mundial de la OMS sobre la farmacoresistencia del VIH (2017-2021). En este plan de acción mundial se definen las áreas fundamentales para la acción concertada y colectiva en materia de seguimiento, prevención y respuesta a la FRVIH para los interesados directos, tanto nacionales como internacionales (3) (figura 1.1).

Figura 1.1. Objetivos estratégicos del plan de acción mundial sobre la farmacoresistencia del VIH, 2017-2021

- 
1. Prevención y respuesta
 Realizar intervenciones de gran impacto a fin de prevenir y responder a la FRVIH.
- 
2. Seguimiento y vigilancia
 Obtener datos de buena calidad sobre la FRVIH y la prestación de servicios relacionados con el VIH mediante encuestas periódicas, al mismo tiempo que se amplía el uso habitual de las pruebas de carga viral y de resistencia.
- 
3. Investigación e innovación
 Promover la investigación pertinente e innovadora que pueda lograr la mayor repercusión de salud pública para reducir al mínimo la FRVIH.
- 
4. Capacidad de laboratorio
 Respaldar y ampliar la práctica de las pruebas de carga viral y fortalecer la capacidad de vigilancia de la FRVIH.
- 
5. Gobernanza y mecanismos facilitadores
 Lograr la apropiación del plan por parte del país y que haya una acción

Fuente: *Global Action Plan on HIV drug resistance, 2017-2021*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (3).

En las *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH* elaboradas por la OMS en el 2016 (4) se recomienda realizar las pruebas y tratar a todas las personas con diagnóstico de infección por el VIH, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4. El TAR de primera línea preferido que se recomienda para adultos y adolescentes, embarazadas y mujeres que amamantan, y niños de 3 a 10 años se basa en los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT). Esta recomendación se emite independientemente de: 1) la prevalencia de resistencia documentada en las personas que inician el TAR; y 2) si la persona que inicia el TAR de primera línea refiere o no haber tenido una exposición previa a los INNRT (4). En el 2016, se recomendó el TAR de primera línea basado en INNRT por su seguridad, eficacia, tolerabilidad y disponibilidad en una combinación en dosis fijas de fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) y lamivudina o emtricitabina (XTC). También se recomendaron TAR de primera línea alternativos que no contienen INNRT (cuadro 1.1).

Cuadro 1.1. Esquemas de primera línea preferidos y alternativos que se recomiendan para adultos, adolescentes, niños y algunos subgrupos en consonancia con las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV

Esquemas preferidos de TAR de primera línea recomendados por la OMS

Adultos: fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) + lamivudina o emtricitabina (XTC) + efavirenz (EFV) en una combinación en dosis fijas (*recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia*).

Adolescentes de 10 a 19 años: TDF + XTC + EFV en una combinación en dosis fijas (*recomendación fuerte, certeza baja sobre la evidencia*).

Embarazadas: TDF + XTC + EFV en una combinación en dosis fijas (*recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia*).

Niños de 3 a 10 años: abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) (*recomendación condicional, certeza moderada sobre la evidencia*) + EFV (*recomendación fuerte, certeza baja sobre la evidencia*).

Menores de 3 años: ABC (o zidovudina [AZT]) + 3TC (*recomendación fuerte, certeza moderada de la evidencia*) + lopinavir potenciado (LPV/r) (*recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia*).

Esquemas alternativos de TAR de primera línea que no contienen INNRT recomendados por la OMS

Adultos y adolescentes de 10 a 19 años: TDF + XTC + dolutegravir (DTG)⁴ es la alternativa preferida (*recomendación condicional, certeza moderada sobre la evidencia*).

Los esquemas que contienen inhibidores de la proteasa potenciados (IP/r) coformulados, como atazanavir potenciado (ATV/r), LPV/r y darunavir potenciado (DRV/r), son alternativas en circunstancias especiales⁵.

Embarazadas: esquemas que contienen IP/r: ATV/r, LPV/r⁶ y DRV/r.

Personas con coinfección por el VIH y tuberculosis: DTG, LPV/r y RAL requieren ajuste de la dosis durante el tratamiento antituberculoso con rifampicina. Debido a las posibles interacciones importantes con la rifampicina, no se puede utilizar atazanavir (ATV) ni DRV.

Niños de 3 a 9 años: el esquema alternativo de primera línea sigue siendo ABC (o AZT) + 3TC (*recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia*) + LPV/r (*recomendación fuerte, certeza moderada sobre la evidencia*).

Menores de 3 años: el esquema alternativo de primera línea en los niños que no toleran un esquema basado en LPV/r es ABC (o AZT) + 3TC + RAL.

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Segunda edición (4).

Recientemente se han logrado avances fundamentales en materia de farmacorresistencia del VIH (FRVIH).

La modelización predice que se puede observar un aumento de la FRVIH previa al tratamiento con la utilización generalizada de fármacos ARV en el tratamiento y la prevención de la infección

⁴ La experiencia con la utilización de DTG en adolescentes es limitada. La utilización de DTG está aprobada solo en los adolescentes mayores de 12 años y cuyo peso sea superior a 40 kg.

⁵ Las circunstancias especiales pueden incluir situaciones en las cuales los esquemas preferidos o alternativos no estén disponibles o no sean apropiados debido a que se prevé una toxicidad considerable, interacciones medicamentosas, problemas de adquisición, de gestión de suministros o por otras razones.

⁶ Un ensayo reciente en embarazadas indicó que, un TAR con TDF, en comparación con un esquema con AZT, da lugar a tasas notablemente más bajas de transmisión temprana del VIH. Sin embargo, los datos también indicaron que al administrar el TDF (en comparación con AZT) en combinación con dosis altas de LPV/r (según la recomendación del Departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos) se observan tasas más altas de partos prematuros antes de las 34 semanas de gestación y mayor mortalidad infantil temprana, lo que sugiere una interacción medicamentosa importante entre el TDF y el LPV/r cuando se administra en dosis más altas (véase el recuadro 3.4).

por el VIH. Paradójicamente, al mismo tiempo que disminuye el número de personas recién infectadas por el VIH, aumenta la proporción de personas infectadas por el VIH en tratamiento que no logran suprimir la carga viral o que no reciben tratamiento en la actualidad pero que tienen un antecedente de exposición a los ARV por la prevención de la transmisión materno-infantil (PTMI) o un tratamiento anterior (5,6). Se prevé que esta situación dará lugar a un aumento de la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento. En caso de que la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento supere el 10% y que el TAR de primera línea se siga basando en este tipo de ARV, el modelo predice que, en los próximos cinco años, la FRVIH previa al tratamiento sería la causa acumulativa de 150 000 muertes y 105 000 nuevas infecciones por el VIH, y representaría un costo adicional de US\$ 650 millones en tratamiento tan solo en África subsahariana (7).

En el informe mundial de la OMS del 2012 sobre la FRVIH (8) se documentó que la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento en las personas que iniciaban el TAR en los países de ingresos bajos y medianos había alcanzado 6,8% en el 2010 (8). Dado que la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento estaba relativamente contenida, las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 (4) no incluyeron una respuesta de salud pública frente a la FRVIH en las personas que iniciaban el TAR. Sin embargo, de manera más reciente varios estudios de países de ingresos bajos y medianos han documentado un aumento de la prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento, por encima del 10% en las personas que comienzan el TAR de primera línea (9–14).

Estos resultados de publicaciones científicas que notifican una prevalencia alta de la FRVIH previa al tratamiento se han confirmado en varias encuestas representativas a escala nacional en personas que inician el TAR de primera línea en países de ingresos bajos y medianos. La prevalencia de la FRVIH previa al tratamiento alcanzó 10% o más en siete de los once países que realizaron encuestas nacionales entre el 2014 y el 2016 y que comunicaron sus resultados a la OMS, a saber: Argentina, Guatemala, México, Namibia, Nicaragua, Uganda y Zimbabue (15). La prevalencia de FRVIH previa al tratamiento está determinada por la resistencia a INNRT, la cual excede el 10% en seis de los siete países. En estas encuestas, la prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento en las personas que iniciaban TAR de primera línea y que referían una exposición previa a los fármacos ARV⁷ (21,6%, intervalo de confianza [IC] de 95%: de 13,8 a 32,2%) fue sistemáticamente superior a 10% y la prevalencia acumulada fue significativamente mayor que la prevalencia en las personas que no referían ninguna exposición a los ARV antes de iniciar el TAR de primera línea (8,3%, IC 95%: de 6,0 a 11,4%; $p < 0,0001$) (15).

Dado que los esquemas que contienen INNRT constituyen la base del TAR de base de primera línea preferido que actualmente recomienda la OMS y como las pruebas de resistencia no están disponibles fácilmente en los países de ingresos bajos y medianos, es posible que no se pueda detectar a las personas con FRVIH previa al tratamiento y que, por consiguiente, no reciban un esquema que sea plenamente eficaz y que así se fomente inadvertidamente la transmisión del VIH y la transmisión de virus farmacorresistentes. Dado el aumento en varios países de la prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento en las personas que comienzan el TAR, se justifica una respuesta de salud pública.

Como en la mayoría de los entornos de ingresos bajos y medianos no se puede acceder fácilmente a las pruebas de FRVIH antes del tratamiento, en las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV se promueve que los países realicen encuestas utilizando métodos que sean representativos a escala nacional, con el fin de estimar la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento (4). Estos resultados permiten fundamentar la elección de los TAR de primera y segunda línea y los esquemas de profilaxis preexposición (PrEP) y profilaxis posexposición (PEP) (16,17).

⁷ Las personas que inician el TAR de primera línea y tienen un antecedente de exposición a los fármacos ARV incluyen las mujeres expuestas durante la PTMI y los pacientes que abandonaron el TAR y lo reanudan después de un período de interrupción (sin notificación de fracaso virológico).

1.2 Alcance de las directrices

Las presentes directrices informan sobre la respuesta de salud pública frente a la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento, que no se trató en las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV. No se aborda aquí la resistencia a otras clases de fármacos ARV ni la farmacorresistencia adquirida.

1.3 Objetivos

Las presentes directrices brindan recomendaciones basadas en la evidencia, con el objeto de respaldar la respuesta de salud pública frente a la FRVIH previa al tratamiento en los países donde se ha documentado una prevalencia alta de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento en personas que inician o reinician un TAR de primera línea que contiene INNRT.

En estas directrices se analiza la evidencia que existe sobre las opciones de política en el contexto de una prevalencia alta de FRVIH previa al tratamiento, que incluyen:

1. la utilización de esquemas alternativos de primera línea que no se basen en INNRT en las personas que comienzan el TAR de primera línea; y
2. la introducción de las pruebas de resistencia antes del tratamiento a fin de orientar la elección del TAR de primera línea. En las directrices se define el nivel de prevalencia de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento que debería desencadenar una respuesta de salud pública en todo el país. Las directrices se aplican a todos los grupos de población, excepto los menores de 3 años, en quienes la opción preferida ya consiste actualmente en un esquema de primera línea que no contiene INNRT.

1.4 Público destinatario

Estas directrices están destinadas para ser usadas principalmente por los jefes de los programas nacionales contra el VIH. Sin embargo, también serán de interés para los siguientes destinatarios:

- los consejos asesores nacionales sobre el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH;
- los jefes de programas nacionales de control de la tuberculosis;
- los jefes de programas nacionales contra la hepatitis;
- los directores de servicios de infecciones de transmisión sexual;
- los equipos nacionales de información estratégica encargados del seguimiento y la evaluación, la investigación y la vigilancia;
- los jefes de los sistemas de compras y distribución de medicamentos ARV;
- los jefes de programas de salud de la madre, el recién nacido y el niño, y de salud sexual y reproductiva;
- los médicos y otros profesionales de salud;
- los directores de servicios nacionales de laboratorio;
- las personas con infección por el VIH, la sociedad civil, los grupos de promoción de la causa que fomentan el tratamiento de la infección por el VIH y las organizaciones comunitarias;
- los organismos y las organizaciones internacionales y bilaterales que prestan apoyo financiero y técnico a los programas contra el VIH en los países de ingresos bajos y medianos; y
- los especialistas en desarrollo de fármacos ARV y de medios diagnósticos.

1.5 Principios orientadores

La elaboración de estas directrices estuvo sustentada por los siguientes principios, que deben orientar la aplicación de las recomendaciones.

- Las directrices deberían contribuir y acelerar el logro de importantes metas mundiales relacionadas con la infección por el VIH y otras metas de salud, y ayudar a poner fin al sida como una amenaza de salud pública para el 2030.
- Las directrices se fundamentan en un enfoque de salud pública para expandir el uso de los fármacos ARV a lo largo del proceso continuo de la prevención, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH.
- Además de fortalecer el proceso continuo de los servicios relacionados con la infección por el VIH, las recomendaciones en estas directrices se deben poner en práctica con miras a fortalecer sistemas de salud más amplios, en especial la atención primaria y la atención de las enfermedades crónicas.
- La aplicación de las directrices debe ir acompañada de iniciativas que promuevan y protejan los derechos humanos de las personas que necesitan servicios relacionados con la infección por el VIH como procurar el consentimiento informado, evitar la estigmatización y la discriminación en la prestación de servicios, y promover la equidad de género.
- La aplicación de las recomendaciones debería basarse en los datos nacionales existentes sobre la FRVIH previa al tratamiento, las características epidemiológicas locales de la infección por el VIH, la disponibilidad de recursos, la organización y la capacidad del sistema de salud y, de ser posible, el análisis de la costo-efectividad prevista, teniendo en cuenta otras intervenciones concurrentes que ofrecen beneficios en materia de salud.
- Los esquemas alternativos que no contienen INNRT que se analizan en las presentes directrices se basan en la elección de esquemas terapéuticos analizados y acordados en las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV (cuadro 1.1). El grupo de elaboración de las directrices no examinó de manera formal la evidencia adicional sobre la seguridad y la eficacia a fin de comparar las alternativas para los diferentes grupos de población.
- La aplicación de las directrices debe garantizar una atención centrada en la persona en el marco de los programas contra la infección por el VIH. En especial, los programas contra el VIH deben:
 - ofrecer un enfoque de tratamiento y atención de la infección por el VIH centrado en la persona, que dé prioridad y se organice en torno a las necesidades, las preferencias y las expectativas de salud de las personas y las comunidades, defienda la dignidad individual, respete la autonomía (sobre todo de los grupos vulnerables), busque la participación de las personas y las familias y les preste el apoyo que necesitan para participar de manera activa en su propia atención, mediante un proceso fundamentado de toma de decisiones; y
 - ofrecer servicios clínicos y de otro tipo que sean seguros, aceptables y apropiados, que se presten de manera oportuna y cuyo objetivo consista en reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con la infección por el VIH, así como mejorar los resultados en materia de salud y la calidad de vida en general.

1.6 Organización de las directrices

Las directrices se estructuran en cinco capítulos. El capítulo fundamental sobre la respuesta de salud pública a la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento es el capítulo 3 que se divide en seis secciones.

- Capítulo 1: Introducción
- Capítulo 2: Métodos
- Capítulo 3: Respuesta de salud pública a la FRVIH previa al tratamiento
 - En la sección 3.1 se describe la información básica sobre la FRVIH previa al tratamiento.
 - En la sección 3.2 se describe el fundamento y la evidencia que apoya la recomendación sobre la elección del TAR de primera línea en el contexto de la FRVIH previa al tratamiento, que constituye la principal respuesta de salud pública frente a la FRVIH a INNTR.
 - En el apartado 3.3 se describe la utilización de las pruebas de resistencia. Se analiza detenidamente el fundamento y el procedimiento que llevó al grupo de elaboración de las directrices a no proponer ninguna recomendación y en su lugar incorporar las pruebas de resistencia como una consideración en la declaración de consenso (véase el punto siguiente).
 - En la sección 3.4 se describen el fundamento y el procedimiento para llegar a una declaración de consenso sobre el umbral de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento que debe desencadenar una acción de salud pública en un país.
 - En la sección 3.5 se describen las consideraciones relacionadas con la aplicación de las directrices.
 - En la sección 3.6 se presentan las principales lagunas en la investigación detectadas por el grupo de elaboración de las directrices.
- Capítulo 4: Prevención de la FRVIH.
- Capítulo 5: Difusión y actualización de las directrices.

Los anexos 1 a 3 del presente suplemento están disponibles en inglés en <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en/>.

Anexo 1 publicado en inglés en la web (18): Declaración y plan de gestión de los conflictos de intereses de los miembros del grupo de elaboración de las directrices.

Anexo 2 publicado en inglés en la web (19): Revisiones sistemáticas y metanálisis que fundamentan las directrices sobre la respuesta de salud pública a la farmacoresistencia del VIH previa al tratamiento.

Anexo 3 publicado en inglés en la web (20): Medidas de salud pública encaminadas a prevenir la FRVIH y responder al desempeño deficiente en cuanto a los indicadores de la calidad de la atención.



2

MÉTODOS

2.1 Métodos de elaboración de las directrices.....	15
2.2 Evaluación de la evidencia.....	16
2.3 Interpretación del grado de certeza sobre la evidencia	19
2.4 Determinación de la dirección y la firmeza de una recomendación	20
2.5 Fuentes de información	21
2.6 Proceso de formulación de las recomendaciones y de la declaración de consenso	22
2.7 Revisión externa	23
2.8 Declaración de conflictos de intereses	24

2. MÉTODOS

2.1 Métodos de elaboración de las directrices

En respuesta al aumento continuo de la prevalencia de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento que se observa en varios países de ingresos bajos y medianos, la OMS, con el asesoramiento de expertos externos y de interesados directos, convocó un proceso de elaboración de directrices con el objeto de examinar el peso de la evidencia para lograr una respuesta eficaz. De noviembre del 2016 a abril del 2017, se conformaron tres grupos que analizaron y revisaron la evidencia y las presentes directrices, a saber: 1) el grupo de orientación de la OMS, constituido por expertos de la Organización; 2) el grupo independiente de elaboración de las directrices; y 3) el grupo de revisión externa. Se veló por lograr una representación equilibrada en cuanto al sexo y la región de los expertos externos en el grupo de elaboración de las directrices y en el grupo de revisión externa, y participaron en ellos docentes, investigadores, jefes de programas, ejecutores y representantes de redes y organizaciones comunitarias.

El grupo de orientación de la OMS formuló las preguntas necesarias utilizando el formato PICO (población, intervención, comparador y resultados) para guiar la revisión sistemática y evaluar la evidencia a fin de sustentar las nuevas directrices. Se recibió también apoyo del grupo consultivo de la HIVResNet, convocado por el Departamento de VIH/Sida y el Programa Mundial contra las Hepatitis, de la OMS. De noviembre del 2016 a marzo del 2017, la OMS convocó tres reuniones virtuales del grupo de orientación con el fin de elaborar, examinar y ultimar las preguntas PICO, los resultados previstos y las estratificaciones de cada revisión sistemática.

En febrero del 2017, se celebró una reunión virtual con el grupo de elaboración de las directrices, durante la cual el Departamento de VIH de la OMS presentó una visión general del proceso de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (conocido como GRADE por su sigla en inglés). Mediante una encuesta electrónica, los grupos determinaron entonces la importancia de los resultados de cada revisión sistemática según la escala de clasificación GRADE (de 1 a 9). El grupo de orientación de la OMS examinó y contribuyó a la obtención de la nueva evidencia que se precisaba para fundamentar las nuevas directrices y completar el trabajo preparatorio adicional, que comprendía las revisiones sistemáticas sobre la influencia de la FRVIH previa al tratamiento en los resultados del tratamiento; el análisis de costo-efectividad; los aspectos relacionados con los costos; el análisis de los valores y las preferencias de los posibles usuarios, y consultas a científicos, ejecutores y revisores expertos clave.

En marzo del 2017, la OMS organizó una reunión presencial del grupo de elaboración de las directrices y el grupo de orientación de la OMS con el fin de analizar los resultados finales de las revisiones sistemáticas, los cuadros de los perfiles de evidencia según GRADE y otras actividades preparatorias. A partir de la evidencia presentada, el grupo de elaboración de las directrices emitió recomendaciones a la OMS sobre la respuesta de salud pública frente a la FRVIH previa al tratamiento. Este grupo analizó el costo, la utilización de los recursos, la factibilidad, la aceptabilidad, la equidad y las consideraciones relacionadas con la aplicación de las recomendaciones. Además, propuso las áreas en las que es necesario realizar más investigaciones.

En abril del 2017, el grupo de revisión externa, el grupo de elaboración de las directrices y funcionarios de la sede de la OMS y de las oficinas regionales examinaron e hicieron nuevas aportaciones a estas directrices.

2.2 Evaluación de la evidencia

2.2.1 Evidencia recopilada y analizada

Con el propósito de fundamentar la elaboración de las presentes directrices se recopiló la siguiente evidencia:

- revisiones sistemáticas sobre la manera en que la FRVIH previa al tratamiento influye en los resultados, con cuadros estandarizados de la evidencia según GRADE que presentaban una síntesis cuantitativa de la evidencia y la evaluación de su calidad para cada pregunta, por resultado (anexo 2 publicado en inglés en la web (1));
- análisis de costo-efectividad y de los aspectos relacionados con los costos; y
- análisis de los valores y las preferencias de los usuarios finales, incluidos los miembros de sociedad civil, los trabajadores de salud, los jefes de programas contra el VIH, los científicos y los ejecutores.

El grupo de elaboración de las directrices analizó la evidencia que sustentaba las siguientes dos preguntas clave en torno a la respuesta de salud pública frente a la FRVIH.

1. ¿Cuál es la respuesta de salud pública óptima para las personas que comienzan o reanudan un TAR de primera línea (personas que nunca han recibido ARV y personas con exposición previa a los ARV) que presentan FRVIH a los INNRT previa al tratamiento?

Con el propósito de abordar esta pregunta, el grupo de elaboración de las directrices examinó lo siguiente:

- la asociación entre la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento y el mayor riesgo de resultados desfavorables del tratamiento; y
- la evidencia relacionada con dos respuestas posibles a la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento, a saber:
 - la utilización de un esquema que no contenga INNRT en las personas que inician un TAR de primera línea; y
 - la utilización de las pruebas de resistencia del VIH con el fin de fundamentar la elección de los esquemas de primera línea.

2. ¿Qué prevalencia nacional (umbral) de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento debe desencadenar una respuesta de salud pública?

Con el propósito de abordar esta pregunta, el grupo de elaboración de las directrices examinó lo siguiente:

1. los resultados de los modelos matemáticos;
2. las encuestas sobre los valores y las preferencias de los jefes de programas, los trabajadores de salud y las personas con infección por el VIH;
3. la prevalencia mundial actual de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento; y

4. la repercusión conocida de la FRVIH previa al tratamiento sobre los resultados del tratamiento con el fin de alcanzar el consenso con respecto al umbral de FRVIH a los INNRT previa al tratamiento por encima del cual se deben desencadenar las medidas de salud pública.

2.2.2 Métodos utilizados con el fin de fundamentar las posibles recomendaciones

Se aplicó el enfoque GRADE estándar con el fin de evaluar el grado de certeza sobre la evidencia aportada por las revisiones sistemáticas, complementado con la información de los modelos matemáticos; el análisis sobre los valores y las preferencias de los jefes de programas, los trabajadores de salud y las personas con infección por el VIH; y los aspectos relacionados con los costos, la costo-efectividad y la factibilidad (cuadro 2.1).

Cuadro 2.1. Criterios que se deben tener en cuenta al elaborar los cuadros decisorios (de la evidencia a la recomendación)

Certeza sobre la evidencia	Se trata de una evaluación del grado de confianza en la estimación del efecto: la probabilidad de que el efecto pueda ser considerablemente diferente de lo encontrado en la investigación. "Considerablemente diferente" significa una diferencia suficientemente grande que pueda modificar una decisión.
Beneficios y riesgos	Cuando se formula una nueva recomendación se deben sopesar los efectos deseables (beneficios) y los efectos indeseables (riesgos), en comparación con cualquier recomendación anterior u otra alternativa. Entre mayor sea la diferencia o el gradiente en favor de los beneficios sobre los riesgos, mayor es la probabilidad de que se emita una recomendación fuerte.
Valor de los resultados Valor de los resultados	Consiste en una apreciación del valor que atribuyen a cada uno de los resultados las personas afectadas por una intervención o una opción. Al sopesar los efectos deseables de una intervención frente a sus efectos indeseables es necesario tener en cuenta qué tanto valoran las personas los resultados de la intervención en relación con sus necesidades.
Consideraciones relacionadas con los costos y los recursos	<p>Este criterio se refiere a las necesidades de recursos para la intervención y la alternativa. Se incluyen los siguientes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • costos: el valor de los recursos consumidos (como el tiempo de personal, los fármacos y la utilización de equipos) como consecuencia de una intervención o una opción; y • costo-efectividad: el costo de una intervención en relación con sus efectos. <p>Los costos más bajos (monetarios, en infraestructuras, equipos o recursos humanos) y la mayor costo-efectividad posiblemente respalden una recomendación firme o fuerte.</p>
Equidad	Consiste en la ausencia de diferencias de salud evitables o remediabiles entre los grupos de personas, que se pueden definir desde el punto de vista social, económico, demográfico o geográfico.
Aceptabilidad	Este criterio considera en qué medida una recomendación es aceptada por las personas a quienes afecta o por las personas que la tienen que aplicar. Si es probable que la recomendación tenga amplia aceptación o se le atribuya un valor alto, posiblemente se emitirá una recomendación fuerte. Un alto grado

de variabilidad o la presencia de razones sólidas por las cuales es improbable que se acepte el procedimiento recomendado favorecen la emisión de una recomendación condicional.

Factibilidad

¿Es factible ejecutar una intervención y mantenerla? Si una intervención es realizable en un entorno donde se prevé un gran impacto, es apropiado emitir una recomendación fuerte.

Las revisiones sistemáticas sobre las dos respuestas posibles a la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento se enmarcaron según se describe abajo y en el cuadro 2.2.

1. En la primera revisión sistemática y metanálisis se evaluaron los resultados del tratamiento en personas con FRVIH a los INNRT previa al tratamiento que iniciaban (o reiniciaban) un TAR de primera línea que contenía INNRT, en comparación con personas que presentaban la misma resistencia del VIH, pero iniciaban un esquema de TAR de primera línea que no contenía INNRT. A fin de captar mejor todos los datos pertinentes disponibles, se incluyeron también en la revisión los estudios que evaluaban los resultados del tratamiento en personas con FRVIH previa al tratamiento (y FRVIH a los INNRT previa al tratamiento) que iniciaban un esquema de primera línea que contenía INNRT, en comparación con las personas sin FRVIH previa al tratamiento (ni FRVIH a los INNRT previa al tratamiento).
2. En la segunda revisión sistemática se evaluaron los resultados del tratamiento en las personas con FRVIH a los INNRT previa al tratamiento, utilizando las pruebas de resistencia con el fin de orientar la elección de los esquemas de primera línea, en comparación con personas con esta misma FRVIH que iniciaban un TAR de primera línea estándar basado en INNRT, sin recurrir a las pruebas de FRVIH.

Cuadro 2.2. Marco de la revisión sistemática destinada a sustentar el impacto de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento sobre los resultados del tratamiento y la efectividad de la respuesta

Subpoblación	Intervención o grupo	Comparador
Personas con FRVIH a los INN-RT previa al tratamiento	Iniciar un TAR de primera línea que no contenga INNRT	Iniciar un TAR de primera línea que contenga INNRT
Personas que inician o reinician un TAR de primera línea basado en INNRT	Con FRVIH a los INNRT previa al tratamiento	Sin FRVIH a los INNRT previa al tratamiento
	Con FRVIH a cualquier fármaco de primera línea previa al tratamiento	Sin FRVIH a ningún fármaco de primera línea previa al tratamiento.
Personas con FRVIH a los INNRT previa al tratamiento	Pruebas de FRVIH antes de iniciar el TAR con el fin de escoger el esquema de TAR de primera línea.	Pauta estándar de atención (TAR de primera línea basado en INNRT) sin prueba de FRVIH antes de iniciar el TAR.

En las revisiones se incluyeron estudios que contaban con información sobre la FRVIH previa al tratamiento y los resultados del tratamiento. La población estudiada incluía personas que reunían los criterios para iniciar el TAR de primera línea, incluidas las personas que nunca habían recibido fármacos ARV y las personas que habían estado expuestas a los ARV durante la PTMI o que habían interrumpido un TAR antes de reanudar el TAR de primera línea. Se excluyeron los estudios en los cuales se practicaban pruebas de resistencia diferentes de la prueba genotípica de Sanger. También se excluyeron los estudios que incluían personas con fracaso terapéutico documentado.

En las revisiones se definieron subgrupos pertinentes según los siguientes criterios:

- edad: menores de 10 años, adolescentes de 10 a 19 años inclusive y adultos de 20 años en adelante;
- grupos de población clave: personas que consumen drogas inyectables, trabajadores sexuales, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y personas presas.
- sexo; y
- exposición previa a fármacos ARV y tipo de exposición: exposición relacionada con la PTMI o con la interrupción de un TAR anterior.

2.2.3 Calificación del valor de los resultados

Con el fin de calificar la lista de posibles resultados de interés, se pidió a los miembros del grupo de elaboración de las directrices que evaluaran la importancia de los resultados en una escala de 1 (sin importancia) a 9 (fundamental) desde la perspectiva de las personas con infección por el VIH, con el fin de analizar la importancia de su valor para los usuarios finales. El promedio de las puntuaciones y la variabilidad en cada resultado sirvieron para determinar los resultados fundamentales para la toma de decisiones.

En los estudios se revisaron los siguientes resultados y el grupo de elaboración de las directrices los clasificó por orden de importancia.

- Supresión viral: el porcentaje de participantes que alcanzó una carga viral indetectable en el plasma con el transcurso del tiempo (éxito virológico). En el caso de este resultado, se utilizó el límite inferior de detección de la carga viral y los plazos informados por los autores del estudio.
- Progresión hacia el sida (clínica e inmunológica).
- Mortalidad.
- Nuevas mutaciones que causan resistencia: la aparición de otras mutaciones importantes que causan resistencia según lo informado por los autores del estudio.
- Interrupción: definida como la proporción de participantes en el estudio que suspendieron el TAR de primera línea por cualquier motivo o cambiaron de un esquema de primera línea a un esquema de segunda línea debido a la FRVIH.
- Eventos adversos.

2.2.4 Métodos utilizados con el fin de fundamentar la declaración de consenso

El grupo de elaboración de las directrices preparó y aprobó una declaración de consenso sobre la base de los resultados de los modelos matemáticos; el análisis de los valores y las preferencias de los jefes de programas, los trabajadores de salud y las personas con infección por el VIH; la prevalencia actual de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento; y la repercusión conocida de la FRVIH previa al tratamiento sobre los resultados del tratamiento en las revisiones sistemáticas mencionadas anteriormente.

2.3 Interpretación del grado de certeza sobre la evidencia

Se utilizó el método GRADE para calificar el grado de certeza sobre la evidencia en términos generales (cuadro 2.3). El grado de certeza sobre la evidencia se define como el nivel de confianza que tiene el grupo de elaboración de las directrices sobre la adecuación de la estimación del efecto como sustento de una recomendación específica. Según el sistema GRADE, el grado de certeza sobre la evidencia se puede clasificar en alto, moderado, bajo y muy bajo. Por una cuestión de efectividad, los estudios aleatorizados se clasifican inicialmente con un grado alto de certeza sobre la evidencia que producen, que se puede bajar de categoría por diversas razones como el riesgo de sesgo, la falta de uniformidad de los resultados, el carácter indirecto de la evidencia, la imprecisión y el sesgo de publicación. Los estudios de observación se califican inicialmente con un grado bajo de certeza y el grado que se puede bajar de categoría por razones semejantes a las de los ensayos aleatorizados o se puede aumentar de categoría si la magnitud del efecto del tratamiento es muy grande, si la evidencia indica una relación entre dosis y respuesta o si todas las posibles variables de confusión residuales disminuirían el efecto demostrado o lo aumentarían cuando no se ha observado ninguno.

Cuadro 2.3. Definición GRADE de la certeza sobre la evidencia

Certeza sobre la evidencia	Definición
Alta	El grupo está muy seguro de que la estimación del efecto se acerca al efecto real.
Moderada	El grupo está moderadamente seguro de la estimación del efecto: es probable que la estimación del efecto se acerque al efecto real, pero existe la posibilidad de que difieran en forma considerable.
Baja	La confianza del grupo en la estimación del efecto es limitada: la estimación del efecto puede ser considerablemente diferente del efecto real.
Muy baja	El grupo tiene muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que la estimación del efecto sea considerablemente diferente del efecto real.

2.4 Determinación de la dirección y la fuerza de una recomendación

El grupo de elaboración de las directrices adoptó una decisión por consenso sobre la dirección y la fuerza de cada intervención estudiada, mediante un procedimiento en dos etapas. En primer lugar, el grupo examinó todos los dominios incluidos en el cuadro de la evidencia para tomar decisiones (los beneficios frente a los riesgos, el grado de certeza sobre la evidencia, los valores y las preferencias, la aceptabilidad, la factibilidad, los aspectos relacionados con la utilización de los recursos y la equidad) con el fin de determinar: 1) si emitía una recomendación a favor; 2) si emitía una recomendación en contra; o 3) si no emitía ninguna recomendación. En segundo lugar, el grupo de elaboración de las directrices calificó la recomendación en cuanto a su fuerza, como fuerte o condicional. La fuerza de una recomendación corresponde al grado de confianza que tiene el grupo de elaboración de las directrices en que los efectos deseables de la recomendación superan los efectos indeseables (2). Los efectos deseables (posibles beneficios) incluyen los resultados beneficiosos en materia de salud (como una disminución de la incidencia de infección

por el VIH y una disminución de la morbilidad y la mortalidad); la disminución de la carga para las personas o los servicios de salud; y la posible reducción de los costos para la persona, las comunidades, el programa o el sistema de salud. Entre los efectos indeseables (posibles efectos nocivos) se incluyen los que afectan a las personas, las familias, las comunidades o los servicios de salud, y también las implicaciones en la utilización de los recursos y en los costos.

Una recomendación fuerte es una recomendación sobre la cual el grupo de elaboración de las directrices está seguro de que los efectos deseables de aplicar la recomendación superan claramente los efectos indeseables. Una recomendación condicional es una recomendación sobre la cual el grupo concluye que es probable que los efectos deseables de aplicar la recomendación superen los efectos indeseables o se encuentren en equilibrio, pero el grupo no está seguro de que esto se cumpla en todas las situaciones. Durante la aplicación de la recomendación es entonces preciso realizar un seguimiento y una evaluación rigurosa a fin de resolver esta incertidumbre, lo que quizá aporte en el futuro nueva evidencia que pueda modificar la estimación de los efectos deseables frente a los indeseables y pueda sugerir mecanismos que permitan superar cualquier dificultad en la aplicación.

El grupo de elaboración de las directrices decidió la redacción y la fuerza de cada recomendación por consenso (todos los miembros aceptaron la formulación de la recomendación y dieron su aprobación oral durante la reunión). Al comienzo de la reunión, el grupo acordó que, en caso de necesitarse una votación, la aprobación de una recomendación requeriría una mayoría de dos tercios, pero esto no fue necesario durante la reunión.

2.5 Fuentes de información

2.5.1 Revisiones sistemáticas de la evidencia

El grupo de orientación de la OMS formuló las preguntas PICO con el fin de orientar las revisiones sistemáticas. Un equipo de revisión sistemática preparó los protocolos y llevó a cabo las revisiones. Se utilizaron las guías PRISMA⁸ sobre las revisiones sistemáticas y metanálisis para proporcionar los resultados de la revisión (3). Los datos de las revisiones sistemáticas se sintetizaron en perfiles de la evidencia, aplicando el enfoque GRADE. Las revisiones sistemáticas se pueden consultar en el anexo 2 publicado en la web en inglés (1), disponible en <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/es/>.

2.5.2 Modelización

Los resultados examinados por el grupo de elaboración de las directrices se obtuvieron a partir de un modelo de simulación individual (el modelo de síntesis del VIH) de la transmisión del VIH, la progresión de la infección y el efecto del TAR, que incluye los efectos de contraer el virus farmacorresistente y transmitirlo. Este modelo se ha utilizado anteriormente para abordar algunos interrogantes relacionados con los programas del VIH y del TAR, incluida la FRVIH (4–7), y en este caso se utilizó con el fin de simular la repercusión de la FRVIH sobre la mortalidad, la incidencia de infección por el VIH y el costo del programa contra el VIH. Los parámetros como el perfil de adhesión al TAR, la tasa de interrupción del tratamiento y la tasa de cambio al TAR de segunda línea después del fracaso con un esquema de primera línea varían de manera aleatoria dentro de límites posibles en una zona geográfica específica. El modelo se basa en la transmisión heterosexual del VIH en la población adulta de África subsahariana; por consiguiente, no se incluyen de manera explícita los niños y no se tiene en cuenta la influencia de la FRVIH en la transmisión materno-infantil. Los resultados para cada opción de políticas se generan cada tres meses y se promedian en una perspectiva de 20 años (2018–2038).

Los supuestos clave del modelo se han publicado anteriormente (4,5,8,9); los supuestos relacionados con el DTG se basaron en los resultados de ensayos aleatorizados y otras fuentes (9–29) e incluyen los siguientes datos:

⁸ PRISMA es un conjunto mínimo de elementos basados en la evidencia, destinado a la presentación de los informes de las revisiones sistemáticas y metanálisis.

- un riesgo 27 veces menor de adquirir mutaciones que causan resistencia con TDF + FTC + DTG, comparado con TDF + FTC + EFV (semejante a los esquemas basados en IP/r);
- la mitad del riesgo de toxicidad neurológica con el esquema TDF + FTC + DTG, comparado con TDF + FTC + EFV y la ausencia de riesgo de erupción cutánea con DTG (en consecuencia, una tasa inferior de interrupción);
- una potencia 1,5 veces mayor del DTG en comparación con la potencia del EFV (se supone que la potencia de IP/r es dos veces superior);
- un costo del DTG de US\$ 44 (US\$ 106 con DTG + 3TC + TDF), un costo de EFV de US\$ 38 (US\$ 100 con EFV + 3TC + TDF) y un costo de IP/r de US\$ 213;
- un costo a nivel de país por única vez de US\$ 100 000 para modificar el esquema de primera línea; y
- un costo de US\$ 100 por cada prueba de resistencia.

2.5.3 Aceptabilidad, valores y preferencias

La evidencia en relación con la aceptabilidad y los valores y las preferencias de los usuarios finales (personas con infección por el VIH, jefes de programas, médicos y otros trabajadores de salud) se examinó mediante la siguiente asociación de métodos:

- tres encuestas en línea independientes, dirigidas a cada grupo de usuarios mencionados arriba, utilizando la plataforma SurveyMonkey® (San Mateo, CA, EE. UU., <https://es.surveymonkey.com/>) (febrero y marzo del 2017);
- encuestas llevadas a cabo mediante un cuestionario de preguntas cerradas y abiertas durante las reuniones de expertos en FRVIH (febrero del 2016); y
- encuestas llevadas a cabo con un cuestionario que comporta preguntas cerradas y abiertas durante una serie de consultas con los ministerios de salud, los jefes de programas, los asociados en la ejecución y los donantes, en cinco regiones o subregiones de la OMS: Región de África (de habla portuguesa, de habla francesa y de habla inglesa), Región de Europa, Región de Asia Sudoriental, Región del Pacífico Occidental y América Latina (abril y septiembre del 2017).

2.5.4 Costo y factibilidad

Se utilizó el modelo de síntesis del VIH mencionado anteriormente (apartado 2.5.2) con el fin de evaluar el costo y la costo-efectividad de las opciones de políticas analizadas por el grupo de elaboración de las directrices. Dado que este modelo es menos adecuado en los países con epidemias concentradas y tasas altas de transmisión no heterosexual del VIH, se evaluaron de manera sistemática todos los demás modelos disponibles que examinan la utilización de DTG como fármaco de primera línea y la práctica de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento. El grupo de elaboración de las directrices revisó y analizó los datos de otros modelos de costo-efectividad, algunos de ellos pertinentes en países de ingresos medianos con epidemias concentradas de infección por el VIH. Asimismo, el grupo consideró y evaluó la capacidad de laboratorio y la infraestructura para realizar las pruebas de FRVIH en los países de ingresos bajos y medianos.

Se utilizaron datos programáticos de la experiencia en cuanto a la implementación en los países a fin de respaldar la toma de decisiones y evaluar la factibilidad. Se presentaron los datos del programa de Botswana y Brasil al grupo de elaboración de las directrices y mediante una encuesta en línea de la OMS se evaluaron los puntos de vista de los jefes de programas contra el

VIH en todas las regiones de la OMS. Las conclusiones de las encuestas a los jefes de programas complementaron los debates sobre la factibilidad de las intervenciones propuestas.

2.6 Proceso de formulación de las recomendaciones y de la declaración de consenso

El grupo de elaboración de las directrices se reunió en Ginebra (Suiza) en marzo del 2017 con el fin de analizar la evidencia y emitir las recomendaciones y una declaración de consenso.

2.6.1 Recomendaciones

Al emitir recomendaciones, el grupo de elaboración de las directrices tuvo en cuenta las revisiones sistemáticas que abordaban las preguntas PICO y los cuadros de la evidencia para tomar decisiones, preparados en conformidad con el sistema GRADE (cuadro 2.3). El metodólogo facilitó los debates. Los resultados de la revisión sistemática incluyeron los cuadros del perfil de evidencia según GRADE con respecto a los datos de resultados (1).

Para una de las posibles respuestas de salud pública (la utilización de las pruebas de FRVIH), a partir del examen de la evidencia, el grupo de elaboración de las directrices decidió no emitir una recomendación formal, pero incluyó esta intervención como uno de los aspectos de la declaración de consenso.

2.6.2 Declaración de consenso

Durante el proceso de alcanzar el consenso acerca del umbral de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento que debe desencadenar una respuesta de salud pública, se solicitó al grupo de elaboración de las directrices que abordara los siguientes tres aspectos:

- si era necesaria una declaración de consenso a fin de orientar las decisiones a nivel del país;
- un acuerdo sobre la respuesta (o respuestas) de salud pública que se desencadenaría; y
- una decisión consensual sobre el umbral cuantitativo (o los umbrales) de FRVIH previa al tratamiento que debería desencadenar una respuesta.

Durante la definición del umbral de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento que determina la adopción de una medida de salud pública y del programa de TAR, el metodólogo facilitó el procedimiento que se describe a continuación:

- el análisis y el debate del grupo de elaboración de las directrices sobre los datos de prevalencia actuales e históricos, la revisión sistemática que pone de manifiesto la influencia de la FRVIH en los resultados del tratamiento, los datos de modelización y la aceptabilidad y factibilidad de las intervenciones;
- el acuerdo sobre la necesidad de una declaración de consenso que oriente las decisiones a nivel del país;
- el debate con respecto a las opciones propuestas por la OMS sobre el tipo de umbral (umbrales escalonados, un umbral general o umbrales de otro tipo, según las sugerencias del grupo); y
- la formulación de la declaración de consenso.

El grupo alcanzó el consenso sin necesidad de votación.

2.7 Revisión externa

Al escoger los miembros del grupo de revisión externa se procuró lograr una representación equilibrada en cuanto al sexo y la región, y garantizar una amplia experiencia en salud pública, gestión de programas y representación de las comunidades. El grupo examinó una versión preliminar de las directrices y, mediante un mecanismo en línea, se recopilaron las observaciones y las revisiones propuestas. El documento en línea facilitó el consenso en el proceso de revisión por pares al brindar transparencia y posibilidad de hacer observaciones en tiempo real, y al dar la posibilidad de que las personas respondieran a los comentarios de otros revisores (de acuerdo, en desacuerdo o ampliación). El grupo de orientación de la OMS examinó luego todas las observaciones y resolvió los desacuerdos. Se revisaron todas las observaciones recibidas y se actuó en consecuencia, indicando si se habían introducido modificaciones específicas a las directrices en respuesta a las observaciones. Los miembros del grupo de elaboración de las directrices, las personas que habían aportado evidencia complementaria y el grupo de orientación de la OMS también examinaron el proyecto de directrices.

2.8 Declaración de conflictos de intereses

Los conflictos de intereses se abordaron de la siguiente manera.

1. Se exigió a todos los participantes externos que contribuyeron a la elaboración de estas directrices, incluidos los miembros del grupo de elaboración de las directrices y del grupo de examen externo, que completaran la declaración de intereses de la OMS antes de vincularse al proceso de elaboración de directrices y participar en la reunión del grupo. Se solicitó a todos los participantes que notificaran cuanto antes a la OMS toda modificación en la información declarada que se produjese durante el curso de este trabajo.
2. Con arreglo a las normas de la OMS de declaración de los conflictos de intereses de los expertos, se publicó durante 14 días en el sitio web de la OMS dedicado al VIH una breve biografía de todos los miembros del grupo de elaboración de las directrices, con una descripción de los objetivos de las reuniones del grupo. No se recibieron objeciones ni comentarios públicos en cuanto a los miembros del grupo.
3. El grupo de orientación de la OMS examinó los formularios de declaración de intereses y llevó a cabo búsquedas en línea de posibles conflictos, centrándose especialmente en los resultados de los últimos cuatro años, con miras a tratar los conflictos revelados en materia de utilización de los fármacos ARV en el tratamiento de la infección por el VIH y los intereses conexos a la realización de las pruebas de laboratorio para detectar la FRVIH. Cuando se declaró algún conflicto de intereses, el grupo de orientación determinó si este conflicto era suficientemente grave para afectar el juicio objetivo del experto sobre el proceso de elaboración de directrices y recomendaciones. Con el fin de procurar la coherencia, el grupo de orientación de la OMS aplicó los criterios de evaluación de la gravedad de los conflictos de intereses que se describen en el manual de la OMS sobre la elaboración de directrices (30).
4. A partir de un examen exhaustivo de los formularios de declaración de intereses y una consulta con el funcionario encargado de las cuestiones de ética (Oficina de Conformidad, la Gestión de Riesgos y Ética y el Departamento de Ética), se consideró que dos candidatos al grupo de elaboración de las directrices declaraban posibles conflictos de intereses importantes que eran pertinentes para el tema de la reunión. Por lo tanto, estos candidatos se excluyeron del grupo de elaboración de las directrices antes de la reunión.

5. No se encontró ningún conflicto de intereses notable en los miembros del grupo de elaboración de las directrices que asistieron a la reunión. Se resumieron todos los intereses declarados pertinentes, con el nivel de participación acordado durante la formulación de las recomendaciones (31). Todos los miembros del grupo participaron plenamente durante la reunión.
6. Los intereses declarados se transmitieron a todos los participantes en la reunión del grupo de elaboración de las directrices, a fin de que el grupo tuviese conocimiento de todo interés existente en los miembros, económico o de otro tipo. Los copresidentes y el grupo de orientación de la OMS dirigieron las intervenciones del grupo, con atención a eliminar los conflictos de intereses, al procurar que todos los miembros pudiesen expresar sus opiniones y que ningún miembro extendiese exhaustivamente su punto de vista.
7. Las observaciones sobre las directrices emitidas por el grupo de examen externo se analizaron en relación con los intereses declarados por cada miembro.
8. Todos los formularios de declaración de intereses se encuentran en un archivo electrónico en el Departamento de VIH/Sida de la OMS y se conservarán durante diez años.

En el anexo 1 publicado solo en inglés en la web se presenta la declaración de intereses de los miembros del grupo de elaboración de las directrices y el plan de gestión de conflictos (18).



3

RESPUESTA DE SALUD PÚBLICA A LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH PREVIA AL TRATAMIENTO

3.1 Antecedentes	26
3.2 Elección del TAR de primera línea en el contexto de la FRVIH previa al tratamiento.....	30
3.3 Pruebas de FRVIH antes del tratamiento	44
3.4 Umbral de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento que debería desencadenar una respuesta de salud pública	48
3.5 Consideraciones relacionadas con la aplicación de las directrices	51
3.6 Principales brechas de investigación	55

2. RESPUESTA DE SALUD PÚBLICA A LA FARMACORESISTENCIA DEL VIH PREVIA AL TRATAMIENTO

3.1 Antecedentes

Una revisión sistemática reciente en la que se evaluó la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento de 1993 al 2016 en 56 044 personas que nunca habían recibido fármacos ARV o personas que habían tenido una exposición previa a los ARV e iniciaban tratamiento en 63 países de ingresos bajos y medianos, mostró un aumento de la FRVIH previa al tratamiento a todas las clases de fármacos con el transcurso del tiempo (1).

La resistencia a los INNRT fue más alta en los estudios más recientes en todas las regiones ($p < 0,05$). La estimación del incremento progresivo anual de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento fue de 29% (IC de 95%: de 17% a 42%) en África oriental, 23% (IC de 95%: de 16% a 29%) en África meridional austral, 17% (IC de 95%: de 6% a 29%) en África occidental y central, 15% (IC de 95%: de 10% a 20%) en América Latina y 11% (IC de 95%: de 2% a 20%) en Asia.

Los subanálisis, que se restringieron a los estudios con muestreos realizados del 2014 al 2016, mostraron una prevalencia de la resistencia a los INNRT cercana a 10% en cada región: 10,1% en África oriental (IC de 95%: 8,1% a 12,2%), 10,7% en África meridional austral (IC de 95%: de 8,4% a 13,7%), 8,8% en América Latina (IC de 95%: de 6,2% a 12,4%) y una prevalencia menor de la FRVIH en África occidental y central (5%, IC de 95%: de 2,7% a 7,9%) y Asia (4%, IC de 95%: de 2,1% a 6,7%).

Los resultados de esta revisión sistemática, publicados en el informe de la OMS del 2017 sobre la FRVIH (1), concuerdan a grandes rasgos con los resultados de encuestas recientes representativas a nivel nacional sobre la FRVIH previa al tratamiento en África, América Latina y Asia (cuadro 3.1).

Recuadro 3.1 Grupos destinatarios de la encuesta sobre la FRVIH previa al tratamiento

En las encuestas de la OMS, la FRVIH previa al tratamiento se mide habitualmente en todas las personas que comienzan un TAR de primera línea. Esta población incluye los siguientes subgrupos: 1) las personas que inician el TAR de primera línea que nunca han recibido fármacos ARV; 2) las personas que inician el TAR de primera línea que refieren una exposición previa a los fármacos ARV (como las mujeres expuestas a los ARV durante la PTMI); y 3) las personas que reinician un TAR de primera línea que tienen un antecedente de tratamiento. En el primer caso, la FRVIH previa al tratamiento corresponde a la FRVIH transmitida; en el segundo y el tercer caso, puede consistir en una FRVIH adquirida por exposición a fármacos ARV. Al analizar los grupos 2 y 3, en la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos la exposición a los fármacos ARV se refiere a una exposición a los INNRT, ya que esta clase de fármacos forma parte de los esquemas de PTMI de la OMS y del TAR de primera línea dirigido a adultos y niños mayores de 3 años.

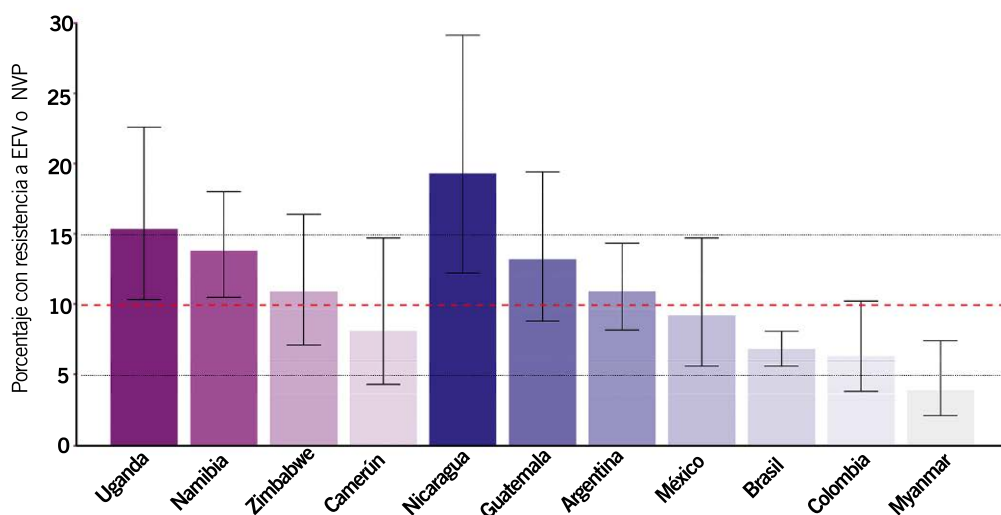
En la gran mayoría de los países de ingresos bajos y medianos, cuando no existe un fracaso terapéutico documentado, el TAR de primera línea basado en INNRT se administra sin tener en cuenta la notificación de exposición previa a los fármacos ARV. Por consiguiente, a fin de incorporar esta realidad programática en la mayoría de los países, las encuestas de la OMS sobre la FRVIH previa al tratamiento incluyen a todas las personas que inician el TAR de primera línea (grupos 1 a 3 anteriores), sin tener en cuenta la notificación de antecedentes de exposición a los fármacos ARV.

De los once países que notificaron datos representativos de la encuesta a escala nacional en la población que inicia el TAR de primera línea entre el 2014 y el 2016, en seis (Argentina, Guatemala, Namibia, Nicaragua, Uganda y Zimbabwe) las estimaciones de la prevalencia de la FRVIH a los INNRT⁹ previa al tratamiento superó el 10% y en dos países (Nicaragua y Uganda) fue superior a 15% (figura 3.1).

Los países que notificaron una prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento inferior a 10% fueron Brasil, Camerún, Colombia, México y Myanmar. Brasil, Colombia y México, sin embargo, vigilaban la FRVIH previa al tratamiento solo en las personas que nunca habían recibido fármacos ARV, lo cual puede explicar que las estimaciones de prevalencia sean inferiores en estos países.

En particular, la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento superó el 10% en tres de los cuatro países encuestados en África, donde osciló entre 8,1% (IC de 95%: de 4,3% a 14,7%) en el Camerún y 15,4% (IC de 95%: de 10,3% a 22,5%) en Uganda. Esta FRVIH osciló entre 6,3% (IC de 95%: de 3,8% a 10,2%) en Colombia y 19,3% (IC de 95%: de 12,2% a 29,1%) en Nicaragua (1).

Figura 3.1. Farmacorresistencia del VIH a EFV o NVP previa al tratamiento en las personas que inician el TAR de primera línea (encuestas nacionales de farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento, 2014-2016)



La resistencia a EFV o NVP se define según el algoritmo HIVdb de Stanford (versión 8.3); las secuencias con una resistencia prevista de nivel bajo, intermedio o alto se consideran resistentes.

Fuente: *HIV drug resistance report 2017*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (1).

⁹ Definida como resistencia a EFV, NVP o ambos.

En una revisión sistemática y también en los datos nacionales de siete países sobre la FRVIH previa al tratamiento en las personas que iniciaban el TAR con y sin notificación de exposición previa a los fármacos ARV, la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento fue significativamente más alta en las personas con antecedente de exposición, que en las personas que nunca habían recibido fármacos ARV. Pese al riesgo cada vez mayor de aparición de la FRVIH previa al tratamiento en las personas que refieren una exposición previa a los fármacos ARV, pero sin antecedente de fracaso virológico documentado, en la mayoría de los países se suele reiniciar un esquema que contenga INNRT. Esta situación es preocupante ya que este grupo puede representar una proporción considerable de las personas que inician el TAR de primera línea (2,3) (recuadro 3.2; figura 3.2).

En el recuadro 3.2 se describen con más detenimiento los grupos en mayor riesgo de tener FRVIH previa al tratamiento.

Recuadro 3.2. Subgrupos con alto riesgo de presentar FRVIH previa al tratamiento

Adultos

Una revisión sistemática reciente con metanálisis (1) de 28 cohortes de países de ingresos bajos y medianos indica que la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento en las personas que inician el TAR de primera línea y han estado expuestas en el pasado a fármacos ARV es significativamente más alta que en las personas que inician el TAR y nunca han recibido fármacos ARV en Asia (26% frente a 3%, $p < 0,0001$), América Latina (36% frente a 9%, $p < 0,0001$) y África meridional (31% frente a 4% ($p < 0,0001$)). La resistencia a INNRT fue notoriamente mayor en las personas con exposición previa a los ARV en todas las regiones.

La diferencia notable en la presencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento entre las personas nunca expuestas a los ARV y las personas que los han recibido, cuando inician un TAR de primera línea, se observó también en las siete encuestas nacionales recientes de la OMS sobre FRVIH previa al tratamiento en los países de ingresos bajos y medianos que contaban con estos datos. La FRVIH a los INNRT previa al tratamiento fue significativamente más alta en las personas que iniciaban el TAR y tenían antecedente de exposición a los fármacos ARV (22%, IC de 95%: de 14% a 32%) que en las personas que nunca los habían recibido (8%, IC de 95%: de 6% a 11%, $p < 0,0001$) (1). La diferencia entre ambos grupos fue más pronunciada en Namibia (9% en el grupo que nunca había recibido fármacos ARV, frente a 35% en el grupo expuesto previamente a los ARV), en Nicaragua (11% frente a 76%, respectivamente), en Myanmar (3% frente a 16%, respectivamente) y en Camerún (8% frente a 20%, respectivamente) (1) (figura 3.2).

Niños

La resistencia a los INNRT es también más alta en los niños con antecedente de exposición durante la PTMI que en los niños nunca tratados con fármacos ARV, lo cual indica que la exposición previa a los ARV constituye un factor de riesgo de la FRVIH previa al tratamiento en todas las ubicaciones geográficas, los grupos etarios y para todas características individuales. Una revisión sistemática (2014–2017) documentó una FRVIH alta a los INNRT previa al tratamiento en los niños que comenzaban TAR (mediana de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento: 49%; intervalo de 7% a 100%) y en especial en los niños expuestos durante la PTMI (cuatro de siete estudios encontraron FRVIH a los INNRT previa al tratamiento en menos de 50% de los niños expuestos en la PTMI) (1).

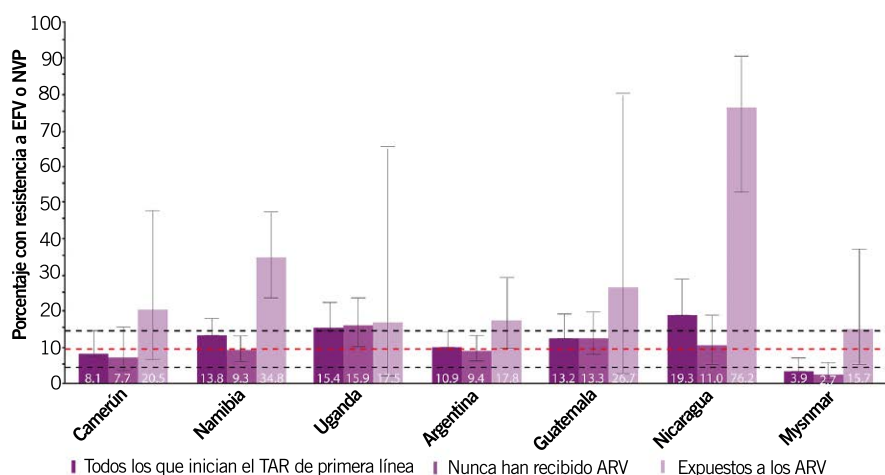
Utilización anterior de fármacos ARV autorreferida

Es posible que no todas las personas que comienzan el TAR de primera línea indiquen si han utilizado anteriormente fármacos ARV a los prestadores de atención de salud, por temor a la estigmatización y la discriminación. Sin embargo, en algunas de las encuestas nacionales de FRVIH previa al tratamiento, la proporción de personas que autorrefirieron haber utilizado ARV previamente en el momento de iniciar el TAR fue alta y correspondió, por ejemplo, a 18% de las personas que iniciaban el TAR en Namibia, 12% en Nicaragua y 19% en Argentina (1).

Un estudio extenso de Sudáfrica mostró que 24% de las 326 personas que iniciaron el TAR de primera línea referían exposición a fármacos ARV (17% por PTMI previa; 59% por utilización anterior de ARV; y 24% por ambas razones) y 42% de ellos presentaba FRVIH a los INNRT previa al tratamiento (en comparación con 11% en las personas nunca tratadas con ARV) (2) (comunicación personal, Instituto Nacional de las Enfermedades Transmisibles, Sudáfrica, mayo del 2017). Otros estudios han comunicado tasas altas de reinicio del TAR de primera línea después de un período de abandono de la atención. Una cuarta parte de las personas que reciben TAR en un municipio sudafricano han abandonado el TAR por lo menos una vez en un período de dos años según un estudio reciente (2013–2014) (3).

La exposición previa a los fármacos ARV se asocia con una respuesta subóptima al TAR. Un subanálisis de la cohorte africana PASER puso de manifiesto que 83 personas que iniciaban el TAR de primera línea y habían referido una exposición previa a INNRT estaban expuestas a un mayor riesgo de fracaso virológico a los 12 meses, que las personas nunca habían sido tratadas con fármacos ARV ($n = 1944$) (razón de posibilidades (OR): 2,91; IC de 95%: de 1,48 a 5,72, $p = 0,002$) (6). En un estudio en Malawi, el 24% de las personas con una interrupción previa del tratamiento que reiniciaba el TAR basado en INNRT presentaba un fracaso virológico tres meses después de haber reanudado el tratamiento y mostraba resistencia a INNRT. Todas las personas tuvieron que cambiar a un esquema de TAR de segunda línea (7).

Figura 3.2. Resistencia a EFV o NVP en las personas que inician el TAR de primera línea según la exposición previa referida a los fármacos ARV (encuestas nacionales de FRVIH previa al tratamiento, 2014–2016)



La resistencia a EFV o NVP se define según el algoritmo HIVdb de Stanford (versión 8.3); las secuencias con una resistencia prevista de nivel bajo, intermedio o alto se consideran resistentes.

Fuente: HIV drug resistance report 2017. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (1).

A medida que aumenta la prevalencia de la FRVIH previa al tratamiento, pueden ser graves las repercusiones económicas y epidémicas. Según la modelización matemática si la prevalencia de la FRVIH previa al tratamiento supera el 10% en África subsahariana y se siguen utilizando los INNRT en los TAR de primera línea durante un período de cinco años (2016–2020), se prevé que la FRVIH previa al tratamiento será la causa de 135 000 defunciones relacionadas con el sida, de 150 000 nuevas infecciones por el VIH y de US\$ 650 millones de costo adicional en TAR tan solo en el África subsahariana (4) (cuadro 3.1).

Cuadro 3.1. Impacto previsto de la repercusión de la farmacoresistencia del VIH en las defunciones por sida, las nuevas infecciones y el costo del TAR en África subsahariana (FRVIH previa al tratamiento >10%) del 2016 al 2020,¹⁰ suponiendo que se utilicen esquemas basados en INNRT en el TAR de primera línea

	Muertes debidas al sida	Nuevas infecciones por el VIH	Costo del TAR
	2016-2020	2016-2020	2016-2020
Cantidad atribuible a la FRVIH	135 000	105 000	US\$ 650 millones

Fuente: adaptado de Phillips A.N. et al. J Infect Dis. 2017;215:1362-5.

En caso de no abordarla, la FRVIH previa al tratamiento podría poner en peligro la durabilidad y la efectividad prevista de los TAR de primera línea preferidos en muchas personas, y tendría graves repercusiones en los costos. Según una publicación reciente de Aruba, una zona del Caribe donde la epidemia de infección por el VIH es sumamente alta, en el 54% de 104 personas con un resultado positivo en la prueba de detección del VIH del 2010 al 2015 se realizó la prueba de FRVIH antes del tratamiento; la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento fue extremadamente alta, de 32% (IC 95%: de 23% a 41%). Esta situación indujo una modificación en las pautas locales a fin de reforzar la realización inicial de las pruebas de resistencia y reemplazar el esquema de primera línea recomendado por la OMS por un esquema basado en inhibidores de la integrasa (5).

3.2 Elección del TAR de primera línea en el contexto de la FRVIH previa al tratamiento

Recomendación

En las personas que inician el TAR de primera línea y que presentan FRVIH a INNRT previa al tratamiento^a, un esquema que no contenga INNRT puede ser preferible (recomendación condicional, certeza baja sobre la evidencia).

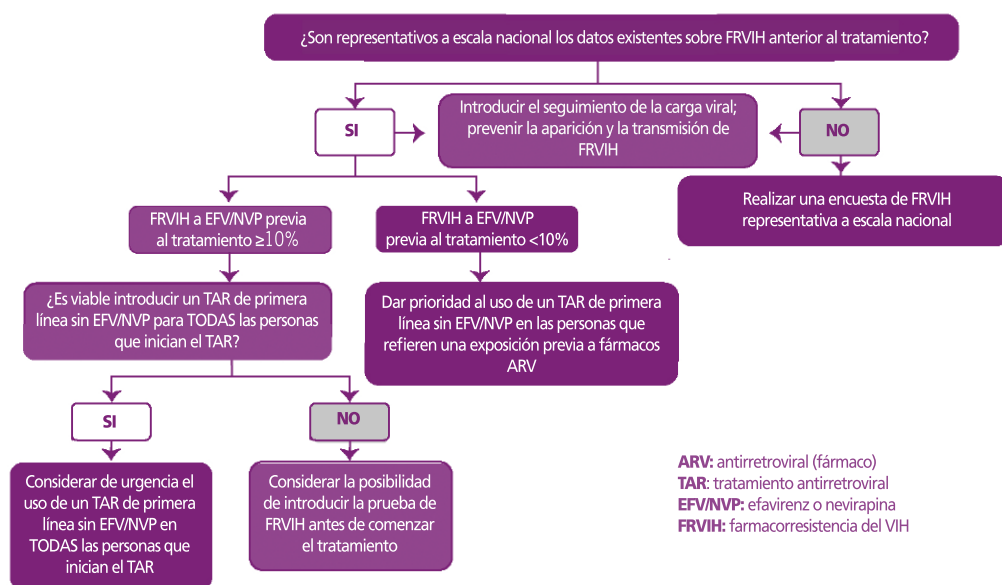
^a Habida cuenta de la escasa disponibilidad de las pruebas de FRVIH a escala individual en los países de ingresos bajos y medianos, se pueden utilizar los datos de FRVIH previa al tratamiento representativos a nivel nacional para documentar el momento en que se deben adoptar medidas de salud pública a nivel poblacional (véase el apartado 3.4 y la figura 3.3).

¹⁰ Mediante la aplicación del modelo Spectrum-Goals al impacto de la farmacoresistencia mediante el modelo de síntesis del VIH, estimando que el nivel de resistencia en todos los que inician el tratamiento, incluidos quienes reinician el tratamiento, era superior a 10%. Las estimaciones se basan solo en los adultos. En los niños se observan niveles de farmacoresistencia más altos, debido a la utilización de fármacos con fines de prevención de la infección y niveles más altos de aparición de resistencia al recibir un TAR.

Consideraciones sobre la recomendación dirigida a subgrupos

- En las personas con riesgo alto de tener FRVIH a INNRT previa al tratamiento, como resultado de una exposición previa a estos fármacos o por otras razones¹¹ (recuadro 3.2), puede ser preferible un esquema que no contenga INNRT, sin tener en cuenta la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento en el país y sin necesidad de documentar la presencia de esta resistencia mediante una prueba de FRVIH (figura 3.3).
- En los niños, las embarazadas y las personas que reciben rifampicina para tratar la tuberculosis, se debe tener mucho cuidado al escoger un esquema que no sea basado en los INNRT y es necesario tener en cuenta las pocas opciones disponibles, las formas farmacéuticas adecuadas para la edad existentes, la seguridad y las posibles interacciones medicamentosas, además de los principios generales de la utilización óptima de los fármacos en los programas de TAR.

Figura 3.3. Respuesta a la farmacoresistencia del VIH previa al tratamiento



3.2.1 Fundamento y evidencia que justifica la recomendación

El grupo de elaboración de las directrices emitió una recomendación condicional en favor de la utilización de un esquema de primera línea alternativo que no se base en INNRT para las personas en quienes se detecta FRVIH a INNRT previa al tratamiento. Esta decisión se fundamentó en la evaluación que el grupo realizó de la revisión sistemática y los perfiles de la evidencia según GRADE, que valoraban la calidad y el grado de certeza sobre la evidencia, además de la información complementaria que se presentó al grupo. El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios de la aplicación de la recomendación probablemente superaban sus efectos nocivos. La condicionalidad de la recomendación se basó sobre todo en la certeza baja sobre la evidencia, además de algunas dificultades percibidas para introducir los esquemas de TAR

¹¹ La revisión sistemática no detectó ningún otro grupo excepto el grupo de personas con antecedente de exposición a los fármacos ARV, que se caracterizó de manera independiente por el riesgo alto de FRVIH a INNRT anterior al tratamiento. Sin embargo, el grupo de elaboración de las directrices estuvo de acuerdo en que, si se detectaban otros subgrupos con riesgo alto de presentar FRVIH previa al tratamiento, sin tener en cuenta su exposición anterior al TAR, estas personas también serían destinatarias prioritarias de la intervención apropiada de salud pública y se velaría al mismo tiempo por reducir al mínimo toda posibilidad de estigmatización y discriminación.

de primera línea alternativos que se recomiendan en la actualidad (cuadro 1.1) para diferentes subgrupos, lo que se describe en detalle más adelante (recuadro 3.3).

La revisión sistemática (8) incluyó 26 estudios (35 018 participantes) que se centraban en niños, adultos o ambos: un estudio aleatorizado (9), tres estudios de casos y controles (10-12) y 22 estudios de cohortes (7,13-33). En cuatro de los estudios de cohortes participaron niños. Un estudio de cohortes incluyó niños y adultos. Veintiún estudios de cohortes incluyeron solo adultos. Los tres estudios de casos y controles incluyeron adultos.

Las conclusiones generales de la revisión fueron que en las personas con FRVIH a INNRT previa al tratamiento que inician un esquema basado en INNRT, la probabilidad de alcanzar la supresión de la carga viral es un 30% inferior. Estas personas tienen 23 veces más probabilidades de sufrir un fracaso virológico o la muerte y una probabilidad nueve veces mayor de discontinuar el tratamiento, en comparación con las personas que inician un esquema que no sea basado en los INNRT.

Comparadas con las personas que no presentan mutaciones de resistencia a INNRT, las personas con FRVIH a INNRT previa al tratamiento que reciben esquemas que contienen INNRT, tienen una probabilidad 13 veces mayor de fracaso virológico o de muerte, cerca de cinco veces mayor de fracaso virológico como resultado binario o medido como el tiempo transcurrido hasta el evento (probabilidad de riesgo o "hazard risk" [HR]: 3,04) y una probabilidad cinco veces mayor de discontinuar el tratamiento. La FRVIH previa al tratamiento y la FRVIH a INNRT previa al tratamiento provocaron efectos negativos similares en los resultados del tratamiento en niños comparados con adultos.

Los valores y las preferencias de las personas con infección por el VIH variaron poco con respecto al apoyo a la utilización de esquemas alternativos sin INNRT y la mayoría de los comentarios fueron favorables. La intervención fue (muy) aceptable para los jefes de programas y los prestadores de atención de salud, y se consideró que la equidad podría aumentar al mejorar el acceso a esquemas sin INNRT para las personas que más los necesitan (las personas en quienes es más probable el fracaso del tratamiento con INNRT debido a la FRVIH previa al tratamiento). La intervención es factible, pues su utilización está generalizada en varios países; en la mayoría de los entornos el costo no sería un obstáculo y se prevé que la intervención sea costo-efectiva(34). Sin embargo, cuando el cambio al esquema de primera línea a gran escala no es factible, se justifica desde el punto de vista de la equidad y la aceptabilidad dar prioridad a las personas con exposición previa a los INNRT que inician el TAR y posiblemente a otros grupos con mayor riesgo de tener FRVIH.

3.2.2 Comparación de los beneficios y daños

En general, a partir del análisis de los datos presentados en la revisión sistemática, el grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios de la intervención superaban los posibles daños.

De los 26 estudios incluidos en la revisión sistemática (8), nueve consistieron en grandes cohortes multinacionales, a saber: tres se realizaron en África, uno en Asia y cinco abarcaban dos o más continentes. En un estudio se incluyeron mujeres con exposición previa; cuatro estudios incluyeron niños que nunca habían recibido tratamiento; un estudio incluyó niños y adultos nunca expuestos a los ARV; y el resto incluyeron adultos que nunca habían recibido tratamiento. Cuatro estudios comportaron grupos mixtos (expuestos al TAR y nunca expuestos). En un estudio se incluyeron solo personas expuestas a una dosis única de nevirapina (NVP). En todos los demás estudios solo participaron personas que nunca habían recibido tratamiento.

Siete estudios compararon los resultados del tratamiento en niños y adultos que presentaban FRVIH a INNRT previa al tratamiento y que habían iniciado un esquema con INNRT, con los resultados en personas que también presentaban esta FRVIH y que habían iniciado un esquema sin INNRT (9–11,17,18,24,26).

La probabilidad de suprimir la carga viral fue menor en las personas con FRVIH previa al tratamiento que recibieron esquemas con INNRT (cociente de posibilidades [OR, por odds ratio]: 0,66, IC 95%: de 0,45 a 0,97) (10) (certeza muy baja sobre la evidencia).

El fracaso virológico o la muerte fueron más probables en las personas que presentaban FRVIH previa al tratamiento y que recibieron esquemas que contenían INNRT, cuando se midió como el tiempo transcurrido hasta el evento (HR: 3,6, IC 95%: de 1,7 a 7,5, certeza baja sobre la evidencia) (9) o como resultado binario (OR: 22,9, IC 95%: de 4,74 a 110,3, certeza muy baja sobre la evidencia) (17).

La interrupción del tratamiento fue más probable en las personas con FRVIH previa al tratamiento que recibieron esquemas que contenían INNRT (OR: 8,70; IC 95%: de 3,51 a 21,53) (9) (certeza baja sobre la evidencia).

No se observó ninguna diferencia en el tiempo transcurrido hasta el fracaso virológico (18,24), hasta la supresión de la carga viral (25) (OR: 0,66; IC 95%: de 0,45 a 0,97) o la progresión hacia el sida (9) (OR: 1,5; IC 95%: de 0,40 a 5,63) (certeza muy baja sobre la evidencia). Tampoco hubo ninguna diferencia en los eventos adversos cuando se midieron como síntomas o como resultados anormales de laboratorio (9) (certeza baja sobre la evidencia). Ningún estudio notificó resultados sobre la calidad de vida.

Aunque los resultados generales de los estudios coincidieron en favor de la utilización de un esquema sin INNRT, se rebajó el grado de certeza sobre la evidencia debido al carácter indirecto (los estudios no abordaban de manera directa a los participantes, la exposición, la comparación o los resultados de interés), la incongruencia (considerable heterogeneidad estadística) y la imprecisión (amplios intervalos de confianza).

Un estudio clínico puso de manifiesto un mayor riesgo de sufrir un fracaso virológico o la muerte, mayor discontinuación, ninguna diferencia en cuanto a los eventos adversos (alteraciones de laboratorio de grado 3 o mayores) y la progresión hacia un estadio (de la OMS) más avanzado de la enfermedad, en las personas con FRVIH previa al tratamiento que recibieron esquemas con INNRT en comparación con las que recibieron esquemas que no se basaban en INNRT (9). Con respecto a estos resultados, la certeza sobre la evidencia se calificó como baja debido a: 1) el carácter indirecto, ya que el efecto de la FRVIH previa al tratamiento no se fundamentó en una comparación aleatorizada; 2) la población en este estudio era muy específica: mujeres con una exposición previa a una dosis única de NVP; y 3) los fármacos comparados en este estudio (NVP frente a LPV/r) no correspondían específicamente a la evidencia buscada (EFV frente a esquemas sin INNRT).

Los resultados de 26 estudios (6,9-33) que comparaban los resultados en niños y adultos que habían iniciado un TAR de primera línea que contenía INNRT y presentaban FRVIH previa al tratamiento, con los resultados de personas sin FRVIH previa al tratamiento, concuerdan con los resultados presentados arriba.

El fracaso virológico fue más probable en las personas con FRVIH previa al tratamiento que en las personas sin esta FRVIH al medirse como un resultado binario (OR: 2,96, IC 95%: de 1,89 a 4,65;

12 estudios (6,13,16,20,21,24,25,28–31,33); certeza muy baja sobre la evidencia) o como el tiempo transcurrido hasta el evento (HR: 2,49, IC 95%: de 1,92 a 3,25; siete estudios (10,12,18,19,22,27,32); certeza muy baja sobre la evidencia).

El riesgo de sufrir un fracaso virológico o la muerte (resultado combinado) fue mayor en las personas con FRVIH previa al tratamiento que en las personas sin ninguna FRVIH previa al tratamiento al medirse como un resultado binario (OR: 8,23; IC: de 3,47 a 19,53; tres estudios (11,17,23); certeza muy baja sobre la evidencia) o como el tiempo transcurrido hasta el evento (HR: 8,70; IC: de 3,50 a 21,63; un estudio (9); certeza baja sobre la evidencia).

El tiempo transcurrido hasta la supresión de la carga viral fue más prolongado en las personas con FRVIH previa al tratamiento que en las personas sin esta FRVIH previa (HR: 0,64; IC: de 0,49 a 0,83; dos estudios (14,26); certeza muy baja sobre la evidencia).

La aparición de nuevas mutaciones asociadas con resistencia después del tratamiento fue más probable en las personas que presentaban FRVIH previa al tratamiento que en las personas sin FRVIH previa (OR: 2,44; IC 95%: de 1,69 a 3,51; certeza muy baja sobre la evidencia) (6,30).

La interrupción del TAR fue más probable en las personas con FRVIH previa al tratamiento al medirse como un resultado binario (OR: 3,18; IC 95%: de 1,53 a 6,61; certeza muy baja sobre la evidencia) (11,13) o como el tiempo transcurrido hasta el evento (HR 3,80; IC 95%: de 1,49 a 9,69) (15).

No se observó ninguna diferencia en la aparición de nuevos eventos asociados con el sida al medirse como un resultado binario (OR: 1,74, IC: de 0,56 a 5,43, un estudio (11), certeza muy baja sobre la evidencia) o como el tiempo transcurrido hasta el evento (HR: 1,06, IC 95%: de 0,68 a 1,65; un estudio (15), certeza muy baja sobre la evidencia). No hubo ninguna diferencia en la mortalidad (OR: 1,96; IC: de 0,17 a 22,46; un estudio (11), certeza muy baja sobre la evidencia) ni en el tiempo transcurrido hasta la muerte en las personas con FRVIH previa al tratamiento, comparadas con las personas sin FRVIH (HR: 0,75, IC 95%: de 0,24 a 2,34; un estudio (15), certeza muy baja sobre la evidencia). Ningún estudio informó resultados sobre la calidad de vida o los eventos adversos.

En un subconjunto de nueve estudios que evaluaron los resultados en niños y adultos que presentaban o no FRVIH a INNRT previa al tratamiento y que habían iniciado un esquema basado en INNRT (9,12,13,17,20,22–25), el efecto negativo de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento sobre el resultado fue aún más fuerte.

El riesgo de sufrir un fracaso virológico fue mayor en las personas con FRVIH a INNRT previa al tratamiento que en las personas sin esta FRVIH, cuando se midió como un resultado binario (OR: 4,51; IC 95%: de 2,76 a 7,36, certeza baja sobre la evidencia) (13,17,20,25) o como el tiempo transcurrido hasta el evento (HR: 3,04; IC 95%: de 1,88 a 4,89, certeza baja sobre la evidencia) (12,22).

El fracaso virológico o la muerte (resultado compuesto) fue más probable en las personas con FRVIH a INNRT previa al tratamiento que en las personas sin esta FRVIH, cuando se midió como resultado binario (OR: 12,98; IC 95%: de 4,74 a 39,08) (17,23) o como el tiempo transcurrido hasta el evento (HR: 8,70; IC 95%: de 3,50 a 21,63, certeza baja sobre la evidencia) (9).

La interrupción del TAR fue más probable en las personas con FRVIH a INNRT previa al tratamiento que en las personas sin esta FRVIH (OR: 5,00; IC 95%: de 1,70 a 14,70, certeza muy baja sobre la evidencia) (13).

FRVIH previa al tratamiento en niños y adolescentes

En un subanálisis de la revisión sistemática se evaluó en qué medida la FRVIH previa al tratamiento modificaba los resultados del tratamiento en los menores de 10 años y los adolescentes de 10 años a 19 años inclusive. El efecto negativo de la FRVIH previa al tratamiento fue equivalente en todos los grupos etarios (adultos, comparados con los niños y los adolescentes) que iniciaban un esquema basado en INNRT, con respecto a resultados como el fracaso virológico y la aparición de nuevas mutaciones de resistencia, sin un efecto de subgrupo. En la revisión sistemática se encontró un subconjunto de cuatro estudios que evaluaban la FRVIH previa al tratamiento y su efecto en los resultados de quienes iniciaban un esquema con INNRT y que eran menores de 10 años, menores de 18 años, menores de 13 años y menores de 12 años, respectivamente (17,18,23,30).

El riesgo de sufrir un fracaso virológico o la muerte fue mayor en los niños que tenían mutaciones de resistencia a INNRT y comenzaban un TAR basado en INNRT, en comparación con los niños que iniciaban un TAR no basado en INNRT (OR: 22,9; IC 95%: de 4,74 a 110,3) (17). El tiempo transcurrido hasta el fracaso virológico fue equivalente en ambos grupos.

El riesgo de sufrir un fracaso virológico o la muerte fue mayor en los niños con FRVIH a INNRT previa al tratamiento, en comparación con los niños que no tenían mutaciones de resistencia a INNRT (OR: 12,98; IC 95%: de 4,74 a 39,08) (17,23).

El fracaso virológico fue más probable en los niños con FRVIH previa al tratamiento que en los niños que no la presentaban (OR: 15,25; IC 95%: de 3,77 a 61,69) (30).

La probabilidad de adquirir nuevas mutaciones determinantes de FRVIH es mayor en los niños con FRVIH previa al tratamiento que en los niños que no la presentan (OR: 3,47; IC 95%: de 1,31 a 9,19) (30).

Conclusiones de la revisión sistemática en los adultos y los niños

En conclusión, los adultos y los niños con FRVIH a INNRT previa al tratamiento que iniciaban esquemas basados en INNRT mostraron resultados más desfavorables que las personas que iniciaban o reiniciaban esquemas sin INNRT. En concreto, las personas con FRVIH a INNRT previa al tratamiento que iniciaban esquemas basados en INNRT tenían menor probabilidad de suprimir la carga viral, mayor probabilidad de presentar un fracaso virológico o la muerte (medido como un resultado binario o como el tiempo transcurrido hasta el evento) y era más probable que discontinuasen el tratamiento que las personas que iniciaban un esquema que no se basaba en INNRT; los eventos adversos y la progresión hacia el sida fueron equivalentes en ambos grupos.

Además, los adultos y los niños que tenían mutaciones de farmacoresistencia a INNRT al comenzar un TAR basado en INNRT tenían mayor probabilidad de fracaso virológico o muerte (medidos como resultado binario y como tiempo transcurrido hasta el evento), menor probabilidad de suprimir la carga viral y mayor probabilidad de discontinuar el tratamiento que las personas que no portaban estas mutaciones; asimismo, también tenían mayor probabilidad de adquirir nuevas mutaciones determinantes de resistencia y de discontinuar el tratamiento que las personas sin ninguna mutación de FRVIH previa al tratamiento. Ninguno de los estudios que compararon los resultados de las personas con y sin FRVIH previa al tratamiento o con y sin FRVIH a INNRT previa al tratamiento informó los resultados con respecto a la calidad de vida o los eventos adversos.

El efecto de la FRVIH previa al tratamiento sobre el resultado del tratamiento persistió también en estudios donde la pauta de tratamiento correspondía plenamente o en su mayor parte con la recomendación de la OMS (TDF + XTC + EFV) (10,13,14,24,27,28). No se observó diferencia en el efecto de la FRVIH previa al tratamiento cuando el INNRT utilizado era NVP o EFV.

El efecto benéfico general de utilizar un esquema sin INNRT ante la presencia de FRVIH previa al tratamiento consiste en evitar el riesgo de resultados desfavorables, lo que incluye la generación de nuevas mutaciones que condicionan resistencias, la interrupción del TAR, el fracaso virológico o el resultado combinado de fracaso virológico o muerte.

En la revisión sistemática no se detectó ningún daño con la utilización de un esquema que no contenga INNRT en las personas con FRVIH previa al tratamiento. Un efecto nocivo posible se puede asociar con la elección de un esquema alternativo sin INNRT en determinados segmentos de la población, para los cuales la evidencia de seguridad y de toxicidad no está determinada plenamente. Las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 describen esto, lo que también se resume en los recuadros 3.3 y 3.4 y en las consideraciones sobre las diferentes clases de fármacos.

Consideraciones sobre la utilización de un esquema que contiene DTG en el TAR de primera línea

Las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 incluían el DTG como una alternativa en el TAR de primera línea para los adultos y los adolescentes, pues se asocia con una supresión duradera de la carga viral, mejores resultados clínicos, tolerabilidad alta y toxicidad baja (35).

- Una revisión sistemática con metanálisis en red que evaluaba la eficacia y la seguridad de los inhibidores de la integrasa (II) en adultos nunca expuestos al TAR en siete estudios aleatorizados (36–42) puso en evidencia que un esquema con dos INNRT + II fue en general más efectivo (con una mayor supresión de la carga viral, tasas más altas de recuperación de las células CD4 y menor riesgo de interrupción del TAR) que un esquema con dos INNRT + EFV (certeza moderada sobre la evidencia) (43).
- El DTG ofrece ventajas clínicas y programáticas, como una mediana más corta del tiempo transcurrido hasta la supresión de la carga viral, menor posibilidad de interacciones medicamentosas y una mayor barrera genética a la resistencia, comparado con el EFV y otros fármacos ARV (35).
- En los países con una epidemia de VIH-2, el DTG podría ofrecer un valor agregado apreciable, ya que el VIH-2 es naturalmente resistente a los INNRT, pero parece ser sensible al DTG (34,44). Sin embargo, todos los datos disponibles son in vitro (45) y aún no se cuenta con datos de estudios clínicos in vivo.

Las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 (35) mencionan los posibles efectos nocivos de administrar esquemas basados en el DGT y las barreras a su utilización de la siguiente manera:

- Existe una disponibilidad limitada de formulaciones genéricas y combinaciones de fármacos en dosis fijas, por lo menos hasta mediados del 2017.

- En la actualidad solo existe un fabricante autorizado de una formulación genérica de DTG.
- ABC + 3TC + DTG es la única combinación en dosis fijas existente en el mercado, en particular en los países de ingresos altos a precios muy altos (formulación no genérica). El esquema de primera línea alternativo sin INNRT (TDF + XTC + DTG) no se encuentra al alcance como una combinación en dosis fijas, pero se prevé que estará disponible en el 2018.
- Se cuenta con poca información sobre la seguridad y la eficacia de los esquemas con DTG cuando se utilizan durante el embarazo o durante el tratamiento antituberculoso con rifampicina.
- Se desconoce la seguridad a largo plazo del DTG, pues los estudios solo han evaluado su seguridad y eficacia hasta las 48 o 96 semanas. Además, existe aún un riesgo desconocido de efectos colaterales neurológicos cuando se administra un esquema alternativo que contiene DTG y un riesgo de desconocido de aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

Recuadro 3.3 Dificultades de la utilización del DTG en los niños, las embarazadas y las personas con tuberculosis activa que reciben rifampicina (según las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 (35))

- Debido a la falta de definición de la dosificación apropiada y de datos sobre la seguridad en los niños, las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 no consideraron un esquema basado en DTG como un TAR de primera línea alternativo en los niños. Sin embargo, en diciembre del 2016, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó la utilización de DTG en niños mayores de 6 años, con un peso superior a 15 kg (46). Además, se prevé que el ensayo IMPAACT 1093, que investiga la dosificación y la seguridad del DTG a partir de las 4 semanas de edad, se completará a finales del 2017 (47). Las directrices de la OMS tendrán en cuenta esta nueva información en la próxima revisión, planificada para el 2019.
- La eficacia del DTG en la coinfección por el bacilo de la tuberculosis y el VIH no se ha establecido plenamente y se precisa ajustar la dosis cuando se utiliza con medicamentos antituberculosos. El EFV es seguro en las personas con tuberculosis activa que reciben rifampicina y no precisa ningún ajuste de dosis. Los estudios farmacocinéticos de modelización indican que la rifampicina puede reducir de manera apreciable las concentraciones plasmáticas de DTG. Por lo tanto, hoy en día los farmacólogos recomiendan utilizar una dosis doble de DTG (50 mg dos veces al día), con el fin de contrarrestar la interacción con la rifampicina, pero los datos farmacocinéticos y la experiencia clínica con este fármaco en personas con infección por el VIH y tuberculosis son muy limitados. Algunos estudios específicos están en curso o ya están planificados.
- La seguridad del DTG en el embarazo no está bien definida. En la actualidad no existen datos de seguridad publicados sobre los resultados del tratamiento de la infección por el VIH con esquemas basados en DTG durante el embarazo. Además, el calcio o los suplementos de hierro, que suelen administrarse durante el embarazo, podrían reducir de manera considerable las concentraciones de DTG (48). Algunos estudios farmacocinéticos del DTG durante embarazo y coadministrado con fármacos

- antituberculosos están en curso o ya están planificados (49,50). En este momento, no se considera que el DTG constituya un riesgo para la función reproductora, según los resultados clínicos o preclínicos obtenidos hasta la fecha (51–54). Se cuenta hoy con muy escasos datos que indiquen la existencia o la ausencia de un riesgo de aparición de anomalías congénitas con la utilización del DTG durante el embarazo.

Consideraciones sobre la utilización de un esquema que contiene IP potenciados por RTV en el TAR de primera línea

Como lo notificó la OMS en las directrices unificadas sobre los ARV del 2016 (35), los esquemas que contienen IP/r representan la única opción de TAR de primera línea sin INNRT para los niños, las embarazadas y las personas con infección por el VIH y tuberculosis que reciben rifampicina. Sin embargo, algunos datos recientes en embarazadas que reciben TDF + FTC + LPV/r son preocupantes y merecen atención (recuadro 3.4).

Varios estudios descritos en las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 mostraron que la combinación de dos INRT + EFV es al menos tan efectiva, si no más, para lograr la supresión de la carga viral, en comparación con dos INRT más un IP, incluido LPV/r. Los ensayos INITIO (55) y ACTG 384 (56) han mostrado una mayor actividad antiviral en la rama con dos INRT + EFV que en el grupo que recibe dos INRT + IP y ningún beneficio adicional al utilizar las tres clases de fármacos. El ensayo ACTG 5142 (57) fue un estudio sin enmascaramiento multicéntrico de personas que nunca habían recibido tratamiento, asignados de manera aleatoria para recibir LPV/r + dos INRT, EFV + dos INRT o EFV + LPV/r exclusivo (una rama sin inhibidores nucleosídicos). En 96 semanas, la supresión de la carga viral (<50 copias/ml) se logró en una proporción significativamente mayor de personas en el grupo que recibió EFV, comparado con el grupo de LPV/r o el grupo sin INRT. Se han asociado diversas anomalías metabólicas como la dislipidemia y la resistencia a la insulina con la utilización de IP. Los IP que se encuentran disponibles difieren en su propensión a causar estas complicaciones metabólicas, la cual depende también de la dosis de RTV utilizada como potenciador farmacocinético. Dos extensos estudios observacionales de cohortes indicaron que LPV/r, IDV, FPV o FPV/r se pueden asociar con mayores tasas de infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares (58,59). Esta asociación no se observó con ATV. Debido al número limitado de personas que reciben DRV/r, este IP potenciado no se incluyó en el análisis de los dos estudios. Sin embargo, el grupo de D: A: D comunicó recientemente una asociación entre el DRV/r y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (60).

Específicamente, la frecuencia general de eventos adversos fue equivalente en ambos grupos cuando se compararon EFV y ATV/r en personas que nunca habían recibido tratamiento: el exantema y el mareo ocurrieron con mayor frecuencia con EFV y la ictericia cutánea y esclerótica fue más frecuente con ATV. Los eventos adversos graves se presentaron en 10% de personas de cada grupo (61).

Recuadro 3.4 Dificultades con la utilización de esquemas basados en IP/r en los niños y las embarazadas (según las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 (35))

Hasta hace poco, la utilización de IP/r en niños estaba limitada por la falta de formulaciones termoestables con sabor agradable que no exigieran la cadena de frío hasta el lugar de distribución y la falta de combinaciones en dosis fijas de LPV/r con dos INRT. Desde hace poco están disponibles los microgránulos termoestables de LPV/r que son fáciles de administrar (62); sin embargo, el suministro todavía es limitado y se debe dar prioridad a los menores de 3 años, que no pueden ingerir los comprimidos. Se están adquiriendo comprimidos termoestables de LPV/r para ser usados como TAR de segunda línea y se pueden administrar a los niños mayores de 3 años. El RAL está aprobado en los niños mayores de 4 semanas de edad, aunque es limitada la evidencia que documente su utilización como fármaco de primera línea en los lactantes y los niños pequeños (63). La administración de RAL puede verse limitada por problemas de la formulación en gránulos existente, pues aunque es apropiada para los lactantes de cuatro semanas y mayores, se debe disolver en agua antes de administrarla. Si bien se considera que una alternativa posible son los comprimidos masticables de RAL, se brindará información adicional sobre la conveniencia de esta formulación a medida que se disponga de nuevos datos. Otros IP como el ATV y el DRV son seguros y eficaces, pero no se encuentran coformulados con RTV en presentaciones para niños y plantean considerables dificultades programáticas y de administración que se deben tener en cuenta cuando se escoge un esquema sin INNRT.

Un estudio reciente en embarazadas mostró que, comparado con el uso exclusivo de AZT, el TAR que contiene TDF da lugar a tasas notablemente más bajas de transmisión temprana del VIH. Sin embargo, los datos también indican que al utilizar el TDF (en comparación con AZT) en combinación con dosis altas de LPV/r (según lo recomienda el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos) se presentan tasas más altas de partos prematuros antes de las 34 semanas de gestación y mayor mortalidad infantil temprana, lo que sugiere importantes interacciones medicamentosas entre TDF y LPV/r cuando se administra en dosis más altas de este último (64). La relación entre el TDF y las dosis altas de LPV/r utilizadas en el tercer trimestre del embarazo en este estudio se está analizando en nuevas investigaciones con el fin de comprender mejor estos resultados desfavorables.

3.2.3 Costo y costo-efectividad

Costo de los esquemas que contienen DTG

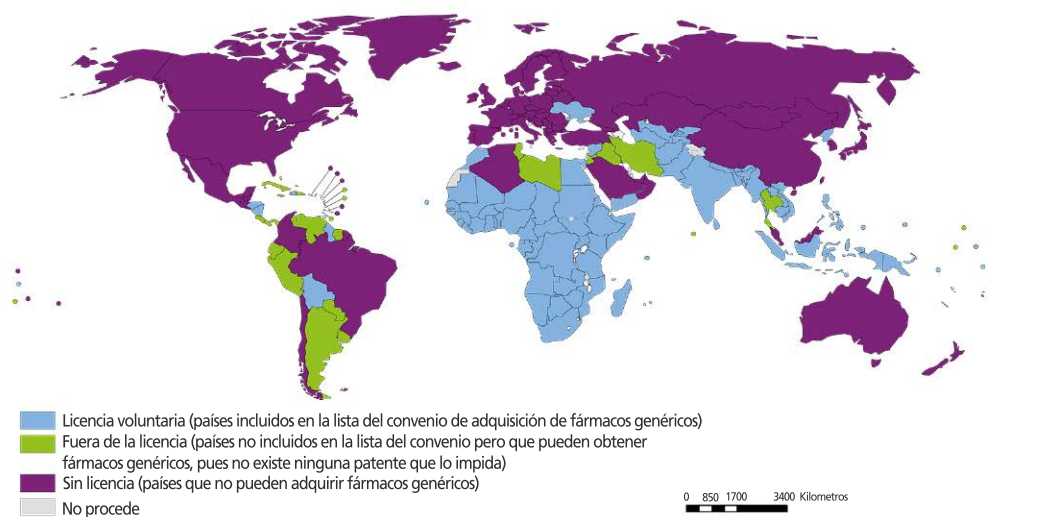
La transición de un TAR basado en EFV a un TAR basado en DTG puede ocasionar inicialmente un pequeño aumento del costo global de los medicamentos debido a la diferencia de costo del DTG 50 mg y el EFV 600 mg como formulaciones únicas.

En diciembre del 2015, se llegó a un acuerdo de precios entre UNITAID, ONUSIDA, la Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud y Aurobindo con el fin de introducir en el mercado el DTG de 50 mg a un costo de US\$ 44 por persona por año (65), de manera que en los países de ingresos bajos y medianos que están cubiertos por la licencia de ViiV Healthcare, el costo del tratamiento con TDF/3TC + DTG (alrededor de US\$ 93 a 98 por persona por año) sería equivalente al costo del tratamiento con la triple combinación en dosis fijas de TDF + 3TC + EFV.

Sin embargo, cabría esperar incluso una disminución progresiva mayor a medida que se introduzcan combinaciones de fármacos en dosis fijas, con mayores volúmenes y en el marco de la competencia entre los fabricantes de DTG genérico. Además, muy probablemente habría ahorros a largo plazo al disminuir la tasa de cambios a esquemas más costosos de segunda línea. Según la previsión de las proyecciones de la Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud, hasta 7 millones de personas podrían haber recibido un esquema de primera línea que contenga DTG hacia fines del 2021, pues se prevé ofrecer el DTG a las personas que inician un TAR por primera vez y a una proporción de personas que en la actualidad reciben un TAR basado en INNRT (por ejemplo, en Sudáfrica se planifica cambiar hasta 4 millones de personas al esquema con DTG en los dos años siguientes a su introducción en el mercado). Para el 2025 es posible que se ahorre entre US\$ 300 millones y 380 millones por año en medicamentos en los países de ingresos bajos y medianos en su conjunto que accedan a los fármacos ARV genéricos si el DTG se adopta ampliamente en los TAR de primera línea (66).

El precio actual de DTG varía de manera considerable de un país a otro, en función del convenio de licencia y la disponibilidad de forma farmacéutica genérica (92 países podrán comprar una versión genérica de DTG, además de los 39 países por fuera de la licencia genérica) (figura 3.4).

Figura 3.4. Estado actual de la licencia genérica de DTG en los países (marzo del 2017)



Los límites y los nombres que aparecen en este mapa y las denominaciones empleadas no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas punteadas y discontinuas en el mapa representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

Fuente de datos: Organización Mundial de la Salud
 Producción de mapas: Información, Pruebas científicas e Investigación
 Organización Mundial de la Salud

En los países sin licencia para comprar fármacos genéricos, los costos varían y pueden ser muy altos. El convenio de licencia voluntaria del DTG abarca 92 países o territorios, sobre todo de ingresos bajos y medianos; otros 39 países o territorios pueden adquirir fármacos genéricos, porque no hay ninguna patente que les impida hacerlo; estos países no forman parte del convenio de licencia voluntaria. Las formas farmacéuticas no genéricas de DTG (exclusivo y las combinaciones en dosis fijas) están disponibles a costos muy altos en los países de ingresos medianos y altos (US\$ 10 000 por persona al año o más). Algunos países de ingresos bajos y medianos que adoptaron antes el DTG han obtenido descuentos mediante negociaciones directas con el fabricante de origen, con precios de US\$ 200 a 500 por persona al año. El costo del DTG exclusivo en México es de US\$ 2200

por persona al año. En el Brasil, el costo es cercano a US\$ 500 por persona al año y en Belarús es de US\$ 1600 por persona al año. En otros países, el costo del DTG exclusivo es inferior. Por ejemplo, en Ucrania es de US\$ 72 por persona al año y en Botswana es de US\$ 272 por persona al año. En los países donde se puede comprar el DTG genérico, el precio del TAR basado en DTG es equivalente o inferior al costo del TAR basado en EFV, como se explicó anteriormente (67). La primera formulación genérica de DTG está en curso de comercialización y las combinaciones triples en dosis fijas podrían estar disponibles a fines del 2017 o principios del 2018.

Costo de un esquema que contiene IP/r

El costo del DTG genérico es notoriamente inferior al costo de IP/r: el LPV/r cuesta US\$ 223 por persona al año; el ATV/r cuesta US\$ 197 por persona al año; y el DRV/r cuesta US\$ 908 por persona al año. Sin embargo, en los países donde no se puede adquirir el DTG genérico, el costo de IP/r es alto, pero inferior al costo del DTG.

La costo-efectividad de tres opciones de política diferentes en el contexto de una prevalencia alta de FRVIH previa al tratamiento: Esquemas basados en EFV, esquemas basados en DTG y pruebas de FRVIH antes del tratamiento

Con el propósito de respaldar la elaboración de las presentes directrices, se realizó un estudio de modelización a fin de predecir el efecto de diversas estrategias sobre la mortalidad en los adultos, la incidencia de infección por el VIH y la supresión de la carga viral en los países de África subsahariana, donde la FRVIH a INNRT previa al tratamiento superaba el 10% (mediana 19%). El modelo, descrito anteriormente (véanse el apartado 2.5.2 y el cuadro 3.2), comparó la relación de costo-efectividad de tres estrategias.

- Opción de política 1: introducir un esquema basado en DTG para todos los que inician un TAR de primera línea.
- Opción de política 2: introducir la realización de las pruebas de FRVIH previa al tratamiento a los que inician un TAR de primera línea y cambiar el tratamiento por un esquema basado en DTG a las personas en quienes se diagnostica la resistencia a INNRT.
- Opción de política 3: ninguna acción (continuar con la utilización de un esquema que contiene INNRT en todas las personas que inician el TAR de primera línea (TDF + XTC + EFV).

Costo-efectividad de la opción de política 1: utilización de un esquema que contiene DTG en el TAR de primera línea

El modelo mostró que, en África subsahariana, si la FRVIH a INNRT previa al tratamiento excede 10% (mediana 19%), el uso de un TAR basado en DTG en quienes inician el TAR de primera línea (comparado con la utilización del TAR basado en EFV) se asociará con mejores resultados en materia de salud; estos resultados se promedian durante un período de 20 años (cuadro 3.2). En especial, se prevé que la utilización del DTG en las personas que inician el TAR de primera línea por primera vez tendrá como resultado:

- una prevalencia más alta de supresión de carga viral (de un promedio de 77% a 86%);
- una disminución de la mortalidad (de 4,5 a 3,5 por 1000 habitantes al año); y
- una disminución de la incidencia de la infección por el VIH (de 0,79 a 0,72 nuevas infecciones por el VIH por 100 años-persona) (68).

Este modelo pronostica que, en África subsahariana y en entornos donde el costo de un esquema que contiene DTG es equivalente al costo de un esquema basado en EFV, la utilización de DTG en el TAR de primera línea será costo-efectiva e incluso podría representar un ahorro en cualquier nivel de prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento observada a escala del país, debido a que las propiedades benéficas del DTG se extienden también a las personas sin VIH farmacorresistente.

Cuadro 3.2. Beneficios para la salud en la respuesta a la FRVIH donde la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento supera el 10% en África subsahariana

Opción de política	Carga viral <1000 copias/ml Promedio anual %	Mortalidad Tasa media en las personas que reciben TAR por 100 personas por año	Incidencia de la infección por el VIH Tasa media por 100 años-persona
TAR de primera línea basado en DTG	86%	3,5	0,72
Pruebas de FRVIH antes del tratamiento	83%	3,9	0,74
TAR de primera línea basado en EFV	77%	4,5	0,79

Costo-efectividad de la utilización de un esquema basado en IP/r

La opción de utilizar el TAR de primera línea basado en IP/r no se comparó con el TAR de primera línea basado en DTG en la modelización más reciente debido a que los esquemas con IP/r son más costosos en África subsahariana y los estudios aleatorizados han demostrado la superioridad de DTG como tratamiento de primera línea de la infección por el VIH (69). Sin embargo, un esquema que contenía IP/r (ATV/r) se había comparado antes con el TAR de primera línea basado en INNRT, en el mismo modelo de síntesis del VIH. Los supuestos de costos fueron: EFV, US\$ 39 y IP/r, US\$ 219. La transición de TAR de primera línea a un esquema con IP/r fue costo-efectiva cuando la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento era superior a 15%, para umbrales de costo-efectividad superiores a US\$ 2000 por año de vida ajustado en función de la discapacidad (AVAD) evitado (70). Cabe destacar que es poco probable que un umbral de costo-efectividad de US\$ 2000 por AVAD sea realista en los entornos de ingresos bajos.

3.2.4 Aceptabilidad

Se realizó una revisión de la evidencia relacionada con la aceptabilidad de los usuarios finales mediante encuestas en línea y cinco consultas regionales presenciales en África (de habla francesa, inglesa y portuguesa), Asia, Europa oriental y América Central y del Sur entre abril del 2016 y marzo del 2017 (véase el apartado 2.5.3).

Profesionales de la salud

De febrero a marzo del 2017, la OMS realizó una encuesta en línea a los profesionales de la salud. Se contactaron ocho redes clave de profesionales de salud¹² y se fomentó un muestreo multiplicador de tipo “bola de nieve” con el fin de aumentar el número de entrevistados. En total, se recibieron 396 respuestas de los profesionales de salud de 61 países, de los cuales el 85% pertenecía a países de ingresos bajos y medianos.

Las principales dificultades percibidas con el paso del TAR de primera línea actual a un esquema de primera línea sin INNRT consistieron en la necesidad de capacitar a los profesionales de la salud, y la falta de esquemas disponibles y asequibles alternativos en formulaciones apropiadas.

En particular, el 42% informó que su práctica actual consiste en iniciar en todas las personas el mismo TAR de primera línea basado en INNRT, sin tener en cuenta del riesgo percibido de FRVIH previa al tratamiento. Un 25% afirmó haber comenzado un TAR de primera línea alternativo en los casos en los cuales se percibía un riesgo de FRVIH previa al tratamiento: por ejemplo, en las personas con exposición previa a los INNRT. Una estrategia de TAR diferenciado (iniciar un TAR no basado en INNRT solo en las personas con el riesgo más alto de FRVIH previa al tratamiento, con un esquema de primera línea alternativo) tuvo una buena aceptación en general. Las principales dificultades fueron lograr la disponibilidad de los esquemas (el esquema corriente de primera línea y el alternativo) en el consultorio o el establecimiento (66%), capacitar a los profesionales de la salud (62%) y reconocer a las personas que reúnen los criterios (55%).

Jefes de programas

De febrero a marzo del 2017, la OMS realizó una encuesta en línea a los jefes de programas de TAR con el objeto de determinar la aceptabilidad de las posibles intervenciones de salud pública en respuesta a la prevalencia alta de la FRVIH previa al tratamiento. Cincuenta y siete jefes de programas de TAR de 43 países respondieron a la encuesta, de los cuales el 82% eran de países de ingresos bajos y medianos.

Entre los que respondieron, el 77% percibía la transición a un esquema que contenga DTG para todas las personas que inician por primera vez el TAR de primera línea como una medida aceptable y viable. Las principales dificultades al cambiar a un esquema alternativo sin INNRT consistían en el costo (86%), seguido de la gestión de la cadena de suministro de medicamentos (43%). Aunque en general es bien aceptado, se percibió que las dificultades de un enfoque diferenciado del esquema de TAR (iniciar un esquema de primera línea alternativo en las personas con mayor riesgo de presentar FRVIH anterior del tratamiento) consistían en la determinación de las personas que reunían los criterios por parte de los trabajadores de salud (57%) y la aplicación correcta del modelo de atención diferenciada (46%).

Durante las reuniones de consulta de la OMS realizadas en África, Asia, Europa oriental y América Central y del Sur (véase el apartado 2.5.3), 97 jefes de programas de VIH expresaron la necesidad de una acción de salud pública o programática en el país cuando el 15% de las personas que inician tratamiento presentan resistencia a EFV y, con ello, un alto riesgo de no responder al TAR de primera línea. Cuando se ofreció la elección de respuestas optativas, el 25% era favorable a pasar del TAR de primera línea basado en EFV a un tratamiento basado en DTG para todas las personas

¹² International Association of Providers of AIDS Care, Inter-Agency Task Teams on Children and HIV and AIDS, Paediatric AIDS Treatment for Africa, African Network for Care of Children Affected by HIV/AIDS, European AIDS Treatment Group, Global Network of People living with HIV, Association of Nurses in AIDS Care y la Sociedad Internacional del Sida.

que iniciaban el tratamiento; el 42% prefería introducir las pruebas de FRVIH antes del tratamiento a todas las personas que lo iniciaban con el fin de orientar la elección del esquema terapéutico; el 23% favorecía la repetición de una encuesta de FRVIH previa al tratamiento con el fin de apreciar nuevos aumentos de la FRVIH; el 9% prefería otras opciones no especificadas; y el 1% no era favorable a ninguna de las opciones.

Científicos, docentes y expertos en el VIH

En una encuesta de 101 científicos y docentes que asistieron a la reunión de HIVResNet de la OMS en febrero del 2016, se preguntó si la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento de 15% justificaba un cambio de políticas y, en ese caso, cuál intervención consideraban la más apropiada. De quienes respondieron, el 81% indicó una necesidad urgente de responder a la FRVIH previa al tratamiento. De hecho, cuando se ofrecían diferentes opciones, el 37% estaba en favor de pasar del TAR de primera línea basado en EFV a un tratamiento basado DTG en todas las personas que inician tratamiento; el 40% prefería introducir la realización de pruebas de FRVIH en todas las personas que inician tratamiento para orientar la elección del esquema terapéutico; el 19% favorecía la repetición de una encuesta de FRVIH previa al tratamiento con el fin de apreciar nuevos aumentos de la FRVIH; y el 4% prefería otras opciones no especificadas.

En una encuesta de 39 expertos en el VIH, incluidos los jefes de programas que participaron en un grupo de reflexión de la OMS sobre la forma óptima de utilizar los fármacos en febrero del 2016, el 59% estaba en favor de apartarse del TAR de primera línea basado en INNRT (por ejemplo, en favor de un esquema de primera línea basado en I) en los entornos donde una encuesta representativa a nivel nacional documentase una resistencia a INNRT de 15% en los que van a iniciar el TAR.

3.2.5 Valores y preferencias

La OMS llevó a cabo una encuesta en línea a las personas con infección por el VIH sobre sus valores y preferencias. Se contactaron¹³ redes de la sociedad civil y se promovió un muestreo multiplicador de tipo "bola de nieve". Se recibieron 404 respuestas de personas con infección por el VIH de 71 países diferentes. De las personas que respondieron, el 45% pertenecía a países de ingresos bajos y medianos. Todas las regiones de la OMS estaban representadas, pero hubo menos personas que respondieran de la Región del Mediterráneo Oriental, la Región del Pacífico Occidental y la Región de Asia Sudoriental. Sesenta por ciento de quienes respondieron eran hombres. Más de dos tercios (69%) eran mayores de 35 años.

De los 264 participantes que respondieron a la pregunta con respecto a una estrategia en la cual se utilice un TAR de primera línea alternativo únicamente en personas con un alto riesgo de FRVIH a INNRT previa al tratamiento (como las personas con una exposición previa a los INNRT), el 80% opinó que esta estrategia era aceptable. De quienes respondieron, 162 se identificaron como hombres (62%), 93 como mujeres (35%) y tres como transgénero (1%) y el resto no respondió la pregunta sobre género. No se observó ninguna diferencia con respecto a la aceptabilidad en las respuestas de los hombres y las mujeres. Además, las personas de países de ingresos altos y también las de países de ingresos bajos y medianos consideraban esta estrategia aceptable (79% de las personas de países de ingresos altos y 83% de las personas de países de ingresos bajos y medianos).

¹³ Global Network of People living with HIV, International Coalition of Women Living with HIV, International Treatment Preparedness Coalition y European AIDS Treatment Group entre otras redes.

No obstante, las personas con infección por el VIH refirieron algunos desafíos para su implementación (los entrevistados podían escoger más de una respuesta y 264 respondieron esta pregunta), a saber: los conocimientos básicos de los pacientes sobre el tratamiento (70%); la necesidad de que los trabajadores de salud comprendan y ofrezcan tratamientos diferentes a diferentes grupos (66%); y la necesidad de garantizar la disponibilidad de los fármacos (65%).

3.2.6 Equidad

En los aspectos relacionados con la equidad se analizaron los posibles efectos (positivos y negativos) de introducir un esquema alternativo de primera línea para todas las personas que comienzan el TAR en los países que no cuentan con pruebas individuales de FRVIH. Al considerar el equilibrio entre los riesgos y los beneficios, el hecho de pasar a un esquema alternativo de primera línea que incluya DTG puede favorecer la equidad, incluso en los países con una prevalencia relativamente baja de FRVIH previa al tratamiento y sobre todo en los países donde se pueden obtener los medicamentos a precios bajos. Sin embargo, las embarazadas con infección por el VIH, las personas que requieren tratamiento antituberculoso con rifampicina y los niños, en quienes aún faltan datos de seguridad y eficacia, podrían no reunir los criterios para recibir un tratamiento estándar basado en DTG en la actualidad; en su lugar, recibirían una opción TAR de primera línea (como un esquema con IP/r), que puede tener más efectos colaterales indeseables, en comparación con un esquema basado en el DTG. No obstante, cambiar a un TAR de primera línea alternativo en la mayoría de las personas tendrá mayores efectos positivos sobre la equidad.

Dados los beneficios de los esquemas de primera línea que contienen DTG para todas las personas con infección por el VIH que inician o reinician el TAR de primera línea (salvo algunos grupos para los cuales no se cuenta con datos de seguridad), la introducción de un esquema de primera línea alternativo que no sea basado en INNRT debería ser la opción preferida en los casos de prevalencia alta de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento. Sin embargo, cuando no es viable la transición a gran escala del tratamiento de primera línea, se precisa una intervención alternativa (es decir, introducir las pruebas de FRVIH). En entornos donde no es factible implementar las pruebas de FRVIH, parece justificado dar prioridad a las personas con exposición anterior a fármacos ARV y posiblemente a otros grupos con un mayor riesgo de presentar FRVIH.

3.2.7 Factibilidad

Hasta la fecha, dos países de ingresos bajos y medianos están reuniendo experiencia en cuanto a la utilización de esquemas de primera línea que contienen DTG. A partir de junio del 2016, todas las personas que inician por primera vez el tratamiento en Botswana comienzan un TAR basado en DTG. Este cambio en la política nacional se fundamentó en un estudio nacional de costo-efectividad. Pese a la escasez de datos en las personas con coinfección por el VIH y tuberculosis y en embarazadas, se administró el medicamento nuevo a estos grupos y se dio seguimiento a la seguridad y la eficacia del DTG por medio de un sistema de vigilancia de la toxicidad y los eventos adversos. La preocupación por la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento, que aumentó de solo un 3% en el 2009 a cerca de 10% en el 2014 y el 2015 en Gaborone (71), contribuyó a la decisión de introducir el DTG en el TAR de primera línea. El Ministerio de Salud informó que la falta de una combinación en dosis fijas de TDF + XTC + DTG no ha constituido un obstáculo, dada la muy buena tolerabilidad del esquema.

En enero del 2017, el Ministerio de Salud del Brasil adoptó la introducción en el ámbito nacional del DTG para las personas que inician TAR de primera línea. Se prevé que 82 000 personas comenzarán un tratamiento basado en DTG en el 2017, con exclusión de las embarazadas y las personas con tuberculosis activa. Entre las razones para la transición al DTG en el Brasil se encuentra la menor frecuencia de efectos adversos y la mejor respuesta viral en comparación con el EFV, así como la prevalencia de la resistencia general a INNRT que alcanzaba cerca de 7% del 2013 al 2015 y hasta 11% en Brasil sudoriental (72). Además, el Brasil determinó que, aunque la nueva política tenía repercusiones en los costos (el costo negociado del DTG fue de alrededor de US\$ 500 por persona por año), el impacto se redujo al mínimo al utilizar de manera óptima otros fármacos ARV con una administración más racional, una optimización en la elección de los fármacos (como el reemplazo de fármacos ARV costosos por sus equivalentes menos costosos) y adquisiciones más eficientes.

Además, se consideró que la provisión de diferentes esquemas de tratamiento a subgrupos (como los niños, las embarazadas y las personas con tuberculosis activa) permitiría una atención más personalizada. Por último, se informó que un esquema de administración una vez al día constituía el elemento fundamental (más que la combinación de fármacos en dosis fijas) para conservar una adhesión óptima. En general, los profesionales de salud en el país recibieron de manera positiva este cambio de política.

La utilización de un esquema que no se base en INNRT solo para las personas con mayor riesgo de tener FRVIH previa al tratamiento debido a una exposición previa a fármacos INNRT constituye la práctica corriente en los países de ingresos altos y en algunos países de ingresos medianos (73).

El grupo de elaboración de las directrices opinó que se podía considerar la posibilidad de un enfoque diferenciado de administración del TAR de primera línea (es decir, iniciación de un esquema sin INNRT en las personas con exposición previa a los fármacos ARV, en los países donde la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento, en todas las personas que inician el TAR de primera línea, es inferior a 10%) cuando sea viable y equitativo.

3.3 Pruebas de FRVIH antes del tratamiento

El grupo de elaboración de las directrices analizó la evidencia y la información complementaria relacionada con la práctica de las pruebas de FRVIH antes de comenzar el tratamiento a fin de orientar la elección del esquema ARV de primera línea.

Dada la falta de evidencia directa en la revisión sistemática realizada que fundamente la práctica individual de las pruebas genotípicas de FRVIH, aunada a las inquietudes en torno a la factibilidad de la intervención y los recursos para ejecutarla, el grupo de elaboración de las directrices decidió no emitir una recomendación formal ya sea en favor o en contra de la utilización de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento en todas las personas que comienzan el TAR de primera línea.

Aunque la OMS no emitió una recomendación, el grupo de elaboración de las directrices incorporó las pruebas de FRVIH en la declaración de consenso, como un elemento a considerarse, e indicó que en aquellos lugares donde la prevalencia nacional de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento sea igual o superior a 10% y no se pueda introducir a escala poblacional un esquema que no contenga INNRT en el TAR de primera línea, los países pueden considerar la posibilidad de practicar las pruebas de FRVIH antes del tratamiento, a fin de orientar la elección del esquema de TAR de primera línea (véase la sección 3.2 y la figura 3.3).

Esta consideración se formuló al reconocer la evidencia indirecta tratada en la sección 3.2, que indica resultados terapéuticos más desfavorables en las personas con FRVIH a INNRT previa al tratamiento que reciben un TAR basado en INNRT.

Se formuló otra consideración sobre las personas con riesgo alto de tener FRVIH previa al tratamiento debido a una exposición previa a los INNRT: en este grupo, se puede considerar la posibilidad de practicar las pruebas de FRVIH antes de comenzar el tratamiento cuando esto sea factible y donde no pueda utilizarse a gran escala un esquema alternativo que no contenga INNRT debido al costo u otras razones.

3.3.1 Fundamento de la consideración de realizar pruebas de FRVIH antes de iniciar el tratamiento

El fundamento de esta decisión se describe con más detalle a continuación.

- Falta evidencia directa que respalde la práctica de las pruebas de FRVIH antes de comenzar el tratamiento. En la revisión sistemática no se encontraron estudios comparativos diseñados con el propósito de evaluar el efecto de utilizar las pruebas de FRVIH a fin de orientar la elección de los esquemas de TAR de primera línea para las personas que inician o que reinician el TAR, en comparación con iniciar un esquema corriente basado en INNRT sin la información de las pruebas de FRVIH.
- La evidencia indirecta de la revisión sistemática descrita en la sección 3.2 indica que la FRVIH a INNRT previa al tratamiento se asocia con peores resultados del tratamiento en las personas que comienzan un esquema que contiene INNRT, lo cual habla en favor de la existencia de posibles efectos benéficos individuales de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento.
- La práctica corriente actual en los países de ingresos altos incluye la realización de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento con el fin de orientar la elección del esquema (74–77). En estos países, la decisión se basó en los datos clínicos y de cohortes que indicaban que el hecho de iniciar un esquema con INNRT en las personas con FRVIH previa al tratamiento se asociaba con resultados desfavorables.
- El grupo de elaboración de las directrices destacó los desafíos de salud pública en la implementación y la expansión de la práctica de realizar las pruebas de FRVIH, sobre todo en los países de ingresos bajos, debido al alto costo de las pruebas y la infraestructura de laboratorio, además de las inquietudes en torno a la factibilidad de la ampliación de escala de esta intervención.
- La consideración de utilizar las pruebas de FRVIH a fin de orientar la elección del TAR de primera línea se formuló con especial referencia a los países de ingresos medianos, donde ya existe una infraestructura de laboratorio que permita responder a la realización sistemática de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento, pero que en la actualidad no pueden adquirir fármacos ARV genéricos. El costo diferencial entre los fármacos (INNRT comparados con los no INNRT) se convierte así en un elemento central en su planificación de la respuesta al VIH. En estos países, la práctica de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento puede ser una opción menos costosa al compararla con la introducción de un esquema que no sea basado en INNRT.

En general, se observó cierta variabilidad en la aceptabilidad de la utilización de las pruebas de FRVIH. La intervención fue aceptable para los jefes de programas y los prestadores de atención de salud en los países de ingresos medianos, pero menos aceptable en los países de ingresos bajos. Es probable que se mejore la equidad con el acceso a los esquemas sin INNRT para las personas que

más lo necesitan (las personas en quienes el fracaso del tratamiento con INNRT es más probable debido a la FRVIH previa al tratamiento).

3.3.2 Costo y costo-efectividad

Costo de realizar las pruebas de FRVIH antes del tratamiento

La realización de las pruebas de FRVIH en un nuevo entorno implica costos iniciales de adaptación de la infraestructura de laboratorio, seguidos de los costos por cada prueba realizada y los costos de mantenimiento de los equipos, la capacitación y el sueldo del personal y el control de la calidad. La estimación del costo de instauración de un laboratorio de genotipificación de la FRVIH en los países de ingresos bajos y medianos es cercano a US\$ 600 000. La estimación incluye los costos de adquisición de programas informáticos, el material de laboratorio y las existencias iniciales de los reactivos. Después de haber organizado el laboratorio, se deben tener en cuenta los costos de cada prueba de FRVIH. En una encuesta del 2016 realizada en 31 laboratorios de la OMS (nueve en África, diez en Asia y doce en Europa y América del Norte), designados para practicar las pruebas de FRVIH con fines de vigilancia, la prueba utilizada con mayor frecuencia era una prueba desarrollada internamente y su precio osciló entre US\$ 40 y 317 (promedio de US\$ 130). Los laboratorios que utilizaban la ViroSeq® notificaron precios que oscilaban entre US\$ 125 y 460 (promedio de US\$ 276). La puesta en marcha y el mantenimiento del laboratorio y los costos de los estuches y los reactivos no incluyen los costos de mano de obra, el mantenimiento de los equipos, el transporte de muestras, la interpretación de los genotipos ni la entrega de los resultados de las pruebas al prestador de atención.

El costo de los estuches para las pruebas de resistencia ha disminuido en los últimos años; hace poco se comercializó un nuevo estuche a tan solo US\$ 50 por prueba o incluso menos en los entornos con recursos limitados, y existe la posibilidad de mayores reducciones a medida que aumente la demanda. En el futuro, será posible contar con nuevas tecnologías de análisis de la FRVIH de uso sencillo, en el punto de atención, que puedan ser costo-efectivas en una mayor diversidad de entornos.

Costo-efectividad de la práctica de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento

Una revisión de los estudios que dan cuenta de análisis de costo-efectividad de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento reveló que, en los países de ingresos altos, esta estrategia mejora los resultados clínicos cuando los esquemas basados en INNRT constituyen el TAR de primera línea. A un costo de US\$ 400 por prueba, las pruebas de FRVIH podrían ser costo-efectivas (razón de costo-efectividad progresiva inferior a US\$ 50 000 por año de vida ajustado en función de la calidad [AVAC], incluso con una muy baja prevalencia de FRVIH previa al tratamiento [1,5%] (78).

Otros dos modelos, uno del Brasil (79) y otro de Kenya (80), revelan que la realización de las pruebas de FRVIH podría mejorar los resultados clínicos. El modelo brasileño indica que realizar estas pruebas en el momento de iniciar el tratamiento representa un ahorro de costos, ya que reduce al mínimo la utilización de esquemas más costosos. No obstante, en este modelo se supone un TAR cinco veces más costoso y una tasa de cambio de 100% cuando se detecta la FRVIH, y no se incluyen los costos asociados con la recogida y el transporte de las muestras, la capacitación del personal ni otros aspectos. Ninguno de los modelos considera las dificultades asociadas con la ejecución de la ampliación a mayor escala de las pruebas de FRVIH. El modelo de Kenya concluye que la intervención es costo-efectiva con US\$ 230 por AVAC, suponiendo que se cuente con pruebas de FRVIH de muy bajo costo.

El análisis más reciente del modelo de síntesis del VIH (véanse el apartado 2.5.2 y el cuadro 3.2) predice que, en África subsahariana, la introducción de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento (utilizando el DTG en las personas con resistencia a INNRT) daría lugar a mejores resultados, comparado con la continuación del TAR de primera línea basado en EFV. En concreto, el modelo pronostica proporciones más altas de supresión de la carga viral de 77% a 83%, una disminución de la mortalidad de 4,5 a 3,9 por 1000 años-persona y una reducción de la incidencia de nuevas infecciones por el VIH de 0,79 a 0,74 por 100 personas por año. Con el costo previsto actual del DTG de US\$ 44 por persona por año, sin embargo, las pruebas de FRVIH antes del tratamiento no son costo-efectivas si se comparan con la utilización de un esquema basado en DTG en todos los que inician el TAR. No obstante, cuando el costo del DTG supera los US\$ 100 por persona al año, las pruebas de FRVIH antes del tratamiento podrían llegar a ser la opción más costo-efectiva según sea la prevalencia de la FRVIH previa al tratamiento.

Al aplicar los mismos resultados del modelo, pero teniendo en cuenta los costos en los países de ingresos medianos (y con un umbral de costo-efectividad de US\$ 5000 por AVAD evitado), se predijo que la transición hacia el DTG de todas las personas que inician TAR sería costo-efectiva a un costo del DTG alrededor de US\$ 500 o inferior. Con un costo más alto del DTG, las pruebas de FRVIH antes del tratamiento (un costo de US\$ 150 por prueba) son la opción más costo-efectiva, en función de la asociación del costo del DTG y la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento. Por ejemplo, cuando el costo del DTG es de US\$ 1000 a \$1250 y la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento es de 5%, las pruebas de FRVIH antes del tratamiento representan una intervención costo-efectiva, incluso mejor que utilizar el DTG.

Todos los modelos tienen limitaciones. El modelo de síntesis del VIH se basa en las epidemias en África subsahariana y los modelos del Brasil y Kenya son propios de cada país. Por consiguiente, es difícil generalizar la evaluación de la costo-efectividad a todos los países de ingresos bajos y medianos debido a la variación en los costos de los medicamentos y los costos de otra índole, y los diferentes umbrales de costo-efectividad.

3.3.3 Aceptabilidad

Trabajadores de profesionales de salud

La mayoría de los profesionales de la salud (57%) informó que no había acceso a las pruebas de FRVIH de rutina en los consultorios donde trabajan. Solo el 14% de entrevistados de países de ingresos bajos y medianos afirmó haber realizado pruebas de FRVIH antes de iniciar el tratamiento. Los problemas más frecuentes percibidos durante la introducción de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento fueron la dificultad al interpretar los resultados, seguida del retraso en la recepción de los resultados y la retención de las personas en la atención durante este período de espera.

Jefes de programas

Las respuestas de 57 jefes de programas a la encuesta en línea descrita arriba variaron con respecto al acceso a las pruebas de FRVIH y a la percepción de la aceptabilidad y la factibilidad de su práctica antes de iniciar el tratamiento. Las principales dificultades percibidas por los jefes de programas durante la introducción de las pruebas de FRVIH fueron el costo, la capacidad insuficiente en materia de laboratorio y la falta de personal con capacitación apropiada.

Científicos, docentes y expertos en el VIH

La encuesta de los científicos, los docentes y los expertos del VIH se describe en el apartado 3.2.4. Cuando se presentaron a los entrevistados opciones para abordar la FRVIH previa al tratamiento, sus preferencias fueron equivalentes para las opciones de introducir un TAR de primera línea alternativo o de practicar las pruebas de FRVIH en todas las personas que inician el tratamiento a fin de orientar la elección del esquema.

Valores y preferencias

No se hicieron preguntas explícitas sobre la aceptabilidad, los valores y las preferencias relacionadas con las pruebas de FRVIH antes del tratamiento a las personas con infección por el VIH. Sin embargo, los representantes de la sociedad civil presentaron en la reunión del grupo de elaboración de las directrices las principales consideraciones de las personas con infección por el VIH, obtenidas mediante consultas en sus propias redes, a fin de incorporarlas en el debate. Se destacó la necesidad de promover la equidad en el estándar de atención que se presta a las personas con infección por el VIH, con intervenciones óptimas que reduzcan al mínimo la disparidad en los diferentes entornos geográficos.

3.3.4 Factibilidad

Las pruebas de FRVIH antes de iniciar el tratamiento no están ampliamente disponibles en los países de ingresos bajos y medianos. En una encuesta de jefes de programas dirigida por la OMS (febrero 2017), el 31% de entrevistados de diez países de ingresos bajos y medianos afirmó que practicar las pruebas de FRVIH antes del tratamiento era totalmente factible o factible en alguna medida.¹⁴ Los principales desafíos percibidos por los jefes de programas consistieron en el costo, la interpretación de los resultados, los retrasos en la recepción de los resultados, la retención de las personas en la atención hasta recibir los resultados de FRVIH, la adecuación de los esquemas de TAR de primera línea alternativos y la continuidad de las existencias.

La posibilidad de realizar en forma individual las pruebas de FRVIH antes del tratamiento a escala del país dependerá de la infraestructura de laboratorio preexistente, los costos negociados del DTG u otros esquemas sin INNRT y del número de personas que reciben TAR de primera línea. Al evaluar las ventajas y desventajas, se debe prestar plena atención a las exigencias logísticas, de capacitación y de notificación asociadas a la introducción de las pruebas de FRVIH antes del tratamiento.

3.4. Umbral de FRVIH a INNRT previa al tratamiento que debería desencadenar una respuesta de salud pública

Declaración de consenso

Los países donde la prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento en las personas que inician un TAR de primera línea, sea cual fuere el antecedente de exposición a los fármacos ARV, es igual o superior a 10% deben considerar con urgencia la utilización de un TAR de primera línea alternativo que no contenga INNRT (según se define en las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016).

¹⁴ Antigua y Barbuda, Botswana, Dominica, Granada, Kenya, la República Democrática Popular Lao, Líbano, México, Togo y la República Unida de Tanzania.

Consideraciones sobre la declaración de consenso

- Donde la prevalencia nacional de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento sea igual o superior a 10% y no sea posible introducir a escala poblacional un esquema de TAR de primera línea que no contenga INNRT, los países pueden considerar la posibilidad de realizar las pruebas de FRVIH antes del tratamiento, a fin de orientar la elección del TAR de primera línea y dar seguimiento de manera continua a la carga viral (figura 3.3).
- En las personas con riesgo alto de tener FRVIH a INNRT previa al tratamiento, como resultado de una exposición previa a estos fármacos, se debe considerar la posibilidad de realizar las pruebas de FRVIH antes de iniciar el tratamiento, donde las pruebas sean factibles y no sea posible utilizar a gran escala los esquemas alternativos sin INNRT, debido al costo u otras razones.

3.4.1. Justificación de la fijación de un umbral de FRVIH a INNRT previa al tratamiento

Históricamente, la prevalencia de la FRVIH transmitida se ha definido como baja (<5%), moderada (5–15%) y alta (>15%) (81). Esta clasificación se fundamentaba solo en la opinión de expertos y cada nivel de prevalencia se vinculaba con medidas de salud pública encaminadas a limitar el aumento de la FRVIH.

El umbral acordado de FRVIH igual o superior a 10% (alto) se obtuvo por consenso de los expertos del grupo de elaboración de las directrices, considerando los siguientes elementos.

- Los datos de la revisión sistemática mostraron un efecto fuerte de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento sobre el resultado del tratamiento, en comparación con la ausencia de esta FRVIH cuando las personas inician un esquema basado en INNRT.
- Los datos disponibles indican que en varios países ya se ha alcanzado una prevalencia de 10% de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento.
- El modelo de síntesis del VIH no aportó un valor crítico de fracaso virológico, mortalidad o incidencia de infección por el VIH, a partir del cual aparecen por primera vez los efectos benéficos de la transición al DTG. El modelo reveló más bien un efecto benéfico monotónico progresivo sobre estos resultados de la transición al DTG, a medida que aumentaba la prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento. El modelo predice que, en un país de África subsahariana con una población de 10 millones de adultos, 600 000 personas que reciben TAR y una prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento de 7,5% a 10%, durante los próximos 20 años 4200 personas más por año sufrirán un fracaso virológico un año después de haber iniciado el TAR, 5200 personas más morirán por año de quienes reciben TAR, y 4000 personas más contraerán la infección por el VIH al año, en caso de seguir utilizando los INNRT en el TAR de primera línea, en comparación con una transición al DTG. Habida cuenta de estos efectos benéficos previstos de la transición al DTG con esta prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento y de la reducción concomitante de los costos, se consideró que no existe ninguna justificación para retrasar la acción cuando se alcanza o se supera una FRVIH a INNRT previa al tratamiento de 10%.

- Se prevé un desfase entre la disponibilidad de los resultados de la encuesta de FRVIH previa al tratamiento y la implementación de la intervención. Por consiguiente, cuando se detecta una prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento de 10%, no hay razón para ningún retraso suplementario y se debería desencadenar una respuesta de salud pública, que comience con un diálogo a escala nacional y con medidas internas específicas que tiendan a mejorar la calidad de los servicios y la introducción de esquemas de TAR de primera línea sin INNRT.
- Se prevén efectos benéficos a escala en la población debido a la potencia, la seguridad y la aparente alta barrera genética a la selección de virus farmacorresistentes que ofrece el DTG.

En síntesis, con el propósito de lograr un consenso en el umbral de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento que debe desencadenar una respuesta, el grupo de elaboración de las directrices tuvo en cuenta la siguiente evidencia:

- los resultados desfavorables del tratamiento que se asocian con la FRVIH a INNRT previa al tratamiento en las personas que inician un esquema basado en INNRT;
- la indicación de los jefes de programas sobre la gran utilidad de acordar un umbral a fin de orientar una toma de decisiones de ámbito nacional;
- la indicación de la factibilidad y la aceptabilidad de la respuesta de salud pública cuando se alcanza un umbral;
- la indicación de los jefes de programas sobre la factibilidad de medir la prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento con los métodos de encuestas disponibles (92); y
- la costo-efectividad de evitar los fracasos terapéuticos futuros causados por la FRVIH a INNRT previa al tratamiento mediante una respuesta apropiada.

El grupo de elaboración de las directrices también tuvo en cuenta los datos más recientes disponibles sobre la FRVIH previa al tratamiento y los métodos de la OMS para establecer umbrales en otras enfermedades o intervenciones de salud (como la malaria, la tuberculosis y la cesárea). El grupo analizó si era más óptima una respuesta progresiva o un umbral único, y determinó que un umbral único se adaptaría mejor a los enfoques programáticos actuales. A falta de evidencia directa que respaldase un umbral específico, el grupo de elaboración de las directrices alcanzó un consenso sobre el umbral de la prevalencia de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento.

Al fijar en 10% el umbral de prevalencia de FRVIH a INNRT previa al tratamiento a partir del cual se justifica una acción de salud pública, el grupo expresa el grado de urgencia de la acción y señala que los países con una prevalencia documentada inferior al umbral deben hacer lo posible por reducir a un mínimo la FRVIH. Es preciso ejecutar actividades de prevención de la FRVIH a fin de reducir al máximo la FRVIH en todos los entornos, incluso cuando la prevalencia de la FRVIH esté por debajo del umbral de 10%.

3.4.2. Costo de evaluar la prevalencia nacional de la FRVIH previa al tratamiento

Dado que en la actualidad en la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos no se realizan de manera sistemática las pruebas de farmacorresistencia del VIH antes de iniciar el tratamiento, las encuestas pueden ofrecer un enfoque alternativo válido para medir su prevalencia nacional. El

costo de realizar una encuesta sobre la FRVIH previa al tratamiento con los métodos estandarizados por la OMS es cercano a US\$ 240 000, suponiendo un tamaño muestral de 460 muestras recogidas en 20 centros de TAR escogidos de manera aleatoria a un costo de genotipificación de US\$ 150 por muestra (82). Es necesario adaptar todos estos valores y costos al contexto local. El costo de la encuesta se puede reducir de manera notable cuando los países están dispuestos a despachar las muestras de la encuesta a uno de los laboratorios de la red HIVResNet de la OMS que ofrecen genotipificación sin costo o con un costo muy bajo. Dada la frecuencia prevista de la encuesta y los efectos benéficos que se asocian con su realización, el costo de esta inversión es limitado, sobre todo en los países con grandes programas de TAR.

3.4.3. Aceptabilidad del uso de un umbral mundial para desencadenar una respuesta nacional

En una encuesta en línea a los jefes de programas, se planteó la siguiente pregunta: ¿Sería útil para su país si la OMS formulase directrices sobre el nivel de FRVIH en las personas que inician TAR (por ejemplo, 10%, 15%, 20%) a partir del cual se debe desencadenar una respuesta de salud pública? Los jefes de programas representados en el grupo de elaboración de las directrices y 35 jefes de programas de TAR que respondieron a la encuesta en línea (85%) afirmaron que el hecho de fijar un umbral mundial de FRVIH a partir del cual es necesaria una acción de salud pública sería un paso valioso para el avance de las políticas en los países.

3.4.4. Factibilidad de estimar la prevalencia nacional de la FRVIH previa al tratamiento

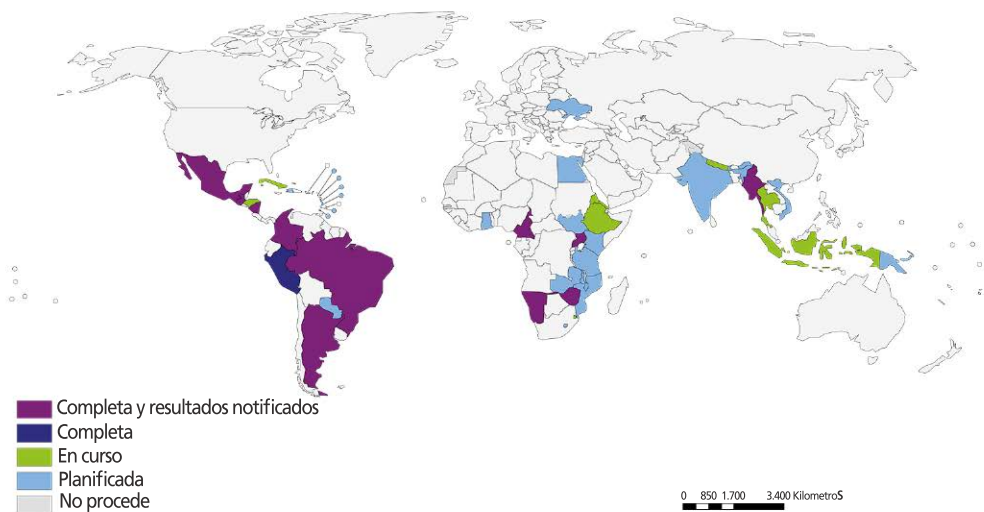
En el 2014, la OMS, junto con la HIVResNet y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, elaboró métodos de encuestas que permiten la obtención de estimaciones representativas a escala nacional de la farmacorresistencia previa al tratamiento, incluida la resistencia a INNRT en los adultos que inician el TAR de primera línea. La OMS recomienda que los países realicen estas encuestas de farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento cada tres años, como parte de las iniciativas de expansión del TAR (recuadro 3.6) (82).

La realización de las encuestas representativas a escala nacional sobre la FRVIH previa al tratamiento que recomienda la OMS fue considerada como totalmente factible o factible en alguna medida por todos los jefes de programas que respondieron a la encuesta en línea de la OMS (apartado 2.5.3), que ya habían realizado encuestas en su país o las estaban planificando.

Del 2014 al 2017, 19 países realizaron encuestas de FRVIH previa al tratamiento y están planificadas otras 17 encuestas en 22 países¹⁵ en el 2017 (figura 3.5).

¹⁵ Una encuesta multipaíses realizada en seis países de la Organización de Estados del Caribe Oriental (Antigua y Barbuda, Granada, Saint Kitts y Nevis, Dominica, Santa Lucía y San Vicente y las Granadinas).

Figura 3.5. Países que realizan encuestas de FRVIH previa al tratamiento representativas a escala nacional con los métodos de la OMS (en mayo del 2017)



Los límites y los nombres que aparecen en este mapa y las denominaciones empleadas no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas punteadas y discontinuas en el mapa representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

Fuente de datos: Organización Mundial de la Salud
 Producción de mapas: Información, Pruebas científicas e Investigación

3.5. Consideraciones relacionadas con la aplicación de las directrices

La respuesta de un país a la FRVIH previa al tratamiento debería desencadenarse a partir de datos nacionales sólidos sobre la FRVIH previa al tratamiento. Con el propósito de fundamentar la urgencia de una respuesta pública a la FRVIH a INNRT previa al tratamiento, como se recomienda en estas directrices, el grupo de elaboración de las directrices acordó que los países deben evaluar todos los datos disponibles, esforzarse por obtener datos representativos a escala nacional sobre la FRVIH previa al tratamiento y utilizarlos para la toma de decisiones del programa nacional acerca del TAR de primera línea. A partir de la estimación nacional de la FRVIH previa al tratamiento, en la figura 3.3 se sintetiza la respuesta de salud pública recomendada ante la FRVIH previa al tratamiento. Los países que no cuentan con información sobre la prevalencia nacional de la FRVIH previa al tratamiento deben obtenerla con carácter urgente. La OMS ha elaborado métodos estandarizados representativos a escala nacional para calcular la prevalencia de la FRVIH en las personas que inician el TAR en los países de ingresos bajos y medianos (7) (recuadro 3.6). El grupo de elaboración de las directrices destacó que, en conformidad con las políticas vigentes de la OMS (35), las directrices se deben aplicar al mismo tiempo que se procura una atención centrada en la persona en el marco de la programación contra el VIH y se deben orientar en consonancia con la promoción y la protección de los derechos humanos y la promoción de la igualdad en materia de género.

El grupo de elaboración de las directrices emitió las siguientes consideraciones sobre la aplicación que deben llevarse a cabo en consonancia con la orientación actual de la OMS, sea cual fuere la prevalencia observada a escala nacional de FRVIH a INNRT previa al tratamiento (recuadro 3.5), procurando siempre una atención centrada en la persona en el marco de los programas de VIH:

Recuadro 3.5 Consideraciones relacionadas con la aplicación independientemente de la prevalencia nacional de la FRVIH a INNRT previa al tratamiento

Reconocer a las personas con infección por el VIH que presentan un mayor riesgo de tener FRVIH a INNRT previa al tratamiento (personas que inician el TAR y tienen antecedentes de exposición a los INNRT y posiblemente otros grupos, cuando se hayan definido¹⁶) y darles prioridad para que inicien un esquema de TAR de primera línea que no contenga INNRT, sin necesidad de realizar la prueba de FRVIH antes del tratamiento (figura 3.3).

Dar seguimiento a los factores que se asocian con la aparición de FRVIH en los centros de tratamiento, mediante los indicadores de calidad de la atención que permitan pronosticar la FRVIH (como los indicadores de alerta temprana de FRVIH) (84). El seguimiento anual de estos indicadores describe el desempeño de los consultorios y el programa de TAR con respecto a la adhesión terapéutica, la proporción de retención en el TAR, la frecuencia de desabastecimientos de fármacos ARV, la cobertura de las pruebas de carga viral, los niveles de supresión de la carga viral y la frecuencia de cambios oportunos y apropiados al TAR de segunda línea cuando está indicado.

Utilizar combinaciones¹⁷ de fármacos en dosis fijas siempre que sea posible y formulas farmacéuticas óptimas de ARV adecuadas para la edad, con el fin de potenciar al máximo la adhesión terapéutica y reducir al mínimo la selección de FRVIH.

Continuar la ampliación de la capacidad de seguimiento de la carga viral, procurar que se realice la prueba a todas las personas con infección por el VIH y que los establecimientos y los prestadores de atención de salud cambien de manera sistemática y rápida a un TAR de segunda línea cuando se confirme el fracaso virológico¹⁸ (carga viral >1000 copias/ml) (85).

Fortalecer los conocimientos básicos sobre el tratamiento y las intervenciones de apoyo¹⁹ a la adhesión terapéutica, potenciar al máximo la retención en la atención, reducir al mínimo la pérdida durante el seguimiento (85) y procurar la utilización periódica de los datos del programa.

La introducción de nuevos fármacos o productos de diagnóstico es una de las actividades más complejas e impredecibles en todo programa de VIH y, como tal, plantea desafíos mayores a las instancias normativas, los tomadores de decisiones de las áreas de adquisiciones y los suministros y los fabricantes. Cuando se planifica la introducción de nuevos productos, se deben seguir las orientaciones descritas en las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 (véanse los capítulos 6 a 8, en especial el apartado 6.13.5) (35). Se pueden consultar otras orientaciones de la OMS sobre las consideraciones a tener en cuenta durante la implementación de la transición al DTG (83).

La estrategia mundial de la OMS sobre los servicios de salud integrados y centrados en la persona (86) describe la estrategia y aporta una visión general de la evidencia y las buenas prácticas. Las

¹⁶ La revisión sistemática no detectó ningún otro grupo, fuera del grupo de personas con antecedente de exposición(es) a los fármacos ARV, el cual se caracterizó de manera independiente por el alto riesgo de FRVIH a NNRTI anterior al tratamiento. Sin embargo, el grupo de elaboración de las directrices estuvo de acuerdo en que, si se detectaban otros subgrupos con alto riesgo de presentar FRVIH anterior al tratamiento, sin tener en cuenta su exposición previa al TAR, estas personas también podrían ser destinatarias prioritarias de esta intervención de salud pública y se debería velar al mismo tiempo por reducir al mínimo toda posibilidad de estigmatización y discriminación.

¹⁷ Las combinaciones de fármacos en dosis fijas y los esquemas de administración una vez al día se prefieren para el TAR (recomendación firme, certeza moderada sobre la evidencia).

¹⁸ Las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 (35) recomiendan las pruebas de carga viral como el enfoque de seguimiento preferido para diagnosticar y confirmar el fracaso terapéutico (recomendación firme, certeza baja sobre la evidencia).

¹⁹ Se deben ejecutar intervenciones de apoyo a la adhesión con las personas que reciben TAR (recomendación firme, certeza moderada sobre la evidencia).

estrategias encaminadas a mejorar la calidad de los servicios de atención de la infección por el VIH son necesarias a nivel de la gestión de programas y también a nivel de los establecimientos de salud y la comunidad donde se prestan los servicios de atención relacionados con el VIH (86). Otras herramientas que pueden contribuir a promover y proteger los derechos humanos y a promover la igualdad en materia de género en la programación contra el VIH incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los siguientes documentos:

- Hacia una respuesta al VIH transformadora con respecto al género (87);
- Los principios rectores aplicables a los aspectos éticos de la vigilancia de la infección por el VIH (88);
- La herramienta de determinación de costos en materia de derechos humanos: una herramienta de determinación de los costos de los programas que reducen la estigmatización y la discriminación y que amplían el acceso a la justicia (89);
- El enfoque Innov8 destinado al análisis de los programas nacionales de salud [sitio web] (90); y
- El estuche de materiales de evaluación de la equidad en salud (HEAT, base de datos en línea) (91).

3.5.1 Métodos para obtener estimaciones nacionales de prevalencia de FRVIH previa al tratamiento

Aunque se deben tener en cuenta todos los datos disponibles sobre la FRVIH al preparar los cambios en las políticas de salud pública y de los programas de TAR, los países deben esforzarse por obtener datos propios de la FRVIH previa al tratamiento representativos a escala nacional como un elemento de referencia y utilizar esta información para decidir los cambios en las políticas nacionales.

Los países que no cuentan con datos representativos a escala nacional sobre la FRVIH previa al tratamiento deberían obtenerlos con carácter urgente. Dado que las pruebas genotípicas de la FRVIH previa al tratamiento no forman parte del estándar de atención de los pacientes en los países de ingresos bajos y medianos, suelen faltar datos programáticos sobre la FRVIH previa al tratamiento y, por lo tanto, estas fuentes de información son poco fiables. Con el propósito de superar esta brecha, la OMS elaboró un método de encuestas a partir de muestreos estandarizados, representativos a escala nacional, con el fin de ayudar a los países de ingresos bajos y medianos a estimar la prevalencia de la FRVIH en las personas que inician el TAR (recuadro 3.6). Los protocolos estandarizados de encuesta sobre la FRVIH previa al tratamiento de la OMS incluyen los siguientes elementos:

- la orientación de la encuesta de FRVIH previa al tratamiento en los adultos (92);
- un calculador del tamaño muestral de la encuesta de FRVIH previa al tratamiento (93);
- las directrices de la encuesta de FRVIH previa al tratamiento en los niños menores de 18 meses (94).

También se pueden utilizar otros métodos alternativos que aporten estimaciones robustas, representativas a escala nacional y que capten información sobre las personas con y sin antecedentes de exposición a los fármacos ARV.

Recuadro 3.6 Métodos recomendados por la OMS para estimar la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento mediante una encuesta representativa a escala nacional

En el 2014, la OMS junto con la HIVResNet y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos elaboró métodos de encuestas que permiten la obtención de estimaciones representativas a escala nacional de la farmacorresistencia previa al tratamiento, incluida la resistencia a INNRT en los adultos que inician el TAR de primera línea (94). La utilización de estos métodos estandarizados permite la comparación de la prevalencia de la FRVIH previa al tratamiento entre los países y facilita la evaluación de las tendencias con el transcurso del tiempo en un mismo país.

El fin último de la encuesta de FRVIH previa al tratamiento consiste en estimar: 1) una prevalencia representativa a escala nacional de la FRVIH en todas las personas que inician el TAR, sin tener en cuenta su exposición previa a los fármacos ARV, y 2) una prevalencia representativa a la escala nacional de la FRVIH en las personas que inician el TAR que no tienen antecedente de exposición a los fármacos ARV. A fin de asegurar la toma de decisiones responsable, se calculó el tamaño muestral de la encuesta de manera que ofrezca una precisión estadística suficiente de estas estimaciones de prevalencia. Además, las encuestas de FRVIH previa al tratamiento calculan la proporción de personas que comienzan o que reanudan el TAR de primera línea con algún tipo de exposición previa notificada a los fármacos ARV y la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento en este grupo.

Desde el punto de vista práctico, en una encuesta de FRVIH previa al tratamiento se registran todas las personas que reúnen los criterios y que inician el TAR durante un período predeterminado. Al mismo tiempo, se obtiene información sobre la exposición previa a los fármacos ARV al recoger las muestras. Luego se utilizan estos datos con el fin de estratificar la muestra y calcular los resultados de interés.

La exposición previa a los fármacos ARV se puede determinar mediante una variedad de métodos, como un cuestionario de tamizaje o el examen de las historias clínicas, donde estén disponibles y sea viable. Las personas que inician el tratamiento se clasifican en una de tres categorías de exposición previa a los fármacos ARV: "sí", "ninguna" o "desconocida". Los países deben decidir a priori los métodos que utilizarán a fin de reconocer la exposición previa de las personas a los fármacos ARV.

Si se detecta una exposición previa a los fármacos ARV se debe tratar en la medida de lo posible de clasificarla con mayor precisión como: 1) TAR anterior recibido con el fin de tratar la infección por el VIH (interrumpido durante menos de tres meses); 2) PrEP; 3) PEP; 4) PTMI; o 5) una asociación de varios tipos de exposición. Esta información se puede utilizar en un análisis descriptivo a nivel nacional y se puede agregar en las diferentes encuestas a fin de generar estimaciones regionales y mundiales por tipo de exposición a los fármacos ARV.

El número de personas que deben participar en una encuesta de FRVIH previa al tratamiento varía en función de varios factores como el número de consultorios de TAR en un país, pero suele oscilar entre 300 y 500. Se recomienda limitar el período de la inscripción a la encuesta a seis meses, con miras a que los resultados estén disponibles y puedan sustentar de manera oportuna la acción programática. Estas encuestas constituyen una actividad de alta prioridad en los países que están expandiendo el suministro de TAR y se recomienda repetir las una vez cada tres años.

Recuadro 3.6 Métodos recomendados por la OMS para estimar la prevalencia de FRVIH previa al tratamiento mediante una encuesta representativa a escala nacional

Según los métodos de encuesta recomendados por la OMS, la resistencia a INNRT se define como la resistencia a nevirapina (NVP) o efavirenz (EFV). La resistencia a INRT se define como la resistencia a cualquier INRT y la resistencia a IP se define como resistencia a atazanavir/ritonavir (ATV/r), lopinavir/ritonavir (LPV/r) o darunavir/ritonavir (DRV/r). Cualquier FRVIH se define como la resistencia a NVP/EFV, cualquier INRT, ATV/r, LPV/r o DRV/r. La FRVIH se determina mediante el algoritmo HIVdb de Stanford: las secuencias que se clasifican con una resistencia de nivel bajo, intermedio o alto se consideran “resistentes”.

Orientación de la OMS sobre las encuestas de FRVIH previa al tratamiento representativas a escala nacional en los niños (94)

Estas encuestas evalúan la prevalencia de la FRVIH previa al tratamiento en los menores de 18 meses, en quienes se acaba de diagnosticar la infección por el VIH con pruebas para el diagnóstico temprano de los lactantes y que no han recibido tratamiento para la infección. Estas encuestas son de interés en los entornos donde muchos lactantes están expuestos o adquieren la infección por el VIH. Ofrecen resultados que fundamentan la elección de los esquemas corrientes de TAR de primera y segunda línea dirigidos a los niños. En los métodos de la encuesta se utilizan los residuos de las muestras de gotas de sangre seca, obtenidas de manera sistemática para el diagnóstico temprano de los lactantes durante un período predefinido de encuesta. Se examina la FRVIH en una muestra representativa de las muestras de diagnóstico temprano del lactante. De ser posible, deben participar en la encuesta todos los laboratorios donde se practica el diagnóstico temprano de los lactantes en un país y las muestras se deben vincular con los datos sobre la exposición a los fármacos ARV en la PTMI (madre y lactante).

3.6 Principales brechas de investigación

El grupo de elaboración de las directrices reconoció varias brechas importantes de la investigación que conciernen la FRVIH y su impacto de salud pública y el nivel de la práctica individual de las pruebas de FRVIH. Estas brechas de la investigación se indican a continuación.

Epidemiología

- Se debe practicar la vigilancia de la FRVIH:
 - a inhibidores de la integrasa, a medida que los programas pasan a los esquemas basados en DTG; y
 - en los grupos que acceden a la PrEP.
- Se precisan más datos de FRVIH en los grupos de población clave como los niños, las embarazadas, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, las mujeres trabajadoras sexuales y las personas que consumen drogas inyectables.
- Se deben desarrollar nuevos métodos que detecten los lugares de alta transmisión de la FRVIH en zonas geográficas o grupos de población bien definidos. Estos métodos se deben asociar con estrategias innovadoras y específicas de prevención, en especial en los grupos de población clave en los cuales se utiliza la PrEP.

- Existe la necesidad de elaborar estrategias de vigilancia basadas en los casos, que utilicen los datos corrientes del programa con el fin de documentar la adopción de decisiones de salud pública y programáticas relacionadas con la FRVIH.
- La lista de la OMS de las mutaciones para la vigilancia epidemiológica de la farmacorresistencia debería ser revisada y actualizada a fin de garantizar su pertinencia actual e incluir las mutaciones transmitidas de resistencia a inhibidores de la integrasa.

Resultados clínicos y virológicos

- A medida que se extiende la utilización del DTG, se precisan estudios que evalúen su eficacia y seguridad a largo plazo, en especial la proporción de supresión de la carga viral y la FRVIH en los siguientes grupos:
 - las personas tratadas con DTG, incluidos los niños, las embarazadas y las personas tratadas por tuberculosis (los estudios de las personas coinfectadas con tuberculosis deben evaluar la dosificación óptima);
 - las personas que reciben esquemas con INNRT y cambian a los esquemas que contienen DTG;
 - las personas con exposición previa a los fármacos ARV, incluido el RAL, que inician tratamiento con DTG; y
 - las personas que reciben DTG en combinación con uno frente a dos fármacos adicionales.
- A medida que se disponga de combinaciones en dosis fijas de DTG y otros fármacos se tiene que estudiar su eficacia, seguridad y utilización en los grupos poblacionales pertinentes.
- Dada la utilización cada vez mayor del DTG y la disponibilidad de otros inhibidores de la integrasa, se deben llevar a cabo estudios que evalúen su utilización como esquemas primera, segunda y tercera línea, a fin de caracterizar plenamente la repercusión de la FRVIH sobre la secuenciación de los esquemas. En concreto, se precisan estudios que caractericen las mutaciones en las personas en quienes fracasa un TAR de segunda línea y su repercusión en las opciones actuales y futuras de TAR de tercera línea.
- La investigación debe establecer de qué manera la FRVIH a INNRT previa al tratamiento puede influir en los resultados de los esquemas basados en DTG.
- Se necesitan estudios que caractericen la repercusión clínica de las mutaciones aisladas de resistencia a INNRT (como K65R y M184V) sobre la eficacia de la PrEP basada en TDF.
- A medida que se disponga de fármacos ARV inyectables de acción prolongada es necesario investigar su repercusión sobre la FRVIH y su utilización óptima: como PrEP, tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento en las personas con infección por el VIH.
- Es posible que los esquemas basados en EFV se sigan utilizando en muchos países o subgrupos; por lo tanto, se precisan estudios que evalúen la repercusión virológica y clínica del tipo y el número de las mutaciones de resistencia a INNRT (incluidas las mutaciones presentes a bajo nivel).
- Habida cuenta de las preocupaciones en torno a la aparición de resistencia a TDF y su transmisión debido a su utilización en la PrEP, se deben emprender estudios que evalúen la seguridad y la eficacia de antagonistas de CCR5 en la PrEP.

Ciencia de la implementación

- Los programas de TAR deben describir las prácticas óptimas que logren la mejor incorporación progresiva del DTG en los países de ingresos bajos y medianos, a fin de potenciar al máximo los resultados en la población y reducir al mínimo la aparición de farmacoresistencia.
- La prevención de la FRVIH sigue siendo una piedra angular del éxito del programa mundial de TAR en el futuro. Se deben realizar estudios que caractericen las buenas prácticas para mejorar los conocimientos de los pacientes, empoderar a los pacientes y a las comunidades y redefinir la atención centrada en el paciente como una manera de reducir al mínimo la aparición de virus farmacoresistentes y su transmisión.
- Son escasos los informes que definan los mejores métodos de las pruebas de FRVIH (más sensibles, menos costosos y más prácticos) y la forma de aplicarlos en los países de ingresos bajos y medianos.

Tecnología

- Se debe elaborar un método estandarizado y simplificado de manejo de los datos del producto de las técnicas de secuenciación de nueva generación con el fin contribuir a su utilización en los países de ingresos bajos y medianos.
- Es preciso desarrollar y validar una herramienta sencilla, fundamentada en la evidencia, que facilite la interpretación de las mutaciones de farmacoresistencia con un enfoque clínico y que se pueda utilizar en el punto de atención.
- Explorar la aplicabilidad de pruebas de bajo costo, sencillas y orientadas a la salud pública que combinen la carga viral con las pruebas de FRVIH y que se puedan utilizar en una diversidad de muestras (como las gotas de sangre seca, el plasma seco y la sangre). Estas pruebas podrían practicarse en el punto de atención o cerca del mismo, a fin de asegurar la descentralización.
- Explorar la aplicabilidad de pruebas de determinación de la concentración de los fármacos de bajo costo y sencillas, que puedan practicarse en el punto de atención o cerca del mismo y que puedan respaldar la toma de decisiones sobre la indicación de practicar pruebas genotípicas de FRVIH (a fin de reconocer con prontitud a las personas que no está cumpliendo el TAR).

Evaluación y modelización de la costo-efectividad

- Es necesario desarrollar modelos sólidos y adaptables de la transmisión del VIH, a fin de evaluar la FRVIH por fuera de África subsahariana y estudiar la costo-efectividad y la eficacia práctica de las intervenciones de salud pública, en particular en lugares con epidemias concentradas.



4. PREVENCIÓN DE LA FRVIH

La prevalencia de FRVIH previa al tratamiento no puede considerarse de manera aislada. Es necesario realizar una evaluación exhaustiva y representativa a escala nacional de la FRVIH y del desempeño de los programas de TAR a fin de reducir al mínimo la resistencia en todos los países. Con el objeto de respaldar esta estrategia, la OMS ha elaborado un marco integral (1) que incluye orientación sobre la vigilancia de la FRVIH adquirida en las personas en quienes el TAR está fallando (2), con evaluación de la supresión de la carga viral a nivel de la población y orientaciones sobre la medición de los factores propios de los consultorios y del programa de TAR que se asocian con la FRVIH y permiten pronosticarla (indicadores de alerta temprana de la FRVIH) (3).

La prevención de la FRVIH sigue siendo un elemento central en la respuesta mundial y nacional, además de ser el segundo objetivo estratégico del plan de acción mundial de la OMS sobre la farmacorresistencia del VIH (2017-2021) (4). La utilización de instrumentos de indicadores de alerta temprana validados por la OMS que permitan dar seguimiento a los factores que impulsan la aparición de resistencia a nivel de la atención y medir la calidad del programa facilita la identificación de los factores relacionados con la atención al paciente, el comportamiento del paciente y la gestión del consultorio y el programa, además de ayudar a solucionar las deficiencias en la prestación de servicios. El seguimiento anual de los indicadores de alerta temprana de la FRVIH describe el desempeño de los consultorios y el programa de TAR con respecto a la adhesión terapéutica, la proporción de retención de pacientes en el TAR, la cobertura de las pruebas de carga viral, la proporción de la supresión de la carga viral, la frecuencia de desabastecimientos de fármacos ARV y la frecuencia de cambios oportunos y apropiados a un TAR de segunda línea cuando está indicado. Las definiciones detalladas de cada indicador de alerta temprana se pueden consultar en las directrices unificadas de la OMS del 2017 sobre el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH y la vigilancia de casos centrados en la persona (3). Las medidas de salud pública encaminadas a prevenir la FRVIH y responder al desempeño deficiente de los indicadores de calidad de la atención se presentan en el anexo 3 publicado en internet (5).

El grupo de elaboración de las directrices describió las medidas de salud pública complementarias que se deben emprender, sea cual fuere la prevalencia nacional de FRVIH previa al tratamiento (véase la sección 3.2).

5. DIFUSIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LAS DIRECTRICES

Las directrices se distribuirán en forma de publicación impresa y en formato electrónico en el sitio web de la OMS en inglés, francés y español. La versión en línea del documento incluirá todos los anexos. También se pondrá a disposición una biblioteca con toda la documentación complementaria y la evidencia en forma de anexos. La sede de la OMS colaborará de cerca con las oficinas regionales y con las oficinas de país de la OMS y también con los asociados para la implementación a fin de lograr una amplia difusión de las directrices por medio de reuniones regionales y subregionales. Se proporcionará asistencia a los Estados Miembros para adaptar las directrices a sus contextos nacionales.

Se ha diseñado una evaluación de la manera en que los usuarios han aplicado las directrices con el objeto de evaluar la aceptación de las recomendaciones y las barreras para una implementación efectiva. Este análisis de políticas se utilizará con el fin de evaluar la utilización y la adecuación de las nuevas directrices en el marco de las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 (1). El Departamento de VIH/Sida y el Programa Mundial contra las Hepatitis planifica examinar a intervalos regulares la aceptación de las recomendaciones de la OMS relacionadas con el VIH. El seguimiento continuo de la supresión de la carga viral y la prevalencia de la FRVIH a escala poblacional documentará la repercusión sobre los resultados en materia de salud.

El Departamento de VIH/Sida y el Programa Mundial contra las Hepatitis de la OMS se han esforzado por consolidar productos clave a fin de ofrecer un conjunto integral unificado para los jefes de programas y los formuladores de políticas. Sin embargo, como este campo se encuentra en permanente cambio, a medida que surja nueva evidencia importante que requiera formular orientación, se elaborarán suplementos y se incorporarán a las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 en el momento de su actualización. Se prevé que el desarrollo y la introducción de nuevos fármacos ARV en el TAR de primera línea modificarán la necesidad y el tipo de respuesta requerida para abordar la FRVIH. La elección del TAR en el contexto de la farmacoresistencia previa al tratamiento se analizará en la próxima actualización de las directrices unificadas de la OMS sobre los ARV del 2016 (1), prevista en el 2019.

La OMS se ha comprometido con la medición, la prevención y la mitigación del efecto de la FRVIH en los resultados del tratamiento, mediante el apoyo a los países, los protocolos de vigilancia y con la elaboración de directrices sobre la prevención de la FRVIH y el fortalecimiento de los programas, que se adaptan a medida que se cuenta con nueva evidencia proveniente de estudios epidemiológicos, estudios de eficacia de las intervenciones y estudios de implementación.

REFERENCIAS

Capítulo 1

1. ONUSIDA, OMS. Global AIDS monitoring. Ginebra: ONUSIDA; 2017.
2. Granich R, Williams B. HIV treatment: time to lean forward. *Lancet*. 2016;387:27.
3. OMS. Global Action Plan on HIV drug resistance, 2017-2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
4. OMS. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (la versión en inglés se puede encontrar en <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en> y se consultó el 1 de julio del 2017).
5. Nichols BE, Sigaloff KC, Kityo C, Mandaliya K, Hamers RL, Bertagnolio S et al. Averted HIV infections due to expanded antiretroviral treatment eligibility offsets risk of transmitted drug resistance: a modeling study. *AIDS*. 2014;28:73-83.
6. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan MR, Pillay D, Perriens JH, Venter F et al. Predicted levels of HIV drug resistance: potential impact of expanding diagnosis, retention, and eligibility criteria for antiretroviral therapy initiation. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 1):S15-23.
7. Phillips AN, Stover J, Cambiano V, Nakagawa F, Jordan MR, Pillay D et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS associated mortality, new infections and antiretroviral therapy program costs in sub-Saharan Africa. *J Infect Dis*. 2017; 215 (9): 1362-1365.
8. OMS. HIV drug resistance report 2012. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en> , consultado el 1 de julio del 2017).
9. Bissio E, Barbás MG, Bouzas MB, Cudolá A, Salomón H, Espínola L et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014–15. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:504–10.
10. Rowley CF, MacLeod IJ, Maruapula D, Lekoko B, Gaseitsiwe S, Mine M et al. Sharp increase in rates of HIV transmitted drug resistance at antenatal clinics in Botswana demonstrates the need for routine surveillance. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1361–6.
11. Pérez L, Kourí V, Alemán Y, Abrahantes Y, Correa C, Aragonés C et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1 therapy-naive patients in Cuba. *Infect Genet Evol*. 2013;16:144–50.

12. Ávila-Ríos S, García-Morales C, Matías-Florentino M, Romero-Mora KA, Tapia-Trejo D, Quiroz-Morales VSS et al. Pretreatment HIV-drug resistance in Mexico and its impact on the effectiveness of first-line antiretroviral therapy: a nationally representative 2015 WHO survey. *Lancet HIV*. 2016;12:e579–91.
13. Lavu E, Dala N, Gurung, A, Kave E, Mosoro E, Markby J et al. Transmitted HIV drug resistance survey in two provinces in Papua New Guinea. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, del 19 al 22 de julio del 2015, Vancouver, Canadá (<http://www.who.int/hiv/pub/posters/ias2015-poster7/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
14. Prospective sentinel surveillance of human immunodeficiency virus-related drug resistance. *Communicable Dis Communiqué*. 2016;15:10–1 (http://www.nicd.ac.za/assets/files/NICD%20Communicable%20Diseases%20Communique_Mar2016_final.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).
15. Report on HIV drug resistance 2017. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
16. Surveillance of HIV drug resistance in adults initiating antiretroviral therapy (pretreatment HIV drug resistance). Nota conceptual. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/pretreatment_drugresistance/en, consultado el 1 de julio del 2017).
17. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART. Nota conceptual. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/acquired_drugresistance/en, consultado el 1 de julio del 2017).
18. Declaration of interests of Guideline Development Group members and management plan. Web Annex 1. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
19. OMS. Systematic reviews and meta-analyses informing the guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Web Annex 2. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
20. OMS. Public health actions to prevent HIVDR and respond to suboptimal performance of quality-of-care indicators. Web Annex 3. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).

Capítulo 2

1. Systematic reviews and meta-analyses informing the guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Web Annex 2. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).

2. 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;66:719–25.
3. PRISMA statement. Ottawa: PRISMA: transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses; 2009 (<http://www.prisma-statement.org>, consultado el 1 de julio del 2017).
4. Phillips AN, Pillay D, Garnett G, Bennett D, Vitoria M, Cambiano V et al. Effect on transmission of HIV-1 resistance of timing of implementation of viral load monitoring to determine switches from first to second-line regimens in resource-limited settings. *AIDS*. 2011;25:843–50.
5. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan MR, Lundgren JD, Phillips A. Transmission of drug resistant HIV and its potential impact on mortality and treatment outcomes in resource-limited settings. *J Infect Dis*. 2013;207:S57–62.
6. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan M, Pillay D, Perriens J, Venter F et al. Predicted levels of HIV drug resistance: potential impact of expanding diagnosis, retention, and eligibility criteria for antiretroviral therapy initiation. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 1):S15–23.
7. Phillips AN, Cambiano V, Miners A, Revill P, Pillay D, Lundgren JD et al. Effectiveness and cost-effectiveness of potential responses to future high levels of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral drug-naïve populations beginning treatment: modelling study and economic analysis. *Lancet HIV*. 2014;1:e85–93.
8. Phillips A, Cambiano V, Nakagawa F, Mabugu T, Miners A, Ford D et al. Cost-effectiveness of HIV drug resistance testing to inform switching to second line antiretroviral therapy in low income settings. *PLoS One*. 2014;9:e109148.
9. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369:1807–18.
10. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA et al. Brief report: dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naïve patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70:515–9.
11. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label Phase 3b study. *Lancet*. 2014;383:2222–31.
12. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, Phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:111–8.

13. Stellbrink H, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS*. 2013;27:1771–8.
14. Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, Phase 2 trial. *Lancet HIV*. 2017;4:e154–60.
15. 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:e0162775.
16. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R et al. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naïve HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e105653.
17. de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Oryszcyn JE, Dorama W, Moha DA et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS*. 2016;30:2831–4.
18. Taha H, Das A, Das S. Clinical effectiveness of dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS. *Infect Drug Resist*. 2015;8:339–52.
19. Llibre JM, Pulido F, Garcia F, Garcia Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17:56–64.
20. Marcelin AG, Grude M, Charpentier C, Bellecave P, Rodallec A, Pallier C et al. French national survey of resistance to integrase inhibitors shows high differences of resistance selection rate in case of virological failure in a context of routine hospital care (ANRS AC11 virology network). Second European HIV Clinical Forum, Glasgow, Escocia, Reino Unido, octubre 22 del 2016 (http://regist2.virology-education.com/2016/hivGlasgow/07_Calvez.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).
21. Nicolè S, Lanzafame M, Lattuada E, Mazzi R, Rigo F, Cucchetto G et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected naïve patients with <100,000 copies/mL HIV RNA load, an update of a little cohort in Verona. *Infect Dis Trop Med*. 2016;2:e295.
22. Katlama C, Soulie C, Caby F, Denis A, Blanc C, Schneider L et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2646–50.
23. Wainberg MA, Han YS. Will drug resistance against dolutegravir in initial therapy ever occur? *Front Pharmacol*. 2015;6:90.
24. Blanco J, Oldenbuettel C, Thomas R, Mallolas J, Wolf E, Brenner B et al. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle, WA, EE.UU. (Presentación oral de resumen 42; <http://www.croi-conference.org/sessions/pathways-resistance-subjects-failing-dolutegravir-monotherapy> (resumen)); <http://www.croiwebcasts.org/console/player/33379>, consultado el 1 de julio del 2017 (transmisión en la web).

25. Wijting I, Rokx C, Boucher C, de Vries-Sluijs D, Schurink K, Andrinopoulou E et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: a randomized clinical trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle, WA, EE.UU. (<http://www.croiconference.org/sessions/dolutegravir-maintenance-monotherapy-hiv-1-randomized-clinical-trial>, consultado el 1 de julio del 2017 (resumen y afiche)).
26. UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance. Long-term probability of detecting drug-resistant HIV in treatment-naive patients initiating combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1275-85.
27. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, Digaetano M, Benatti S, Valenti D et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis*. 2017;17:215.
28. Gubavu C, Prazuck T, Niang M, Buret J, Mille C, Guinard J et al. Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1046–50.
29. Borghetti A, Baldin G, Ciccullo A, Gagliardini R, Davino A, Mondì A et al. Virological control and metabolic improvement in HIV-infected, virologically suppressed patients switching to lamivudine/dolutegravir dual therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2359–61.
30. Manual para la elaboración de directrices. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/publications/guidelines/WHO_hb_for_guideline_development_2ed_Spanish.pdf consultado el 1 de julio del 2017).
31. Declaration of interests of Guideline Development Group members and management plan. Web Annex 1. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).

Capítulo 3

1. HIV drug resistance report 2017. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
2. National Institute of Communicable Diseases, South Africa. Preliminary data: prospective sentinel surveillance of human immunodeficiency virus-related drug resistance. *Communicable Dis Communiqué*. 2016;15:10-1 (http://www.nicd.ac.za/assets/files/NICD%20Communicable%20Diseases%20Communique_Mar2016_final.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).
3. Kaplan S, Oosthuizen C, Stinson K, Little F, Euvrard J, Osler M et al. Contemporary disengagement from antiretroviral therapy in Khayelitsha, South Africa. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle, WA, EE.UU. (Resumen 990; <http://www.croiconference.org/sessions/contemporary-disengagement-antiretroviral-therapy-khayelitsha-south-africa>, consultado el 1 de julio del 2017).

4. Phillips AN, Stover J, Cambiano V, Nakagawa F, Jordan MR, Pillay D et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS associated mortality, new infections and antiretroviral therapy program costs in sub-Saharan Africa. *J Infect Dis.* 2017; May 1; 215 (9): 1362-1365.
5. Hofstra LM, Sánchez Rivas E, Nijhuis M, Bank LEA, Wilkinson E, Kelly K et al. High rates of transmission of drug-resistant HIV in Aruba resulting in reduced susceptibility to the WHO recommended first-line regimen in nearly half of newly diagnosed HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2017;64:1092-7.
6. Hamers RL, Schuurman R, Sigaloff KC, Wallis CL, Kityo C, Siwale M et al. Effect of pretreatment HIV-1 drug resistance on immunological, virological, and drug-resistance outcomes of first-line antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:307-17.
7. Luebbert J, Tweya H, Phiri S, Chaweza T, Mwafilaso J, Hosseinipour MC et al. Virological failure and drug resistance in patients on antiretroviral therapy after treatment interruption in Lilongwe, Malawi. *Clin Infect Dis.* 2012;55:441-8.
8. Systematic reviews and meta-analyses informing the guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Web Annex 2. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
9. Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, Zheng Y, Chipato T, Conradie F et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. *N Engl J Med.* 2010;363:1499-1509.
10. Kantor R, Smeaton L, Vardhanabhuti S, Hudelson SE, Wallis CL, Tripathy S et al. Pretreatment HIV drug resistance and HIV-1 subtype C are independently associated with virologic failure: results from the multinational PEARLS (ACTG A5175) clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1541-9.
11. Lai CC, Hung CC, Chen MY, Sun HY, Lu CL, Tseng YT et al. Trends of transmitted drug resistance of HIV-1 and its impact on treatment response to first-line antiretroviral therapy in Taiwan. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1254-60.
12. Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaldo HJ, Marcial M, Meyer WA 3rd, Shikuma C et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naive HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis.* 2008;197:867-70.
13. Ávila-Ríos S, García-Morales C, Matías-Florentino M, Romero-Mora KA, Tapia-Trejo D, Quiroz-Morales VSS et al. Pretreatment HIV-drug resistance in Mexico and its impact on the effectiveness of first-line antiretroviral therapy: a nationally representative 2015 WHO survey. *Lancet HIV.* 2016;12:e579-91.
14. Bansi L, Geretti AM, Dunn D, Hill T, Green H, Fearnhill E et al. The impact of transmitted drug-resistance on treatment selection and outcome of first-line highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:633-9.

15. Boender TS, Hoenderboom BM, Sigaloff KC, Hamers RL, Wellington M, Shamu T et al. Pretreatment HIV drug resistance increases regimen switch in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1749–58.
16. Chaix ML, Desquilbet L, Descamps D, Costagliola D, Deveau C, Galimand J et al. Response to HAART in French patients with resistant HIV-1 treated at primary infection: ANRS Resistance Network. *Antivir Ther*. 2007;12:1305–10.
17. Crowell CS, Maiga AI, Sylla M, Taiwo B, Kone N, Oron AP et al. High rates of baseline drug resistance and virologic failure among ART naive HIV-infected children in Mali. *Pediatr Infect Dis J*. doi: 10.1097/INF.0000000000001575. [publicación electrónica anterior a su publicación impresa]
18. Ngo-Giang-Huong N, Wittkop L, Judd A, Reiss P, Goetghebuer T, Duiculescu D et al. Prevalence and effect of pretreatment drug resistance on the virological response to antiretroviral treatment initiated in HIV-infected children – a EuroCoord-CHAIN-EPPICC joint project. *BMC Infect Dis*. 2016;16:654.
19. Shet A, Neogi U, Kumarasamy N, DeCosta A, Shastri S, Rewari BB. Virological efficacy with first-line antiretroviral treatment in India: predictors of viral failure and evidence of viral resuppression. *Trop Med Int Health*. 2015;20:1462–72.
20. Hong SY, Jonas A, DeKlerk M, Shiningavamwe A, Desta T, Badi A et al. Population-based surveillance of HIV drug resistance emerging on treatment and associated factors at sentinel antiretroviral therapy sites in Namibia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:463–71.
21. Phanuphak P, Sirivichayakul S, Jiamsakul A, Sungkanuparph S, Kumarasamy N, Lee MP et al. Transmitted drug resistance and antiretroviral treatment outcomes in non-subtype B HIV-1-infected patients in South East Asia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66:74–9.
22. Wittkop L, Gunthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:363–71.
23. Boerma RS, Boender TS, Sigaloff KC, Rinke de Wit TF, van Hensbroek MB, Ndembu N et al. High levels of pretreatment HIV drug resistance and treatment failure in Nigerian children. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:21140.
24. Clutter DS, Fessel WJ, Rhee SY, Hurley LB, Klein DB, Ioannidis JP et al. Response to therapy in antiretroviral therapy-naïve patients with isolated nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated transmitted drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72:171–6.
25. Borroto-Esoda K, Waters JM, Bae AS, Harris JL, Hinkle JE, Quinn JB et al. Baseline genotype as a predictor of virological failure to emtricitabine or stavudine in combination with didanosine and efavirenz. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:988–95.
26. Taniguchi T, Nurutdinova D, Grubb JR, Onen NF, Shacham E, Donovan M et al. Transmitted drug-resistant HIV type 1 remains prevalent and impacts virologic outcomes despite genotype-guided antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28:259–64.

27. Mackie NE, Dunn DT, Dolling D, Garvey L, Harrison L, Fearnhill E et al. The impact of HIV-1 reverse transcriptase polymorphisms on responses to first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy in HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2013;27:2245–53.
28. Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kucherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One*. 2014;9:e95956.
29. Bannister WP, Cozzi-Lepri A, Clotet B, Mocroft A, Kjaer J, Reiss P et al. Transmitted drug resistant HIV-1 and association with virologic and CD4 cell count response to combination antiretroviral therapy in the EuroSIDA Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:324–33.
30. Kityo C, Boerma RS, Sigaloff K, Kaudha E, Calis J, Musiime V et al. Transmitted (pretreatment) drug resistance and first-line ART treatment outcomes in Ugandan children. 10th Interest Workshop, del 3 al 6 de mayo del 2016, Yaoundé, Camerún (http://regist2.virology-education.com/2016/10INTEREST/28_Mugerwa.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).
31. Lee GQ, Bangsberg DR, Muzoora C, Boum Y, Oyugi JH, Emenyonu N et al. Prevalence and virologic consequences of transmitted HIV-1 drug resistance in Uganda. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30:896–906.
32. Li Y, Gu L, Han Y, Xie J, Wang H, Lv W, Song X et al. HIV-1 subtype B/B' and baseline drug resistance mutation are associated with virologic failure: a multicenter cohort study in China. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:289–97.
33. Derache A. Prevalence and impact of pretreatment drug resistance in the 12249 treatment as prevention trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle, WA, EE.UU. (<http://www.croiwebcasts.org/console/player/33380?mediaType=audio&>, consultado el 1 de julio del 2017).
34. Phillips A, Cambiano V, Nakagawa F, Revill P, Jordan MR, Hallett T et al. Cost-effectiveness of public health policy options in the presence of pretreatment INNRT drug resistance in sub-Saharan Africa. Submitted.
35. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
[Esta segunda edición no está disponible en español, pero se puede consultar la primera edición del 2013 en español en <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>]
36. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:796–806.
37. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369:1807–18.

38. Stellbrink H, Reyes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS*. 2013;27:1771–8.
39. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, Chen J, Hazuda DJ et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS*. 2007;21:2315–21.
40. Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B et al. Randomized, Phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS*. 2011;25:F7–12.
41. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:e118–21.
42. ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;383:1474–82.
43. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3:e510–20.
44. Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, García-Delgado R, Force L, Fernández-Montero JM et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol*. 2015;64:12–5.
45. Smith RA, Raugi DN, Pan C, Sow PS, Seydi M, Mullins JI et al. In vitro activity of dolutegravir against wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-2. *Retrovirology*. 2015;12:10.
46. Viiv Healthcare welcomes European Commission approval of dolutegravir paediatric Type II variation and extension applications. Brentford: Viiv Healthcare; 2017 (<https://www.viivhealthcare.com/media/press-releases/2017/february/viiv-healthcare-welcomes-european-commission-approval-of-dolutegravir-paediatric-type-ii-variation-and-extension-applications.aspx>, consultado el 1 de julio del 2017).
47. Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1-Infected Infants, Children, and Adolescents. Bethesda (MD): Clinicaltrials.gov, United States National Institutes of Health; 2017 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302847?term=P1093&rank=2>).
48. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:490-6.
49. Open-label study of dolutegravir or efavirenz for human immunodeficiency virus (HIV)-tuberculosis (TB) co-infection. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2017 (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02178592>, consultado el 1 de julio del 2017).

50. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant HIV mothers and their neonates: a pilot study (DOLPHIN1). Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2017 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02245022>, consultado el 1 de julio del 2017).
51. Pain JB, Lê MP, Caseris M, Amiel C, Lassel L, Charpentier C et al. Pharmacokinetics of dolutegravir in a premature neonate after HIV treatment intensification during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3660-2.
52. Pinnetti C, Tintoni M, Ammassari A, Tamburrini E, Bernardi S, Liuzzi G et al. Successful prevention of HIV mother-to-child transmission with dolutegravir-based combination antiretroviral therapy in a vertically infected pregnant woman with multiclass highly drug-resistant HIV-1. *AIDS.* 2015;29:2534-7.
53. Mulligan N, Best BM, Capparelli E, Stek A, Barr E, Smith E et al. Dolutegravir pharmacokinetics in HIV-infected pregnant and postpartum women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2016, del 22 al 25 de febrero del 2016. Boston, MA, USA (Afi che resumen 438; http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2016/438_0.pdf (resumen); <http://www.croiwebcasts.org/console/player/29497>, consultado el 1 de julio del 2017 (transmisión en la web).
54. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989–31 July 2015. Wilmington (NC): Registry Coordinating Center; 2015 (<http://www.apregistry.com>, consultado el 1 de julio del 2017).
55. Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, Babiker AG, Carey D, Darbyshire JH et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet.* 2006;368:287-98.
56. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2003;349:2304-15.
57. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;358:2095-106.
58. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201:318-30.
59. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med.* 2010;170:1228-38.

60. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr WM, Reiss P, Phillips A, Kirk O et al. Association between cardiovascular disease and contemporarily used protease inhibitors. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle, WA, EE.UU. (Resumen 128LB; <http://www.croiconference.org/sessions/association-between-cardiovascular-disease-contemporarily-used-protease-inhibitors>, consultado el 1 de julio del 2017).
61. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011.
62. IATT, UNICEF, WHO. Fact sheet on lopinavir and ritonavir (Lpv/R) oral pellets. IATT fact sheet. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/iatt-factsheet-lopinavir-ritonavir/en> , consultado el 1 de julio del 2017).
63. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis*. 2014;58:413–22.
64. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T et al. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med*. 2016;375:1726-37.
65. Three new agreements announced with the potential to expand access to innovative HIV treatment in low- and middle-income countries. Ginebra: ONUSIDA; 2015 (http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2015/november/20151130_PR_CHAI_UNITAID, consultado el 1 de julio del 2017).
66. Ripin D and Prabhu VR. A cost-savings analysis of a candidate universal antiretroviral regimen. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Jul;12(4):403-407.
67. Global Price Reporting Mechanism [base de datos en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd>, consultado el 1 de julio del 2017).
68. Phillips AN, Cambiano V, Jordan M, Nakagawa F, Vitoria M, Doherty M et al. Cost-effectiveness of policy options when pretreatment INNRT drug resistance is high. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, el 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle, WA, EE.UU. (Resumen 112; <http://www.croiconference.org/sessions/cost-effectiveness-policy-options-when-pretreatment-nnrti-drug-resistance-high>, consultado el 1 de julio del 2017).
69. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, Phase 3b study. *Lancet HIV*. 2016;2:e127-36.
70. Phillips AN, Cambiano V, Miners A, Revill P, Pillay D, Lundgren JD et al. Effectiveness and cost-effectiveness of potential responses to future high levels of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral drug-naive populations beginning treatment: modelling study and economic analysis. *Lancet HIV*. 2014;1:e85-93.

71. Rowley CF, MacLeod IJ, Maruapula D, Lekoko B, Gaseitsiwe S, Mine M et al. Sharp increase in rates of HIV transmitted drug resistance at antenatal clinics in Botswana demonstrates the need for routine surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1361-6.
72. [Report of research project of network isolation and characterization of HIV. Analysis of transmitted HIV-1 resistance to antiretroviral therapy in treatment-naive patients in Brazil.] Brasilia: Health Surveillance Secretariat, Department of STD/AIDS and Viral Hepatitis, Ministry of Health; 2014.
73. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. Octava edición. Ciudad de México: CENSIDA/Secretaría de Salud; 2016 (https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/179552/G_ARV2016_1.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).
74. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Rockville (MD): AIDSinfo, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.; 2016 (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/6/drug-resistance-testing>, consultado el 1 de julio del 2017).
75. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, Brun-Vézinet F, Clotet B, Hammer SM et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis.* 2008;47:266-85.
76. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2016;316:191-210.
77. European AIDS Clinical Society. Clinical guidelines. Versión 8.2, enero del 2017. Bruselas: European AIDS Clinical Society; 2017 (http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf, consultado el 1 de julio del 2017) [se puede consultar en español la versión 8.1 de octubre del 2016 en <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-8.1-spanish.pdf>].
78. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ et al. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1316-23.
79. Luz PM, Girouard MP, Grinsztejn B, Freedberg KA, Veloso VG, Losina E et al. Survival benefits of antiretroviral therapy in Brazil: a model-based analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20623.
80. Duarte HA, Babigumira J, Stauffer D, Shafer R, Beck I, Garrison L et al. Cost-effectiveness analysis of pre-ART HIV drug resistance testing in Kenya. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle, WA, EE.UU. (Resumen 494; <http://www.croiconference.org/sessions/cost-effectiveness-analysis-pre-art-hiv-drug-resistance-testing-kenya>, consultado el 1 de julio del 2017).
81. Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antivir Ther.* 2008;13(Suppl. 2):25-36.
82. HIV drug resistance surveillance guidance: 2015 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hiv-drug-resistance-2015-update/en>, consultado el 1 de julio del 2017).

83. Transition to new antiretroviral drugs in HIV programmes: clinical and programmatic considerations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.
84. Consolidated guidelines on person-centred HIV patient monitoring and case surveillance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/person-centred-hiv-monitoring-guidelines/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
85. Public health actions to prevent HIVDR and respond to suboptimal performance of quality-of-care indicators. Web Annex 3. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en/>, consultado el 1 de julio del 2017).
86. WHO global strategy on people-centred and integrated health services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/global-strategy/en/>, consultado el 1 de julio del 2017).
87. Towards a gender-transformative HIV response. Ginebra: ONUSIDA; 2014 (<https://gcwa.unaids.org/news/un aids-gender-assessment-tool-towards-gender-transformative-hiv-response>, consultado el 1 de julio del 2017).
88. Guiding principles on ethical issues in HIV surveillance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/2013package/module2/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
89. The human rights costing tool (HRCT): a tool to cost programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice. Ginebra: ONUSIDA; 2012 (http://www.unaids.org/en/media/un aids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012, consultado el 1 de julio del 2017).
90. Innov8 approach for reviewing national health programmes [sitio web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/life-course/partners/innov8/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
91. Health Equity Assessment Toolkit (HEAT) [base de datos en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (http://www.who.int/gho/health_equity/assessment_toolkit/en, consultado el 1 de julio del 2017).
92. Surveillance of HIV drug resistance in adults initiating antiretroviral therapy (pretreatment HIV drug resistance). Concept note. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/pretreatment_drugresistance/en, consultado el 1 de julio del 2017).
93. HIV drug resistance surveillance concept notes [sitio web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
94. Surveillance of HIV drug resistance in children newly diagnosed with HIV by early infant diagnosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).

Capítulo 4

1. HIV drug resistance surveillance guidance: 2015 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hiv-drug-resistance-2015-update/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
2. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART. Concept note. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/acquired_drugresistance/en, consultado el 1 de julio del 2017).
3. Consolidated guidelines on person-centred HIV patient monitoring and case surveillance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/person-centred-hiv-monitoring-guidelines/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
4. Global Action Plan on HIV drug resistance, 2017-2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
5. Public health actions to prevent HIVDR and respond to suboptimal performance of quality-of-care indicators. Web Annex 3. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en/>, consultado el 1 de julio del 2017).

Capítulo 5

1. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, consultado el 1 de julio del 2017).

[Esta segunda edición no está disponible en español, pero se puede consultar la primera edición del 2013 en español en <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>]



Para más información, contactar:

Organización Mundial de la Salud
Departamento de VIH/SIDA
20, avenue Appia
1211 Ginebra 27
Suiza

Correo electrónico: hiv-aids@who.int
www.who.int/hiv

ISBN 9-789275-320594

