



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

DIRECTRICES



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
2016



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

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
2016

En estas directrices se presenta el contenido publicado anteriormente en los siguientes dos documentos:

Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV: Early Release, publicado en septiembre del 2015

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: what's new, sinopsis de política publicada en noviembre del 2015 y difundida en diciembre del 2015

Versión oficial en español de la obra original en inglés

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed.

© World Health Organization 2016

ISBN: 978-92-4-154968-4

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. 2.a edición

ISBN: 978-92-75-32051-8

© Organización Panamericana de la Salud 2018

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 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. 2.a ed.* Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. 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.

PREFACIO

Con esta actualización de las directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda por primera vez que se proporcione tratamiento antirretroviral (TAR) a todas las personas con infección por el VIH. Esto constituirá otro paso adelante para lograr el acceso universal al tratamiento y la atención de la infección por el VIH, y para que el sida deje de ser una amenaza para la salud pública. En estas directrices también se dan recomendaciones relativas a la prestación de servicios sobre la manera en que se puede ampliar la cobertura del tratamiento de la infección por el VIH para llegar a los 37 millones de personas que han contraído la infección. Las principales recomendaciones pretenden mejorar la calidad del tratamiento de la infección por el VIH y nos acercan a los ideales de la cobertura universal de salud de servicios integrados, enfoques de atención de salud centrados en la comunidad e impulsados por la comunidad, y responsabilidad compartida para la ejecución eficaz de los programas.

Con esta recomendación de “tratar a todos”, la OMS elimina todas las limitaciones en cuanto a los criterios que deben cumplir las personas con infección por el VIH para recibir el TAR: ahora todos los grupos etarios y poblacionales, incluidos los niños y las embarazadas, satisfacen las condiciones para recibir tratamiento. El mismo comprimido con una combinación de fármacos, administrado una vez al día, se recomienda ahora para todos los adultos con infección por el VIH, incluidos los que tienen concomitantemente tuberculosis, hepatitis o alguna otra coinfección. Estas directrices son ambiciosas en cuanto a su impacto previsto, aunque se ha simplificado su enfoque, y están firmemente arraigadas en la evidencia. Aprovechan los resultados recientes de ensayos clínicos que confirman que el uso temprano del TAR mantiene vivas a las personas con infección por el VIH y hace que estén más saludables, y reduce el riesgo de transmisión del virus a sus parejas sexuales y a las personas con las que comparten drogas inyectables. El tratamiento más temprano tiene la ventaja adicional de simplificar las exigencias operativas que afrontan los programas.

Las recomendaciones adicionales de las directrices pretenden ayudar a los programas a brindar servicios más cerca de donde viven las personas; acelerar la notificación de los resultados de las pruebas; integrar más estrechamente el tratamiento de la infección por el VIH con los servicios de atención prenatal, atención de la tuberculosis, la drogodependencia y otros servicios; y usar una gama más amplia de trabajadores de salud para administrar el tratamiento y brindar atención de seguimiento.

Si queremos lograr la cobertura universal de salud, necesitamos asegurarnos de que el TAR y los servicios más amplios de atención en relación con la infección por el VIH lleguen a quienes más los necesitan y sean sostenibles a largo plazo. Algunos de los elementos clave para proporcionar una respuesta eficaz son la integración de los servicios esenciales relacionados con la infección por el VIH en el conjunto nacional de prestaciones de salud, la promoción de alianzas innovadoras entre el sector público y el privado para aumentar el acceso a los fármacos antirretrovirales, y el fortalecimiento de los sistemas de salud y los sistemas comunitarios para prestar servicios integrales y de calidad.

Los países han solicitado a la OMS que proporcione orientación oportuna y práctica, que vaya a la par de la evidencia científica más reciente y permita la prestación equitativa y sostenible de servicios a todos los grupos poblacionales en todos los países. Creo que estas históricas directrices contribuyen enormemente a atender dicha solicitud.

Las nuevas directrices apoyan las intervenciones basadas en la evidencia que pueden mejorar la eficiencia y la efectividad, de modo que se pueda lograr más con los recursos disponibles. Al mismo tiempo, su puesta en práctica requerirá mayor inversión de los países y responsabilidad compartida, y su aplicación plena tendrá una repercusión sin precedentes en la prevención de las nuevas infecciones y la reducción del número de personas que fallezcan por causas relacionadas con la infección por el VIH en los próximos años. El número de personas que cumple los criterios para recibir el TAR aumenta de 28 millones a los 37 millones de personas con infección por el VIH que hay actualmente en todo el mundo.

La ampliación del acceso al tratamiento constituye el punto central de las nuevas metas de tratamiento para el año 2020 a fin de acabar con la epidemia de sida como amenaza para la salud pública para el 2030. El propósito de las denominadas metas 90-90-90 es que 90% de las personas con infección por el VIH conozcan su estado frente al VIH, 90% de las personas que conocen su estado frente al VIH reciban TAR, y 90% de las personas que reciben TAR presenten supresión de la carga viral.

Estoy convencida de que la respuesta a la infección por el VIH seguirá en el futuro el modelo del pasado reciente, es decir, una disposición constante a aprovechar los éxitos del pasado y estar a la altura de los nuevos retos.

Esto puede promover el impulso necesario para que la epidemia de la infección por el VIH entre en un declive irreversible. Aliento encarecidamente tanto a los países como a sus asociados en el desarrollo a que aprovechen esta oportunidad sin precedentes.



A handwritten signature in black ink that reads "M. Chan". The signature is fluid and cursive.

Dra. Margaret Chan

Directora General

Organización Mundial de la Salud

ÍNDICE

| | |
|--|------|
| PREFACIO | vii |
| ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS | x |
| DEFINICIÓN DE LOS TÉRMINOS PRINCIPALES | xiii |
| AGRADECIMIENTOS | xvii |
| RESUMEN | xxii |
| RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES | xxv |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 Contexto | 1 |
| 1.2 Objetivos | 3 |
| 1.3 Público destinatario | 3 |
| 1.4 Principios rectores | 3 |
| 1.5 Métodos de formulación de las directrices | 4 |
| 1.6 Organización de las directrices | 12 |
| 2. DIRECTRICES CLÍNICAS: DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH | 17 |
| 2.1 Introducción | 18 |
| 2.2 Repetición de las pruebas antes de la inclusión en el proceso de atención | 19 |
| 2.3 Servicios previos y posteriores a las pruebas | 21 |
| 2.4 Principios y enfoques para la prestación de servicios | 25 |
| 2.5 Diagnóstico de la infección por el VIH en lactantes y niños | 29 |
| 2.6 Otros grupos prioritarios de la población | 45 |
| 2.7 Pruebas diagnósticas | 48 |
| 3. DIRECTRICES CLÍNICAS: MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH | 55 |
| 3.1 Profilaxis oral previa a la exposición para prevenir la infección por el VIH | 56 |
| 3.2 Profilaxis posterior a la exposición | 66 |
| 3.3 Prevención combinada de la infección por el VIH | 68 |
| 4. DIRECTRICES CLÍNICAS: TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL | 77 |
| 4.1 Preparación de las personas seropositivas frente al VIH para el TAR | 78 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 4.2 | ¿Qué se puede esperar en los primeros meses del TAR? | 80 |
| 4.3 | ¿Cuándo se debe iniciar el TAR? | 80 |
| 4.4 | ¿Con cuál esquema de TAR se debe comenzar? TAR de primera línea | 106 |
| 4.5 | Seguimiento de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso terapéutico | 136 |
| 4.6 | Farmacovigilancia de los ARV y sustituciones por toxicidad | 147 |
| 4.7 | Principales interacciones farmacológicas de los ARV | 158 |
| 4.8 | ¿Por cuál esquema se debe cambiar el TAR de primera línea? (TAR de segunda y de tercera línea) | 163 |
| 5. | DIRECTRICES CLÍNICAS: ABORDAJE DE LAS COINFECCIONES Y OTRAS COMORBILIDADES FRECUENTES | 217 |
| 5.1 | Introducción | 218 |
| 5.2 | Prevención, detección y tratamiento de las coinfecciones frecuentes | 218 |
| 5.3 | Prevención, detección y tratamiento de otras comorbilidades y atención crónica de las personas con infección por el VIH | 242 |
| 6. | PRESTACIÓN DE SERVICIOS | 267 |
| 6.1 | Introducción | 268 |
| 6.2 | Atención diferenciada | 269 |
| 6.3 | Modelos de suministro de ARV en la comunidad | 272 |
| 6.4 | Vinculación de las pruebas de detección del VIH al registro en la atención | 274 |
| 6.5 | Retención en la atención | 282 |
| 6.6 | Adhesión | 286 |
| 6.7 | Frecuencia en que se realizan las consultas y se recoge la medicación | 291 |
| 6.8 | Delegación de funciones y tareas compartidas | 294 |
| 6.9 | Descentralización | 299 |
| 6.10 | Integración y vinculación de los servicios | 300 |
| 6.11 | Prestación de servicios relacionados con la infección por el VIH a adolescentes | 307 |
| 6.12 | Mejora de la calidad de los servicios relacionados con la infección por el VIH | 313 |
| 6.13 | Gestión de los sistemas de compra y suministro de productos de salud relacionados con el VIH | 317 |
| 6.14 | Servicios de laboratorio y de diagnóstico | 329 |
| 7. | SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN | 349 |
| 7.1 | Introducción | 350 |
| 7.2 | Selección de los indicadores | 352 |
| 7.3 | Recolección y desglose de los datos | 356 |
| 7.4 | Examen y fortalecimiento de los sistemas de seguimiento y evaluación | 357 |
| 7.5 | Evaluación del impacto y del desempeño de los programas | 361 |
| 7.6 | Otros aspectos fundamentales del seguimiento | 361 |

| | |
|---|------------|
| 8. PUBLICACIÓN, DIFUSIÓN Y EVALUACIÓN | 367 |
| 8.1 Planificación | 368 |
| 8.2 Difusión e implementación | 368 |
| 8.3 Instrumentos útiles para la planificación | 370 |
| 8.4 Evaluación | 371 |

ANEXOS

| | |
|---|--|
| Anexo 1: Declaración de intereses, grupo de formulación de las directrices clínicas, junio del 2015 | |
| Anexo 2: Declaración de intereses, grupo de formulación de las directrices operativas, junio del 2015 | |
| Anexo 3: Declaración de intereses, participantes externos en las revisiones sistemáticas | |
| Anexo 4: Declaración de intereses, grupo básico | |
| Anexo 5: Declaración de intereses, grupo de revisión externa | |
| Anexo 6: Estrategia de realización de pruebas para el diagnóstico de la infección por el VIH en entornos de prevalencia alta | |
| Anexo 7: Estrategia de realización de pruebas para el diagnóstico de la infección por el VIH en entornos de prevalencia baja | |
| Anexo 8: Estrategia de realización de pruebas para el diagnóstico temprano en lactantes | |
| Anexo 9: Lista de verificación para evaluar el grado de preparación en el avance hacia el TAR de las mujeres embarazadas y lactantes | |
| Anexo 10: Estadificación clínica de la OMS de la infección por el VIH en adultos, adolescentes y niños | |
| Anexo 11: Posología de los ARV recomendados | |
| 11a Posología de los ARV en adultos y adolescentes | |
| 11b Posología simplificada de la profilaxis en lactantes | |
| 11c Posología de las formulaciones de ARV en lactantes y niños según el peso corporal | |
| Anexo 12: Estrategia de análisis de la carga viral | |
| Anexo 13: Principales interacciones farmacológicas de los ARV | |
| Anexo 14: Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las personas con infección por el VIH y sospecha de tuberculosis (atención ambulatoria) | |
| Anexo 15: Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las personas con infección por el VIH y sospecha de tuberculosis (pacientes gravemente enfermos) | |
| Anexo 16: Lista de verificación para la evaluación periódica del control de la infección tuberculosa en los establecimientos de salud | |
| Anexo 17: Listas de verificación para la toma de decisiones y la implementación | |
| Anexo 18: Modelos y estudios de casos de países relativos a la aplicación progresiva de las políticas | |

ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

| | |
|--------|--|
| /r | ritonavir en dosis bajas |
| 3TC | lamivudina |
| AAD | antiviral (fármaco) de acción directa |
| ABC | abacavir |
| Ac/Ag | anticuerpo/antígeno |
| AgCr | antígeno criptocócico |
| AL | aglutinación en látex |
| ALT | alanina-transaminasa |
| ARV | antirretroviral (fármaco) |
| ATV | atazanavir |
| AUC | área bajo la curva (concentración plasmática y tiempo) |
| AZT | zidovudina |
| CDC | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos |
| CFDF | combinación de fármacos en dosis fijas |
| CTX | cotrimoxazol |
| d4T | estavudina |
| DRV | darunavir |
| DTG | dolutegravir |
| ECV | enfermedad cardiovascular |
| EFV | efavirenz |
| EIA | enzimoinmunoanálisis |
| ELISA | enzimoinmunoanálisis de adsorción |
| ENT | enfermedad no transmisible |
| ETV | etravirina |
| FDA | Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos |
| FGe | filtración glomerular estimada |
| FL-LAM | flujo lateral de LAM en orina (prueba de diagnóstico de la tuberculosis) |
| FTC | emtricitabina |
| GC | garantía de la calidad |
| GRADE | Clasificación de las recomendaciones según su evaluación, elaboración y valoración de las recomendaciones (por su sigla en inglés de "Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation") |
| GSS | gota de sangre seca |

| | |
|----------------|---|
| HBeAg | antígeno e del virus de la hepatitis B |
| HBsAg | antígeno de superficie del virus de la hepatitis B |
| HLA | antígeno leucocítico humano (complejo principal de histocompatibilidad) |
| IATT | Grupo de Tareas Interinstitucional (por su sigla en inglés) |
| IBG | infección bacteriana grave |
| IC | intervalo de confianza |
| II | inhibidor de la integrasa |
| IMC | índice de masa corporal |
| INNRT | inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa |
| INRT | inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa |
| IP | inhibidor de la proteasa |
| ITS | infección de transmisión sexual |
| LAM | lipoarabinomanano |
| LPV | lopinavir |
| MC | mejora de la calidad |
| MEGAS | medición del gasto en sida |
| mhGAP | Programa Mundial de Acción en Salud Mental de la OMS |
| NVP | nevirapina |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| ONUSIDA | Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida |
| PAAN | pruebas de amplificación de ácidos nucleicos |
| PCR | reacción en cadena de la polimerasa (por su sigla en inglés) |
| PDR | prueba diagnóstica rápida |
| PEN | conjunto de intervenciones esenciales contra las enfermedades no transmisibles (por su sigla en inglés) |
| PEP | profilaxis posterior a la exposición |
| PICO | población, intervención, comparación y resultados (por su sigla en inglés) |
| PrEP | profilaxis previa a la exposición |
| PTMI | prevención de la transmisión maternoinfantil |
| RAL | raltegravir |
| RT | retrotranscriptasa |
| RTV | ritonavir |
| sida | síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| SIRI | síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria |
| SMS | servicio de mensajes cortos |
| SNC | sistema nervioso central |
| SSR | salud sexual y reproductiva |
| TAF | fumarato de alafenamida de tenofovir |

| | |
|--------|--|
| TAR | tratamiento antirretroviral |
| TB-MDR | tuberculosis multirresistente |
| TB-XDR | tuberculosis extremadamente resistente |
| TDF | fumarato de disoproxilo de tenofovir |
| TPI | tratamiento preventivo con isoniazida |
| TSO | tratamiento sustitutivo de opioides |
| UNODC | Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito |
| VHB | virus de la hepatitis B |
| VHC | virus de la hepatitis C |
| VHS | virus del herpes simple |
| VIH | virus de la inmunodeficiencia humana |
| VPH | virus del papiloma humano |

Fármacos antirretrovirales

| | |
|-------|--------------------------------------|
| 3TC | lamivudina |
| ABC | abacavir |
| ATV | atazanavir |
| AZT | zidovudina |
| COBI | cobicistat |
| d4T | estavudina |
| ddI | didanosina |
| DRV | darunavir |
| DTG | dolutegravir |
| EFV | efavirenz |
| ETV | etravirina |
| EVG | elvitegravir |
| FPV | fosamprenavir |
| FTC | emtricitabina |
| IDV | indinavir |
| LPV/r | lopinavir/ritonavir |
| NVP | nevirapina |
| RAL | raltegravir |
| RIL | rilpivirina |
| RTV | ritonavir |
| SQV | saquinavir |
| TAF | fumarato de alafenamida de tenofovir |
| TDF | fumarato de disoproxilo de tenofovir |

DEFINICIÓN DE LOS TÉRMINOS PRINCIPALES

Generales

VIH: Hace referencia al virus de la inmunodeficiencia humana. Existen dos tipos: **VIH-1** y **VIH-2**.

El **VIH-1** es el causante de la gran mayoría de las infecciones por el VIH a nivel mundial.

Infección aguda: Período que transcurre entre el momento en que una persona contrae la infección por el VIH y el momento en que se detectan anticuerpos contra el VIH mediante una prueba serológica.

Grupos etarios y poblacionales

En las presentes directrices se utilizan las siguientes definiciones de adulto, adolescente, niño y lactante con el propósito de aplicar las recomendaciones para grupos etarios específicos. No obstante, es sabido que los países pueden tener otras definiciones según las leyes nacionales:

- **Adulto:** persona de más de 19 años.
- **Adolescente:** persona de 10 a 19 años.
- **Niño:** persona de 1 año a menos de 10 años.
- **Lactante:** menor de 1 año.

Grupos de población clave: Aquellos que tienen un riesgo alto y una carga desproporcionada de infección por el VIH en todos los contextos epidémicos. Con frecuencia se enfrentan a problemas legales y sociales que aumentan su vulnerabilidad al VIH, incluidos los obstáculos para acceder a la prevención y al tratamiento de la infección por el VIH, así como a otros servicios de salud y sociales. Los grupos de población clave están formados por: 1) hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, 2) personas que consumen drogas inyectables, 3) personas recluidas en prisión y otros entornos cerrados, 4) trabajadores sexuales y 5) personas transgénero.

Parejas serodiscordantes: Aquellas en las que un miembro es seropositivo y el otro seronegativo frente al VIH. Se denomina pareja a dos personas que mantienen relaciones sexuales regularmente; el término "pareja" se aplica también a cada una de estas dos personas. La forma en que las personas definen sus relaciones varía en función del contexto cultural y social.

Grupos vulnerables: Grupos de personas vulnerables a la infección por el VIH en determinadas situaciones o contextos, como los adolescentes (en especial las adolescentes en el África subsahariana), los huérfanos, las personas con discapacidad o los trabajadores migrantes o móviles. También pueden enfrentarse a obstáculos sociales y legales para obtener acceso a la prevención y al tratamiento de la infección por el VIH. Estos grupos no se ven afectados por el VIH uniformemente en todos los países y epidemias, y pueden incluir grupos de población clave. Basándose en el contexto epidemiológico y social, cada país debe definir los grupos concretos que son vulnerables y fundamentales en la epidemia local y la respuesta a ella.

Riesgo significativo de contraer la infección por el VIH: Se define provisionalmente como una incidencia de infección por el VIH superior a 3 por 100 personas-año en ausencia de profilaxis previa a la exposición (PrEP). El riesgo individual varía dentro de cada grupo; el riesgo significativo depende del comportamiento individual y de las características de las parejas sexuales. En la

mayor parte de los países hay personas con un riesgo significativo de tener la infección por el VIH, incluidas algunas (no todas) que pertenecen a grupos de población clave y grupos vulnerables, y otras que no pertenecen a dichos grupos.

Tratamiento antirretroviral

Fármacos antirretrovirales (ARV): Son los que se utilizan para tratar la infección por el VIH.

Tratamiento antirretroviral (TAR): Consiste en el uso de una combinación de tres ARV o más para tratar la infección por el VIH. El TAR es un tratamiento de por vida. Los términos "TAR combinado" y "TAR de gran actividad" son sinónimos.

Uso de ARV para la prevención de la infección por el VIH: Se refiere a los beneficios de la prevención de la infección por el VIH mediante ARV, e incluye el uso de ARV para prevenir la transmisión materno-infantil (PTMI) del VIH, reducir la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes y prevenir la infección por el VIH cuando una persona resulta expuesta (profilaxis posterior a la exposición [PEP] y PrEP).

Supresión del virus: Se refiere a una carga viral por debajo del umbral de detección al emplear pruebas virológicas.

Fracaso virológico: Incapacidad de lograr o mantener la supresión del virus por debajo de un umbral determinado. El fracaso virológico se define como una carga viral >1000 copias/ml persistentemente detectable (dos mediciones consecutivas con un intervalo de 3 meses y con apoyo a la adhesión al tratamiento entre ambas determinaciones) tras un mínimo de 6 meses de TAR.

Acceso universal al TAR: Se define a grandes rasgos como un nivel alto de cobertura del tratamiento (80% o más de la población que cumple los criterios para recibir tratamiento), que es accesible y asequible. No implica necesariamente que la cobertura sea de 100%.

Prevención de la transmisión materno-infantil del VIH: Uso de ARV para prevenir la transmisión del VIH de la madre al hijo durante el embarazo y la lactancia materna. En directrices anteriores de la OMS se han utilizado los términos "opciones A, B y B+" para referirse a diferentes estrategias para prevenir la transmisión materno-infantil del VIH.

Pruebas de detección del VIH y prevención de la infección por el VIH

Prevención combinada: Combinación de enfoques comportamentales, biomédicos y estructurales para prevenir la infección por el VIH; su objetivo consiste en lograr el máximo impacto en la reducción de la transmisión y adquisición de la infección.

Diagnóstico temprano de los lactantes: Determinación del estado de los lactantes frente al VIH después de la posible exposición al virus durante el embarazo, el parto y, después del parto, por medio de la lactancia materna.

Realización de pruebas en el punto de atención: Se lleva a cabo en el lugar donde se presta atención o en su proximidad. En general, los resultados de las pruebas suelen remitirse rápidamente para que sea posible tomar decisiones clínicas de forma oportuna y costo-eficaz.

Profilaxis posterior a la exposición (PEP) al VIH: Uso de ARV por personas que no presentan la infección por el VIH pero que pueden haber estado expuestas al virus, con el fin de impedir la infección por el VIH.

Profilaxis oral previa a la exposición (PrEP): Uso de ARV por personas que no presentan la infección por el VIH, con el fin de impedir que contraigan la infección.

Prueba diagnóstica rápida: Prueba diagnóstica inmunocromatográfica o de inmunofiltración *in vitro* para detectar anticuerpos contra el VIH-1 y el VIH-2 o el antígeno p24 del VIH.

Personal de salud

Agentes comunitarios de salud: Personas que han recibido capacitación normalizada y aprobada por el país, al margen de los programas de estudios de enfermería, partería o medicina.

Prestador de atención de salud no profesional: Toda persona que lleva a cabo funciones relacionadas con la prestación de atención de salud y que ha sido capacitada para prestar servicios específicos, pero no ha recibido un certificado oficial profesional o paraprofesional ni un título de formación superior.

Personal de partería: Personal de salud que ha concluido con éxito un programa de formación en partería reconocido en el país donde se desarrolle dicho programa. Este término abarca a las parteras matriculadas, las parteras de la comunidad y las enfermeras parteras.

Clínicos no médicos: Profesionales de salud capaces de realizar muchas de las funciones diagnósticas y clínicas del médico, pero que no tienen estudios de medicina. Este tipo de personal de salud recibe diferentes nombres según el país, y son un cuadro de profesionales importante para la atención y el tratamiento de la infección por el VIH en algunos países.

Personal de enfermería: Personas con autorización para practicar como tales o con capacitación en las técnicas y habilidades de enfermería básicas. En esta categoría se encuentran los enfermeros profesionales, especialistas en enfermería clínica, enfermeros titulados, enfermeros auxiliares, enfermeros dentales y de atención primaria.

Delegación de funciones y tareas compartidas: Redistribución racional de tareas entre equipos de profesionales de salud con capacitación más prolongada y otros equipos con capacitación más breve, como los prestadores de atención de salud no profesionales.

Prestación de servicios

Adhesión: Grado en que el comportamiento de una persona —tomar la medicación, seguir un esquema alimentario o cambiar el estilo de vida— concuerda con las recomendaciones de un profesional de salud aceptadas.

Proceso continuo de atención de la infección por el VIH: Conjunto integral de servicios de detección del VIH, prevención, tratamiento y atención de la infección por el VIH que se prestan a personas en riesgo de contraer la infección por el virus, así como a personas con infección por el VIH y a sus familias. Son ejemplos de estos servicios la prevención combinada de la infección por el VIH, incluida la PrEP; la realización de pruebas de detección del VIH y la vinculación a la atención de salud; el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones oportunistas y de otras enfermedades concomitantes; el inicio, mantenimiento y seguimiento del TAR; el cambio al TAR de segunda y tercera líneas; y la atención paliativa.

Dispensación del TAR: Implica dispensar medicación, entre las visitas habituales al consultorio, a personas que ya reciben TAR, así como evaluar cualquier nuevo signo o síntoma, hacer el seguimiento de la adhesión y apoyarla.

Distribución del TAR: Proceso de transporte físico del TAR de un lugar a otro. Cabe distinguir los siguientes conceptos:

- distribución del mayorista: distribución de una gran cantidad de ARV a largas distancias;
- distribución o reabastecimiento en los consultorios: selección, envasado y entrega, a usuarios o cuidadores específicos, de fármacos ARV conocidos por los usuarios y que han demostrado ser la opción adecuada de esquema de tratamiento según los medios disponibles; y
- distribución en la comunidad: distribución de cantidades limitadas de ARV, en una zona geográfica limitada, a personas específicas que ya reciben TAR.

Servicios de salud integrados: Servicios de salud que se gestionan y brindan de tal modo que se garantiza que las personas reciben un conjunto integral de servicios de promoción de la salud, prevención, diagnóstico, tratamiento, atención integral de las enfermedades, rehabilitación y cuidados paliativos, en los diferentes niveles y lugares de atención del sistema de salud y según sus necesidades, durante toda la vida.

Vinculación: Proceso de medidas y actividades que apoya a las personas a las que se hacen pruebas de detección del VIH y a las personas con diagnóstico de infección por el VIH para que participen en los servicios de prevención, tratamiento y atención adecuados según su estado frente al VIH. En lo que respecta a las personas con infección por el VIH, se refiere al período que comienza con el diagnóstico de la infección y concluye con el inicio de la atención o el tratamiento.

Retención: Significa que las personas con infección por el VIH que reciben atención relacionada con el VIH acuden sistemáticamente a estos servicios según sea necesario. Esto excluye a las personas fallecidas o perdidas durante el seguimiento.

Servicios de salud centrados en las personas: Implican un enfoque asistencial que adopta conscientemente las perspectivas de las personas, las familias y las comunidades, y que las considera como participantes y también como beneficiarias de sistemas de salud fiables que responden a sus necesidades y preferencias de manera humana y holística. La atención centrada en las personas requiere que las personas cuenten con la educación y el apoyo necesarios para tomar decisiones y participar en su propia atención. Se organiza en torno a las necesidades y expectativas en materia de salud que tenga cada persona, más que en las enfermedades.

Enfoque de salud pública: Aquel que atiende las necesidades o el estado de salud colectivo de una población en lugar de centrarse principalmente en las personas que la componen. Este enfoque pretende lograr el acceso más amplio posible a servicios y medicamentos de alta calidad en la población, basándose en métodos simplificados y estandarizados, y lograr el equilibrio entre la aplicación de las prácticas de referencia mejor comprobadas y lo que es factible a gran escala en los entornos con recursos limitados. En lo que respecta al tratamiento de la infección por el VIH, los elementos clave de un enfoque de salud pública son: el uso de listas de fármacos simplificados; la utilización a gran escala de combinaciones de fármacos en dosis fijas para el tratamiento de primera línea de los adultos, los adolescentes y los niños; la prestación de atención y dispensación de medicamentos sin costo para los usuarios en el punto de prestación de los servicios; la descentralización e integración de los servicios, incluida la delegación de funciones; y el uso de métodos simplificados para el seguimiento clínico.

AGRADECIMIENTOS

Participantes externos en los perfiles de evidencia

Boston Children's Hospital (Estados Unidos)

Equipo del Boston University Center for Global Health and Development (Estados Unidos)

Grupo CEPAC (Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications) y **Massachusetts General Hospital** (Estados Unidos)

Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud

Enhance Reviews Ltd

Global Evaluative Sciences

Universidad de California, San Francisco (Estados Unidos)

Global Network of People Living with HIV/AIDS [red mundial de personas con infección por el VIH/sida] (Países Bajos)

Grupo Português de Activistas sobre Tratamientos de VIH/SIDA

Centros provinciales de Guangdong para las enfermedades de la piel y el control de las ITS (China)

HIV Modelling Consortium

Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Estados Unidos)

Colaboración IeDEA Southern Africa, colaboraciones IeDEA Southern Africa, West Africa y COHERE

Inserm U897, ISPED Bordeaux (Francia)

International Community of Women Living with HIV/AIDS [comunidad internacional de mujeres con infección por el VIH/sida]

Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins) (Estados Unidos)

Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (Reino Unido)

Médicos sin Fronteras (Suiza)

Paediatric AIDS Treatment for Africa (Sudáfrica)

Pangaea Global AIDS

Queen Mary University of London (Reino Unido)

Royal Tropical Institute (Países Bajos)

Universidad de Birmingham (Reino Unido)

Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill (Proyecto UNC-China)

Universidad de Sheffield (Reino Unido)

La OMS quiere manifestar su agradecimiento a todos los investigadores principales que compartieron los resultados preliminares de los datos de ensayos y a los ministerios de salud por compartir las experiencias de los países con los grupos de formulación de las directrices clínicas y las directrices operativas.

Metodólogos de la clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones (GRADE)

Paul Garner (Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido)

Nandi Siegfried (epidemióloga clínica independiente, Sudáfrica)

David Sinclair (Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido)

Personal y consultores de la OMS

Coordinación general

Meg Doherty (Departamento de VIH) coordinó el proceso general de formulación de las directrices con **Rachel Beanland** (consultora, Departamento de VIH) bajo la dirección de **Andrew Ball** y **Gottfried Hirschall** (Departamento de VIH).

Sede de la OMS

Alice Armstrong (consultora, Departamento de VIH), **Annabel Baddeley** (Programa Mundial contra la Tuberculosis), **Rachel Baggaley** (Departamento de VIH), **Mazuwa Banda** (Departamento de VIH), **Silvia Bertagnolio** (Departamento de VIH), **Michel Beusenberg** (Departamento de VIH), **Boniface Dongmo Nguimfack** (Departamento de VIH), **Philippa Easterbrook** (Programa Mundial contra la Hepatitis), **Shaffiq Essajee** (Departamento de VIH), **Nathan Ford** (Departamento de VIH), **Haileyesus Getahun** (Programa Mundial contra la Tuberculosis), **Vincent Habiyambere** (Departamento de VIH), **Yohhei Hamada** (Programa Mundial contra la Tuberculosis), **Cheryl Johnson** (Departamento de VIH), **Florence Koehlin** (consultora, Departamento de VIH), **Daniel Low-Beer** (Departamento de VIH), **Alberto Matteelli** (Programa Mundial contra la Tuberculosis), **Eyerusalem Kebede Negussie** (Departamento de VIH), **Ioannis Hodges Mameletzis** (consultor, Departamento de VIH), **Martina Penazzato** (Departamento de VIH), **Joseph Perriens** (Departamento de VIH), **Françoise Renaud** (Departamento de VIH), **Michelle Rodolph** (consultora, Departamento de VIH), **Annette Verster** (Departamento de VIH), **Marco Vitoria** (Departamento de VIH) y **Stefan Wiktor** (Programa Mundial contra la Hepatitis).

Tarun Dua (Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias), **Jane Ferguson** (Departamento de Salud de la Madre, el Recién Nacido, el Niño y el Adolescente), **Mary Lyn Gaffield** (Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas), **Mercedes Pérez González** (Medicamentos y Productos Sanitarios Esenciales), **Ed Kelley** (Departamento de Prestación de Servicios y Seguridad), **Jeremy Lauer** (Departamento de Gobernanza y Financiación de los Sistemas de Salud), **Lori Newman** (Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas), **Nigel Rollins** (Departamento de Salud de la Madre, el Recién Nacido, el Niño y el Adolescente), **Anita Sands** (Medicamentos y Productos Sanitarios Esenciales), **Cherian Varghese** (Departamento de Enfermedades No Transmisibles, Discapacidad, Violencia y Prevención de Lesiones) y **Chandra Mouli Venkatraman** (Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas).

Valerie Amiel-Fourtas, **Jasmin Leuterio**, **Jane Ndanareh**, **Laurent Poulain** y **Hayet Souissi** (Departamento de VIH) brindaron apoyo administrativo. **Adriana De Putter** y **Jerome Peron** (Departamento de VIH) gestionaron el presupuesto y apoyaron los procesos de puesta en marcha. **Oyuntungalag Namjilsuren** y **Gundo Weiler** (Departamento de VIH) brindaron apoyo en materia de comunicación y desarrollo de productos.

También contribuyeron a la formulación de las directrices los siguientes consultores y pasantes: **Sara Beste, Debrah Boeras, Claire Boyles, Ayla Cash, Christopher Duncombe, Robert Grant, Cadi Irvine, Mami Kiritani, Jessica Markby, Elizabeth Marum, Attopon Ed Ngoksin, Divya Mallampati, Kevin O'Reilly, Nathan Shaffer, Oladipupo Shobowhale, Amitabh Suhtar, Greer Waldrop y Megan Wilson Jones.**

Oficinas regionales de la OMS y oficinas de la OMS en los países

Agnes Chetty (Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental), **Martin Donoghoe** (Oficina Regional de la OMS para Europa), **Irina Eramova** (Oficina Regional de la OMS para Europa), **Massimo Ghidinelli** (Oficina Regional de la OMS para las Américas), **Naoko Ishikawa** (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental), **Frank Lule** (Oficina Regional de la OMS para África), **Brian Pazvakavamba** (Oficina de la OMS en Kenya), **Razia Pendse** (Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental), **Giovanni Ravasi** (Oficina Regional de la OMS para las Américas) y **Bharat Rewari** (Oficina de la OMS en la India).

Grupo básico

Presidentes: Wafaa El Sadr (ICAP, Columbia University, Estados Unidos) y **Yogan Pillay** (Strategic Health Programs, National Department of Health, Pretoria [Sudáfrica]).

Elaine Abrams (ICAP, Columbia University, Estados Unidos), **Tsitsi Apollo** (Unidad para el Sida y la Tuberculosis del Ministerio de Salud y Bienestar Infantil, Zimbabwe), **Janet Bhila** (Y+ Young People Living with HIV, Zimbabwe), **Serge Eholié** (Treichville Hospital, Universidad de Abidjan, Côte d'Ivoire), **Paul Garner** (metodólogo: Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido), **Shannon Hader** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC] de los Estados Unidos), **Tim Hallett** (HIV Modelling Consortium, Imperial College of London, Reino Unido), **Anthony Harries** (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido, y asesor principal de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias), **Salim Karim** (Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa [CAPRISA], Sudáfrica), **Rebecca Matheson** (International Community of Women with HIV/AIDS, Kenya), **Fabio Mesquita** (Departamento de ITS, Sida y Hepatitis Viral, Ministerio de Salud, Brasil), **Julio Montaner** (British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS, Canadá), **Natalia Nizova** (Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control, Ministerio de Salud, Ucrania), **Douglas Shaffer** (Office of the Global AIDS Coordinator, Departamento de Estado, EUA), **Nandi Siegfried** (metodóloga: epidemióloga clínica independiente, Sudáfrica), **Kenly Sikwese** (African Community Advisory Board, Zambia), **Annette Sohn** (TREAT Asia, Tailandia) y **Stefano Vella** (Istituto Superiore di Sanità, Italia).

Grupo de formulación de las directrices clínicas

Presidentes: Elaine Abrams (ICAP, Columbia University, Estados Unidos) y **Serge Eholié** (Treichville Hospital, Universidad de Abidjan, Côte d'Ivoire).

Renaud Becquet (INSERM, Francia), **Pedro Cahn** (Fundación Huésped, Argentina), **Alexandra Calmy** (Hospital Universitario de Ginebra, Suiza), **Sergio Carmona** (National Health Laboratory Service [NHLS], Sudáfrica), **Mohamed Chakroun** (Hospital Universitario Fattouma Bourguiba, Túnez), **Nikoloz Chkhartishvili** (Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Sida e Inmunología Clínica, Georgia), **Martin Choo** (Asia Pacific Network of People Living with HIV/AIDS, Malasia), **David Cooper** (Kirby Institute, Australia), **Mark Cotton** (Stellenbosch

University, Sudáfrica), **Aleny Couto** (Ministerio de Salud, Mozambique), **Wondwossen Amogne Degu** (Facultad de Medicina, Addis Abeba, Etiopía), **Charles Flexner** (Johns Hopkins University School of Medicine, Estados Unidos), **Peter Fonjungo** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos), **Carlo Giaquinto** (Universidad de Padua, Italia), **Diane Havlir** (Universidad de California, San Francisco, Estados Unidos), **Charles Holmes** (Center for Infectious Disease Research in Zambia, Estados Unidos), **John Idoko** (National Agency for the Control of AIDS, Nigeria), **Andreas Jahn** (International Training and Education Center for Health [ITECH], Malawi), **Quarraisha Abdoool Karim** (Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa, Sudáfrica), **Nagalingeswaran Kumarasamy** (YRGCARE Medical Centre, India), **Karine Lacombe** (Hôpital Saint Antoine, París [Francia]), **Loyce Maturu** (Africaid, Zimbabwe), **Dorothy Mbori-Ngacha** (UNICEF, Sudáfrica), **Lynne Mofenson** (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Estados Unidos), **Angela Mushavi** (Ministerio de Salud y Bienestar Infantil, Zimbabwe), **Landon Myer** (University of Cape Town, Sudáfrica), **Angelina Namiba** (Positively UK, Reino Unido), **Shinichi Oka** (National Center for Global Health and Medicine, Tokio [Japón]), **Benjamin Ryan Phelps** (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional), **Andrew Prendergast** (Medical Research Council, Reino Unido), **Elliot Raizes** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos), **George Siberry** (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Estados Unidos), **Annette Sohn** (TREAT Asia, Tailandia), **Bukiki Sylvere** (International Treatment Preparedness Coalition West Africa, Côte d'Ivoire), **Denis Tindyebwa** (African Network for Care of Children Affected by HIV/AIDS, Uganda), **Francois Venter** (University of Witwatersrand, Sudáfrica), **Heather Watts** (Office of the Global AIDS Coordinator, Departamento de Estado, Estados Unidos), **Benjamin Young** (International Association of Providers of AIDS Care, EUA), **Oleg Yurin** (Federal AIDS Centre, Federación Rusa) y **Fujie Zhang** (National Center for STD/AIDS Prevention and Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, China).

Grupo de formulación de las directrices operativas

Presidentes: **Anthony Harries** (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido, y asesor principal de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias), y **Fabio Mesquita** (Ministerio de Salud, Brasil).

Tsitsi Apollo (Ministerio de Salud y Bienestar Infantil, Zimbabwe), **Helen Ayles** (ZAMBART Project, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido), **Ferenc Bagyinszky** (AIDS Action Europe, Alemania), **Joe Barker** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Kenya), **David Barr** (Fremont Center, Estados Unidos), **John Blandford** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos), **Tomas Cai** (AIDS Care China, China), **Karen Cohen** (University of Cape Town, Sudáfrica), **John Crowley** (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional), **François Dabis** (ISPED Bordeaux, Francia), **Carol El-Hayek** (Burnett Institute, Australia), **Ruby Fayorsey** (ICAP, Columbia University, Estados Unidos), **Robert Ferris** (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional), **Elvin Geng** (Universidad de California, San Francisco, Estados Unidos), **Lucy Ghati** (National Empowerment Network of People living with HIV/AIDS in Kenya [NEPHAK], Kenya), **Diane Gibb** (MRC Clinical Trials Unit, Reino Unido), **Eric Goemaere** (Médicos Sin Fronteras, Sudáfrica), **Hai Nguyen Huu** (Viet Nam Authority of HIV/AIDS, Viet Nam), **Christopher Hoffman** (John Hopkins University, Estados Unidos), **Ilesh Jani** (Instituto Nacional de Saúde, Mozambique), **Mehdi Karkouri** (Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Marruecos), **Bekezela B. Khabo** (Ministerio de Salud, Zimbabwe), **Daniella Mark** (Paediatric AIDS Treatment for Africa, Sudáfrica), **Gitau Mburu** (International HIV/AIDS Alliance, Reino Unido), **Irene Mukui** (Ministerio de

Salud, Kenya), **Jean Nachega** (Stellenbosch University, Sudáfrica), **Bora Ngauv** (National Centre for HIV/AIDS Dermatology and STD, Ministerio de Salud, Camboya), **Nataliya Nizova** (Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control, Ministerio de Salud, Ucrania), **Sabin Nsanzamana** (Ministerio de Salud, Rwanda), **Rosanna Peeling** (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido), **Trevor Peter** (Clinton Health Access Initiative, Botswana), **Yogan Pillay** (Departamento de Salud, Sudáfrica), **Asia Russell** (Health GAP, Uganda), **Kenly Sikwese** (African Community Advisory Board, Zambia), **Fritz van Griensven** (Thai Red Cross AIDS Research Center, Tailandia), **Brian van Wyk** (University of Western Cape, Sudáfrica), **Stefano Vella** (Istituto Superiore di Sanità, Italia), **Nicola Willis** (Zvandiri, Zimbabwe), **David Wilson** (Banco Mundial), **Gautam Yadav** (India HIV/AIDS Alliance, India) y **Anna Zakowicz** (AIDS Healthcare Foundation Europe, Países Bajos).

Grupo de revisión externa

Jared Baeten (University of Washington, Estados Unidos), **Suna Balkan** (Médicos Sin Fronteras, Francia), **Carlos Cáceres** (Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú), **Frank Chimbwandira** (Ministerio de Salud, Malawi), **Simon Collins** (HIV i Base, Reino Unido), **Frances Cowan** (University College London, CeSHHAR Zimbabwe), **Mitzy Gatos** (University College London, Reino Unido), **Alison Grant** (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido), **Juan Vicente Guanira** (Investigaciones Médicas en Salud, Argentina), **Jessica Haberer** (Harvard University, Estados Unidos), **Rohan Hazra** (Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, Estados Unidos), **Hakima Himmich** (Association de Lutte Contre le Sida, Marruecos), **Sarah Huffam** (National Centre for HIV/AIDS Dermatology and STI, Camboya), **Jon Kaplan** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos), **Michael Kiragu** (LVCT Health, Kenya), **James McIntyre** (Anova Health Institute, Sudáfrica), **Lisa Nelson** (Office of the Global AIDS Coordinator, Departamento de Estado, Estados Unidos), **Nicole Ngo-Giang-Huong** (PHPT International Research Unit, Tailandia), **Joselyn Pang** (Malaysian AIDS Council, Malasia), **Anastasia Pharris** (Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades, Suecia), **Anton Pozniak** (Chelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust, Reino Unido), **Gayle Sherman** (University of Witwatersrand, Sudáfrica), **Kwasi Torpey** (Family Health International [FHI360], Nigeria), **Valdilea Goncalves Veloso** (Fundación Oswaldo Cruz, Brasil), **Vincent Wong** (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional) e **Iryna Zablotska** (Kirby Institute, Australia).

Representantes de organismos de las Naciones Unidas y otros asociados

Martin Auton (Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Suiza), **Smiljka De Lussigny** (UNITAID, Suiza), **Peter Ghys** (ONUSIDA, Suiza), **Peter Godfrey Fausett** (ONUSIDA, Suiza), **Michael Hahn** (ONUSIDA, Suiza), **Chewe Luo** (UNICEF, Estados Unidos), **Atienno Ojoo** (UNICEF, Dinamarca), **Carlos Passerelli** (ONUSIDA, Suiza), **Annette Reinisch** (Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Suiza) y **Landry Tsague** (UNICEF).

Financiamiento

El financiamiento de estas directrices procedió de subvenciones de la Fundación Bill y Melinda Gates, Plan de Emergencia del Presidente (de los Estados Unidos) para el Alivio del Sida, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.

RESUMEN

Estas directrices brindan orientación sobre el diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el uso de fármacos antirretrovirales (ARV) para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH, y la atención de las personas con infección por el VIH. Se estructuran a lo largo del proceso continuo de realización de pruebas de detección, prevención, tratamiento y atención de la infección por el VIH.

Fundamentos

La OMS publicó por primera vez directrices sobre el uso del tratamiento antirretroviral (TAR) para la infección por el VIH en adultos y adolescentes en el 2002, y sobre el uso de ARV para prevenir la transmisión materno-infantil del VIH en el 2004. En el 2006, en la actualización de las directrices se introdujo el concepto de un enfoque de salud pública, con esquemas de TAR simplificados y armonizados. En el 2013, por primera vez, la OMS revisó estos y otros documentos de orientación relacionados con los ARV y los combinó en directrices unificadas que abordan el uso de los ARV para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH en todos los grupos etarios y poblacionales, basándose en el proceso continuo de atención de la infección por el VIH. Esta edición actualiza las directrices unificadas del 2013 sobre el uso de ARV, tras un examen exhaustivo de la evidencia y consultas que se realizaron a mediados del 2015, se compartieron a finales del 2015 y se han publicado en su totalidad en el 2016.

La orientación simplificada unificada se elaboró en respuesta a las necesidades expresadas de los programas de los países, para incluir todos los grupos etarios y poblacionales en los aspectos tanto clínicos como operativos de la atención. Proseguir con este enfoque permite armonizar todas las directrices que repercuten en el proceso continuo de atención de la infección por el VIH basándose en un enfoque de salud pública.

Desde el 2013 han tenido lugar varios avances importantes en el campo del VIH. En lo que respecta al tratamiento, se ha obtenido evidencia firme de que el uso más temprano del TAR se asocia a mejores resultados clínicos en las personas con infección por el VIH en comparación con el tratamiento más tardío. Además, se empieza a disponer de ARV más seguros y eficaces, y una clase más reciente de fármacos, los inhibidores de la integrasa, comienza a ser más asequible para los países de ingresos bajos y medianos. La mayoría de los países han pasado o se están pasando a la prestación de TAR de por vida, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, a todas las mujeres durante el embarazo y la lactancia, y muchos están pasando a realizar pruebas de la carga viral como medio preferido de seguimiento de las personas que reciben TAR. Las nuevas tecnologías de análisis de la carga viral en el punto de atención ofrecen la posibilidad de ampliar aún más este enfoque.

En cuanto a la prevención, los resultados de ensayos clínicos han confirmado firmemente la eficacia del fumarato de disoproxilo de tenofovir, un ARV, tanto solo como en combinación con la emtricitabina, como profilaxis previa a la exposición (PrEP) para prevenir la transmisión del VIH en una amplia gama de entornos y grupos poblacionales. Se están aplicando nuevos e innovadores enfoques para la realización de pruebas de detección del VIH, incluidas las pruebas domiciliarias, las pruebas en la comunidad y las pruebas autoadministradas. Hay cada vez más oportunidad de usar ARV para tratar y prevenir la infección por el VIH de forma más eficaz.

Aunque los países están en diferentes etapas en cuanto a la cobertura del TAR y la ejecución de las directrices del 2013, hay una tendencia uniforme al inicio más temprano del tratamiento y a la ampliación del uso de ARV en la prevención de la infección por el VIH para lograr una repercusión mayor. Esto va acompañado por el firme reconocimiento de que la ampliación del acceso a las pruebas de detección del VIH, el tratamiento y la prevención de los grupos más vulnerables y en los entornos con la mayor carga de infección por el VIH, junto con mayores esfuerzos para abordar la estigmatización y la discriminación, son esenciales para lograr un interés continuo y acelerar la respuesta a la epidemia.

En estas directrices se presentan varias recomendaciones nuevas, incluida la recomendación de proporcionar TAR de por vida a todos los niños, adolescentes y adultos, incluidas todas las mujeres con infección por el VIH durante el embarazo o la lactancia, independientemente de la cifra de linfocitos CD4. La OMS también ha ampliado las recomendaciones anteriores para ofrecer la PrEP a personas seleccionadas con un riesgo considerable de contraer la infección por el VIH. Para mejorar la tolerabilidad y reducir los costos, se recomiendan esquemas alternativos de tratamiento de primera línea, como un inhibidor de la integrasa como opción en entornos de recursos limitados y una dosis reducida de efavirenz, un fármaco de primera línea clave recomendado. Dada la repercusión que se prevé que tendrá en la salud pública, las nuevas recomendaciones sobre el momento en que se debe iniciar el TAR y el uso de la PrEP que figuran en estas directrices se publicaron en septiembre del 2015.

Poner en práctica todas las recomendaciones de estas directrices en el nivel nacional y el mundial tendrá repercusiones importantes en el establecimiento de las prioridades programáticas, el financiamiento y la prestación de servicios. Como en el 2013, se incluyen orientaciones operativas para ayudar a los países a medida que trabajan para aplicar nuevos enfoques y fortalecer la cascada de tratamiento. Estas directrices incluyen diez recomendaciones nuevas para mejorar la calidad y la eficiencia de los servicios prestados a las personas que han contraído la infección por el VIH. La puesta en práctica de la recomendación sobre la aplicabilidad universal del TAR implicará un aumento del número de personas que comenzarán antes el TAR. Es importante señalar que la OMS subraya en esta orientación la necesidad de utilizar enfoques diferenciados para atender a las personas que se mantienen estables con el TAR, como la reducción de la frecuencia de las visitas al consultorio y la distribución de TAR en la comunidad. Tales eficiencias son esenciales si los países con una carga alta de infección por el VIH deben hacer frente al número cada vez mayor de personas que reciben TAR y reducir la carga en las personas que reciben tratamiento y de los establecimientos de salud.

Esta segunda edición de las directrices unificadas sobre el uso de los ARV se publica en un contexto mundial en proceso de cambio en lo que respecta al VIH y la salud en general. Se ha alcanzado la meta de proporcionar tratamiento de la infección por el VIH a 15 millones de personas para fines del 2015. Desde el 2016, los países tienen que acelerar aún más los esfuerzos para alcanzar la ambiciosa meta de la estrategia Acción Acelerada para el 2020, que incluye el logro de importantes reducciones del número de personas que fallecen por causas relacionadas con el VIH y las metas de tratamiento 90 90 90: conseguir que 90% de las personas con infección por el VIH conozca su estado frente al virus; que 90% de las personas con infección por el VIH que conocen su estado respecto al virus tengan acceso al tratamiento; y que 90% de las personas con infección por el VIH que reciben tratamiento presenten supresión de la carga viral. Las recomendaciones clínicas y operativas que figuran en estas directrices, junto con las dos series de directrices unificadas sobre los servicios de detección del VIH e información estratégica que se publicaron en el 2015, deberían contribuir en gran medida a alcanzar estas metas en los próximos años, al igual que otras prioridades en materia de salud y desarrollo presentes en los Objetivos de Desarrollo Sostenible. La Estrategia mundial del sector de la

salud contra el VIH, 2016-2021, describe la contribución de la OMS para lograr los Objetivos de Desarrollo Sostenible relacionados con la infección por el VIH y la salud.

Proceso de formulación de las directrices

Esta edición de las directrices se revisó conforme a los procedimientos establecidos por el Comité de Examen de Directrices de la OMS. Las nuevas recomendaciones clínicas y operativas que figuran en las directrices se basan en el método GRADE (clasificación de las recomendaciones según su evaluación, elaboración y valoración) para examinar la evidencia. Las directrices se basan en gran medida en la modelización, consultas con expertos y estudios de casos de los países. El proceso también ha determinado lagunas en los conocimientos, lo que ayudará a orientar la agenda de investigación sobre el VIH en el futuro.

Destinatarios

Los principales destinatarios de estas directrices son los gestores de los programas nacionales contra el VIH, sobre todo en los países de ingresos bajos y medianos. Las directrices también serán un recurso útil para los médicos y ayudarán a fundamentar en los próximos años las 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 importantes para las personas que han contraído la infección por el VIH, las comunidades y las organizaciones de la sociedad civil, que deben estar significativamente implicadas para apoyar su aplicación satisfactoria.

Las directrices unificadas del 2016 sobre el uso de ARV representan un importante paso hacia el logro de la meta que el mundo se fijó hace un decenio, el acceso universal a los ARV para tratar y prevenir la infección por el VIH y el objetivo último de poner fin a la epidemia de infección por el VIH como una de las principales amenazas para la salud pública para el 2030.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones que se brindan en estas directrices se clasifican de la siguiente manera:

Recomendación existente (sin cambios en el 2016)

La recomendación se publicó en las directrices anteriores de la OMS y se indica la fuente de la directriz con la recomendación. Estas recomendaciones no se han examinado o modificado en el 2015. La base de evidencia de estas recomendaciones está incluida en el documento de referencia original.

Recomendación existente (revisada y actualizada en el 2016)

La recomendación se publicó en directrices anteriores de la OMS, y la evidencia en la que se basa la recomendación se revisó para esta edición. Los anexos complementarios de esta guía publicados en internet incluyen evidencia que respalda la recomendación. Cuando se ha modificado la fuerza de la recomendación, esto se ha señalado en el capítulo pertinente.

NUEVA

Recomendación nueva (2016)

La recomendación es nueva y se publica por primera vez en estas directrices. Estas recomendaciones abordan nuevos temas o sustituyen a recomendaciones anteriores. Los anexos complementarios de esta guía publicados en internet incluyen evidencia que respalda la recomendación.

El siguiente cuadro presenta todas las recomendaciones de estas directrices, incluidas la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia.

| Capítulo | Recomendación |
|---|---|
| 2. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH | |
| 2.2 Repetición de las pruebas antes de la inclusión en el proceso de atención | |
| WHO reminds national programmes to retest all newly diagnosed people with HIV. Nota informativa de la OMS, 22 de octubre del 2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/retest-newly-diagnosed-phiv-full/en/). | |
| | Se deben repetir las pruebas a todas las personas con infección por el VIH, con una segunda muestra y un segundo operador, usando la misma estrategia y el mismo algoritmo de análisis antes de inscribir al paciente en la atención o de iniciar el TAR, independientemente de si el inicio del TAR depende o no de la cifra de linfocitos CD4. |
| | No se recomienda repetir las pruebas a las personas que reciben TAR, dado el riesgo de diagnóstico incorrecto, sobre todo en lo que respecta a las pruebas de diagnóstico in vitro en las que se usan muestras de saliva. |
| 2.3 Servicios previos y posteriores a las pruebas | |
| Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en/). | |
| | Deben implantarse iniciativas para imponer la protección de la privacidad e instituir políticas, leyes y normas que prevengan la discriminación y promuevan los derechos de las personas con infección por el VIH. Esto puede ayudar a crear entornos donde sea más fácil revelar el estado serológico respecto al VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja). |
| 2.4 Principios y enfoques para la prestación de servicios | |
| Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/) | |
| Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc2007/en/). | |
| 2.4.1 Mejora de la calidad y la eficiencia | Los prestadores de atención de salud no profesionales capacitados y supervisados pueden realizar de manera independiente las pruebas de detección del VIH, en forma segura y eficaz, usando pruebas diagnósticas rápidas (PDR) (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). |
| 2.4.2 Enfoques para la realización de pruebas de detección del VIH | <i>Epidemia generalizada de infección por el VIH</i> Se deben ofrecer las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador a todas las personas y en todos los servicios (incluidos los servicios contra las infecciones de transmisión sexual, las hepatitis virales y la tuberculosis, los servicios de atención a menores de 5 años, y los servicios inmunización, desnutrición, atención prenatal y todos los servicios para grupos de población clave) como una manera eficiente y eficaz de detectar a las personas con infección por el VIH. |
| Servicios de detección del VIH en los establecimientos y pruebas y asesoramiento iniciados por el prestador | <i>Epidemia concentrada de infección por el VIH</i> En los entornos clínicos, se deben ofrecer las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador a los pacientes (adultos, adolescentes y niños) que acudan con síntomas o trastornos médicos que puedan indicar una infección por el VIH, incluidos los casos presuntos o confirmados de tuberculosis. <i>Independientemente del tipo de epidemia</i> Se considerará la posibilidad de ofrecer las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador en los consultorios de desnutrición, los servicios contra las ITS, las hepatitis y la tuberculosis, los entornos de atención prenatal y los servicios de salud para los grupos de población clave. En los entornos de atención de la tuberculosis, se deben ofrecer de manera sistemática las pruebas de detección del VIH a todas las personas con tuberculosis presunta o confirmada; a las parejas de personas con tuberculosis y con infección por el VIH se les debe ofrecer la realización voluntaria de pruebas de detección del VIH y brindar apoyo para la revelación mutua de los resultados (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja en conformidad con la recomendación para las parejas de todas las personas con infección por el VIH), y los programas de control de la tuberculosis deben incorporar la prestación de servicios de detección del VIH en sus operaciones y servicios habituales. |

| Capítulo | Recomendación |
|--|--|
| Servicios de detección del VIH en la comunidad | <p><i>Epidemia generalizada de infección por el VIH</i></p> <p>La OMS recomienda que haya servicios de detección del VIH en la comunidad con vinculación a los servicios de prevención, tratamiento y atención, además de ofrecer sistemáticamente las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador, para todos los grupos poblacionales, en particular los grupos de población clave (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p><i>Epidemia concentrada de infección por el VIH</i></p> <p>La OMS recomienda que haya servicios de detección del VIH en la comunidad, con vinculación a la prevención, el tratamiento y la atención, además de las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador, para los grupos de población clave (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> |
| <p>2.5 Diagnóstico de la infección por el VIH en lactantes y niños</p> <p>Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en).</p> <p>Suplemento de las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en).</p> <p>WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en).</p> | |
| 2.5.1 Panorama general | <p>Se recomienda firmemente que las pruebas serológicas del VIH usadas para el diagnóstico clínico tengan una sensibilidad mínima de 99% y una especificidad mínima de 98% en condiciones de laboratorio con garantía de calidad (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Se recomienda firmemente que las pruebas virológicas del VIH usadas para el diagnóstico clínico (generalmente a las 6 semanas de edad o posteriormente) tengan una sensibilidad de 95% como mínimo y, en la medida de lo posible, superior a 98%, así como una especificidad de 98% o superior en condiciones de laboratorio con garantía de calidad, estandarizadas y validadas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Se recomienda firmemente que las pruebas virológicas del VIH se usen para diagnosticar la infección por el VIH en menores de 18 meses (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <p>Se recomienda firmemente que, cuando se realicen pruebas virológicas a lactantes y niños, se utilicen las siguientes pruebas (y los respectivos tipos de muestras): ADN del VIH en muestra de sangre completa o gota de sangre seca (GSS); ARN del VIH en plasma o GSS; análisis ultrasensible del antígeno p24 del VIH en plasma o GSS (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <p>Se recomienda firmemente realizar a todos los lactantes expuestos al VIH una prueba virológica del VIH a las 4-6 semanas de edad o lo antes posible después de esta edad (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <p>Se recomienda firmemente que en los lactantes con un resultado VIH+ en la prueba virológica inicial se inicie el TAR sin demora y, al mismo tiempo, se obtenga una segunda muestra para confirmar el resultado seropositivo de la prueba virológica inicial. No se debe retrasar el TAR. El inicio inmediato del TAR salva vidas y no debe posponerse a la espera de los resultados de la prueba confirmatoria (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <p>Se recomienda firmemente que los resultados de las pruebas virológicas en los lactantes se remitan cuanto antes al consultorio y al niño, a la madre o al cuidador del niño, a más tardar cuatro semanas después de obtener las muestras. Los resultados VIH+ de las pruebas deben remitirse urgentemente para que la madre y el hijo puedan empezar a recibir el TAR de inmediato (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <p>Se recomienda firmemente confirmar el estado de exposición al VIH en todos los lactantes con exposición desconocida o incierta al VIH atendidos en establecimientos de atención de salud al nacer, poco después de nacer o en la primera consulta posnatal (generalmente 4-6 semanas después del nacimiento) o en alguna otra consulta de atención de salud del niño (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <p>Se recomienda firmemente que en el caso de los lactantes expuestos al VIH que estén sanos se realicen pruebas serológicas aproximadamente a los 9 meses de edad (o en el momento de la última consulta de inmunización). A los lactantes con pruebas serológicas VIH+ a los 9 meses de edad se les hará una prueba virológica para establecer si tiene infección por el VIH y la necesidad de TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> |

| Capítulo | Recomendación |
|--|---|
| | <p>Se recomienda firmemente realizar pruebas serológicas a los lactantes con signos o síntomas indicativos de una infección por el VIH y, si los resultados son seropositivos, llevar a cabo pruebas virológicas (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Se recomienda firmemente realizar pruebas serológicas a los niños (de 18 meses de edad en adelante) con presunta infección por el VIH o exposición al VIH, conforme al algoritmo habitual de realización de pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>2.5.2 Momento en que se deben realizar las pruebas virológicas</p> | <p>Puede considerarse la posibilidad de agregar la realización al nacer de la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) a los enfoques existentes de diagnóstico temprano del lactante para detectar la infección por el VIH en los lactantes expuestos al virus (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>2.5.3 Tecnologías en el punto de atención para el diagnóstico de la infección por el VIH en lactantes y niños</p> | <p>Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) que se han desarrollado y validado para ser usadas en el punto de atención o cerca de él pueden utilizarse para la detección temprana del VIH en el lactante (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>Las pruebas diagnósticas rápidas (PDR) para establecer el estado serológico pueden usarse a fin de evaluar la exposición al VIH solo en los menores de 4 meses. El estado de exposición al VIH en los niños de 4 a 18 meses de edad debe evaluarse realizando pruebas serológicas a la madre (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>Las pruebas diagnósticas rápidas de tipo serológico pueden usarse a los 9 meses de edad para descartar la infección por el VIH en los lactantes expuestos al VIH asintomáticos (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>Las pruebas diagnósticas rápidas para establecer el estado serológico pueden usarse a fin de diagnosticar la infección por el VIH en los niños mayores de 18 meses según la estrategia nacional de realización de pruebas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>2.5.4 Pruebas y asesoramiento iniciados por el prestador para lactantes y niños</p> | <p>En los entornos de epidemia generalizada, se deben realizar sistemáticamente pruebas de detección del VIH a los lactantes y niños con estado desconocido respecto a la infección por el VIH que son ingresados para recibir atención hospitalaria o son atendidos en servicios de desnutrición (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>En los entornos de epidemia generalizada, se debe ofrecer realizar a los lactantes y niños con estado desconocido respecto a la infección por el VIH pruebas de detección del virus en los consultorios de atención ambulatoria o de inmunización (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> |
| <p>2.6 Otros grupos prioritarios de la población</p> <p>Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en).</p> <p>Guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en).</p> <p>Guidance on couples HIV testing and counselling, including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/index.html).</p> <p>Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en).</p> | |

| Capítulo | Recomendación |
|--------------------------------------|---|
| 2.6.1 Adolescentes | <p>Se deben ofrecer las pruebas de detección del VIH, con vinculación a la prevención, la atención y el tratamiento, a los adolescentes de los grupos de población clave en todos los entornos (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Se debe asesorar a los adolescentes con infección por el VIH acerca de los posibles beneficios y riesgos de revelar su estado respecto al VIH, así como apoyarlos para que decidan si revelarlo o no y, dado el caso, cuándo, cómo y a quién (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> <p><i>Epidemia generalizada de infección por el VIH</i></p> <p>Se deben ofrecer las pruebas de detección del VIH, con vinculación a la prevención, la atención y el tratamiento, a todos los adolescentes en caso de epidemia generalizada (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p><i>Epidemia concentrada de infección por el VIH</i></p> <p>Las pruebas de detección del VIH, con vinculación a la prevención, el tratamiento y la atención, deben ser accesibles para los adolescentes en epidemias de nivel bajo y concentradas (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> |
| 2.6.2 Embarazadas | <p><i>Entornos de prevalencia alta</i></p> <p>Las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador deben considerarse un componente habitual del conjunto de medidas asistenciales en todos los entornos de atención prenatal, atención en el parto y posparto, y atención pediátrica. En dichos entornos, en los que la lactancia materna es la norma, las mujeres lactantes sin infección por el VIH deben hacerse periódicamente pruebas de detección del VIH durante todo el período de lactancia materna.</p> <p>Todas las embarazadas sin infección por el VIH deben repetir las pruebas en el tercer trimestre de embarazo, el posparto y el parto, dado el riesgo alto de contraer la infección por el VIH durante el embarazo.</p> <p><i>Entornos de prevalencia baja</i></p> <p>Se puede considerar la realización de las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador en las embarazadas, en el marco de la atención prenatal, como un componente clave del esfuerzo para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eliminar la transmisión maternoinfantil del VIH; • integrar las pruebas de detección del VIH con otras pruebas clave (hepatitis virales, sífilis, etc.) que sean pertinentes en el contexto en cuestión; • repetir la prueba de detección del VIH a las embarazadas sin infección por el VIH cuya pareja sea serodiscordante, que pertenezcan a un grupo de población clave o que sigan corriendo riesgo de contraer la infección por el VIH. |
| 2.6.3 Parejas estables y ocasionales | <p>Se deben ofrecer a las parejas estables y ocasionales los servicios de realización voluntaria de pruebas de detección del VIH, con apoyo para la revelación mutua de los resultados. Esto se aplica también a las parejas estables y ocasionales de grupos de población clave (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>En los entornos de atención prenatal, se debe ofrecer a las parejas estables y ocasionales los servicios de realización voluntaria de pruebas de detección del VIH, con apoyo para la revelación mutua de los resultados (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>Se deben ofrecer los servicios de detección del VIH para parejas estables y ocasionales, con apoyo para la revelación mutua de los resultados, a las personas cuyo estado respecto al VIH se conozca, así como a sus parejas (recomendación fuerte y evidencia de calidad baja en el caso de todas las personas con infección por el VIH en todos los entornos epidémicos; recomendación condicional y evidencia de calidad baja en el caso de las personas negativas frente al VIH, dependiendo de la prevalencia de infección por el VIH específica del país).</p> |
| 2.6.5 Grupos de población clave | <p>Se deben ofrecer sistemáticamente los servicios de detección del VIH a todos los grupos de población clave, en la comunidad, en entornos cerrados como las prisiones y en los establecimientos de salud.</p> <p>Se recomiendan los servicios de detección del VIH en la comunidad para los grupos de población clave, con vinculación a los servicios de prevención, tratamiento y atención, además de los servicios habituales de realización de pruebas de detección del VIH en los establecimientos, en todos los entornos (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> |

| Capítulo | Recomendación |
|--|--|
| <p>2.7 Pruebas diagnósticas</p> <p>Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en).</p> <p>Technical guidance update on quality assurance for HIV rapid diagnostic tests. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181244/1/WHO_HIV_2015.28_eng.pdf?ua=1&ua=1).</p> | <p><i>Entornos de prevalencia alta</i></p> <p>En los entornos con una prevalencia de la infección por el VIH superior a 5% en la población analizada, se debe dar un diagnóstico de infección por el VIH a las personas con dos pruebas consecutivas con resultado seropositivo.</p> <p>En las personas con resultados contradictorios en las pruebas, con un resultado seropositivo en la prueba 1, seronegativo en la prueba 2 y seropositivo en la prueba 3, se debe considerar que los resultados no son concluyentes, y se debe indicar a la persona que vuelva al cabo de 14 días para repetir la prueba.</p> <p>En el caso de las personas con resultados contradictorios en las pruebas, con resultado seropositivo en la prueba 1, seronegativo en la prueba 2 y seronegativo en la prueba 3, el resultado final debe considerarse seronegativo.</p> <p><i>Entornos de prevalencia baja</i></p> <p>En los entornos con una prevalencia de la infección por el VIH inferior a 5% en la población analizada, se debe dar un diagnóstico de infección por el VIH a las personas con tres pruebas consecutivas con resultado seropositivo.</p> <p>En las personas con un resultado seropositivo en la prueba 1 y seronegativo en la prueba 2, el resultado final debe considerarse seronegativo. Sin embargo, dados esos resultados, si la prueba 1 es una prueba de cuarta generación (anticuerpo/antígeno [Ac/Ag]) y la prueba 2 es solo una prueba de anticuerpos, el resultado debe considerarse no concluyente y es preciso realizar una nueva prueba al cabo de 14 días.</p> <p>En cuanto a las personas con un resultado seropositivo en la prueba 1, seropositivo en la prueba 2 y seronegativo en la prueba 3, se debe considerar que el resultado no es concluyente y se indicará a la persona que regrese al cabo de 14 días para repetir la prueba.</p> <p><i>Todos los entornos</i></p> <p>Los servicios de detección del VIH pueden usar combinaciones de PDR o combinaciones de PDR, enzimoimmunoanálisis (EIA) y análisis suplementarios en lugar de combinaciones de EIA e inmunoelectrotransferencia.</p> |

| Capítulo | Recomendación |
|---|---|
| 3 DIRECTRICES CLÍNICAS: MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH | |
| 3.1 Profilaxis oral previa a la exposición para prevenir la infección por el VIH | |
| NUEVA | La profilaxis oral previa a la exposición (PrEP) que contiene TDF debe ofrecerse como alternativa preventiva adicional a las personas con riesgo significativo ¹ de infección por el VIH como parte de los enfoques de prevención combinada de la infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta). |
| 3.2 Profilaxis posterior a la exposición | |
| Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach—December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en). | |
| | <p>Un esquema para la profilaxis posterior a la exposición (PEP) que contenga dos fármacos es eficaz, pero es preferible utilizar tres fármacos (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).</p> <p><i>Esquemas de ARV para la PEP en adultos y adolescentes:</i></p> <p>Se recomienda el uso de TDF + 3TC (o FTC) como esquema de tratamiento de base² para la PEP en adultos y adolescentes (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>Se recomienda LPV/r o ATV/r como tercer fármaco preferido para la PEP en adultos y adolescentes (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja). De estar disponibles, se pueden considerar como opciones alternativas RAL, DRV/r o EFV.</p> <p><i>Esquemas de ARV para la PEP en niños ≤10 años:</i></p> <p>Se recomienda el uso de AZT + 3TC como esquema de tratamiento de base para la PEP en niños de hasta 10 años. Se pueden considerar como opciones alternativas los siguientes regímenes: ABC + 3TC o TDF + 3TC (o FTC) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>Se recomienda utilizar LPV/r como tercer fármaco preferido para la PEP en menores de 10 años (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja). Se puede determinar un esquema alternativo adecuado para la edad entre estos fármacos: ATV/r, RAL, DRV, EFV y NVP.³</p> <p><i>Prácticas de prescripción</i></p> <p>Después de la evaluación inicial del riesgo, se deben recetar ARV para la PEP durante un total de 28 días (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>Se sugiere brindar asesoramiento a todas las personas que inician la PEP para mejorar la adhesión⁴ (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).</p> |

¹ El riesgo significativo de contraer la infección por el VIH se define provisionalmente como una incidencia de infección por el VIH superior a 3 por 100 personas-año en ausencia de PrEP.

² Se entiende por esquema de tratamiento de base el componente de dos INRT de un esquema de TAR (que normalmente consta de 3 ARV).

³ La NVP no debe usarse en los niños mayores de 2 años.

⁴ El asesoramiento para favorecer la adhesión incluye la evaluación inicial de las necesidades de la persona, sesiones de asesoramiento y educación para favorecer la adhesión, y llamadas telefónicas de seguimiento.

| Capítulo | Recomendación |
|---|--|
| 4. DIRECTRICES CLÍNICAS: TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL | |
| 4.3 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR? | |
| NUEVA 4.3.1 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR en adultos (mayores de 19 años de edad)? | El TAR se debe iniciar en todos los adultos con infección por el VIH, sin tener en cuenta el estadio clínico según la clasificación de la OMS y sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4 (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). |
| | El TAR se debe iniciar con carácter prioritario en todos los adultos con infección por el VIH grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 según la OMS) y en los adultos con cifras de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm ³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). |
| NUEVA 4.3.2 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR en las mujeres embarazadas o lactantes? | El TAR se debe iniciar en todas las mujeres embarazadas y lactantes seropositivas frente al VIH, independientemente del estadio clínico de la OMS y sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4, y es necesario continuarlo luego durante toda la vida (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). |
| NUEVA 4.3.3 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR en adolescentes (de 10 a 19 años de edad)? | El TAR se debe iniciar en todos los adolescentes seropositivos frente al VIH, independientemente del estadio clínico de la OMS y sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4 (recomendación condicional, evidencia de calidad baja). |
| | Se debe iniciar el TAR con carácter prioritario en todos los adolescentes con infección por el VIH grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS) y en los adolescentes con cifras de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm ³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). |
| 4.3.4 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR en los menores de 10 años de edad? | NUEVA |
| | El TAR se debe iniciar en todos los niños seropositivos frente al VIH, independientemente del estadio clínico de la OMS y sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4: |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Los lactantes diagnosticados durante el primer año de vida (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). |
| | NUEVA |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Los niños seropositivos frente al VIH de 1 año a menos de 10 años de edad (recomendación condicional, evidencia de calidad baja). |
| | El TAR se debe iniciar con carácter prioritario en todos los niños hasta los 2 años de edad o en los menores de 5 años de edad en un estadio clínico 3 o 4 de la OMS o con cifras de linfocitos CD4 ≤ 750 células/mm ³ o un porcentaje de linfocitos CD4 $< 25\%$, y en los niños a partir de los 5 años de edad con infección por el VIH en estadio clínico 3 o 4 de la OMS o cifras de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm ³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). |
| 4.3.5 Sincronización del TAR en adultos y niños con diagnóstico de tuberculosis | TAR se debe comenzar en todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y seropositivos frente al VIH, cualquiera sea la cifra de linfocitos CD4 (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta). ¹ |
| | El tratamiento antituberculoso se debe iniciar primero, seguido cuanto antes del TAR en las primeras 8 semanas de tratamiento (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta). ² |
| | Los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y seropositivos frente al VIH que presentan una inmunodepresión profunda (por ejemplo, cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm ³) deben recibir el TAR en las primeras 2 semanas después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso. |
| | El TAR se debe comenzar cuanto antes en todo niño con tuberculosis activa y en las primeras 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso, cualquiera sea la cifra de linfocitos CD4 y el estadio clínico (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja). |
| | Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/). |

¹ La apreciación de la calidad de la evidencia para esta recomendación se revisó en el 2015.

² La apreciación de la calidad de la evidencia para esta recomendación se revisó en el 2015.

| Capítulo | Recomendación |
|---|--|
| 4.4 ¿Con cuál esquema de TAR se debe comenzar? TAR de primera línea | |
| 4.4.1 TAR de primera línea para adultos | <p>El TAR de primera línea para adultos¹ debe consistir en dos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) más un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT) o un inhibidor de la integrasa (II).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Como opción preferida para iniciar el TAR se recomienda TDF + 3TC (o FTC) + EFV en una combinación de fármacos de dosis fijas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). • En caso de que la combinación TDF + 3TC (o FTC) + EFV esté contraindicada o no esté disponible, se recomienda una de las siguientes opciones alternativas: AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). <p>NUEVA</p> <p>TDF + 3TC (o FTC) + DTG o TDF + 3TC (o FTC) + EFV 400 mg/día se pueden utilizar como opciones alternativas para iniciar el TAR (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Los países deben abandonar la utilización de d4T en los esquemas de primera línea debido a su reconocida toxicidad metabólica (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/).</p> |
| Capítulo | Recomendación |
| NUEVA 4.4.2 Esquemas con combinaciones de fármacos en dosis fijas y administrados una sola vez al día | Se prefieren como TAR los esquemas con combinaciones de fármacos en dosis fijas y administrados una sola vez al día (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). ¹¹ |
| NUEVA 4.4.3 TAR de primera línea para adolescentes | <p>El TAR de primera línea para adolescentes debe constar de dos INRT más un INNRT o un II: TDF + 3TC (o FTC) + EFV como una combinación en dosis fijas se recomienda como la opción preferida para iniciar el TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>TDF + 3TC (o FTC) + DTG o TDF + 3TC (o FTC) + EFV₄₀₀² se pueden utilizar como opciones alternativas para iniciar el TAR (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>Cuando los esquemas preferidos estén contraindicados o no estén al alcance, se recomienda una de las siguientes opciones alternativas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada):</p> <p>ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP</p> |
| 4.4.4 TAR de primera línea para niños de 3 a 10 años de edad | <p>En los niños de 3 años a menos de 10 años de edad, el esquema de INRT básico³ debe ser uno de los siguientes, en orden de preferencia (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada):⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC + 3TC • AZT o TDF + 3TC (o FTC) <p>En los niños de 3 años de edad y mayores, EFV es el INNRT preferido en el tratamiento de primera línea y NVP es la alternativa preferida (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> |

¹ Incluidas las mujeres durante el embarazo y la lactancia, para quienes se presenta una directriz complementaria en el recuadro 4.3.

² EFV en una dosis más baja (400 mg/día).

³ Se entiende por esquema de INRT básico el componente de dos INRT de un esquema de TAR (que normalmente consta de 3 ARV).

⁴ La fuerza de la evidencia se revisó en el 2015.

| Capítulo | Recomendación |
|---|---|
| 4.4.5 TAR de primera línea para menores de 3 años de edad | <p>En los menores de 3 años, el esquema de INRT básico para un esquema de TAR deberían ser ABC o AZT + 3TC (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).¹</p> <p>Un esquema basado en LPV/r debe utilizarse como TAR de primera línea en todos los niños menores de 3 años de edad (36 meses) con infección por el VIH, sin tener en cuenta la exposición a los INNRT. Cuando no se puede utilizar LPV/r, se debe iniciar el tratamiento con un esquema basado en NVP (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Donde sea posible practicar el seguimiento de la carga viral, se puede considerar la posibilidad de sustituir LPV/r por EFV a los 3 años de edad después de haber logrado una supresión viral sostenida (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).</p> <p>En los menores de 3 años con infección por el VIH, se recomienda ABC + 3TC + AZT como una opción en los niños que contraen la tuberculosis durante un TAR que contiene NVP o LPV/r. Una vez que se ha completado el tratamiento antituberculoso se debe suspender este esquema y reanudar el esquema inicial (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> |
| 4.4.7 Profilaxis en el lactante | <p>NUEVA</p> <p>Los lactantes nacidos de madres con infección por el VIH que presentan un alto riesgo de contraer la infección² deben recibir una profilaxis doble con AZT (dos veces al día) y NVP (una vez al día) durante las primeras 6 semanas de vida, ya sea que reciban lactancia materna o leche de sustitución (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>NUEVA</p> <p>Los lactantes que reciben lactancia materna que presentan un riesgo alto de contraer el VIH, incluidos los lactantes en quienes se detectó la exposición al VIH durante el puerperio, deben continuar la profilaxis del lactante durante 6 semanas adicionales (total de 12 semanas de profilaxis del lactante) ya sea con AZT (dos veces al día) y NVP (una vez al día) o con NVP exclusivamente (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>Los lactantes cuya madre esté tomando TAR y que reciban leche materna deben completar 6 semanas de profilaxis del lactante con NVP diaria. Cuando los lactantes reciben alimentación de sustitución, se les debe administrar de 4 a 6 semanas de profilaxis del lactante con NVP diaria (o AZT dos veces al día) (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada para los lactantes que reciben leche materna; recomendación fuerte, evidencia de calidad baja para los lactantes que solo reciben alimentación de sustitución).</p> <p>Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/).</p> |
| 4.4.8 Alimentación del lactante en el contexto de la infección por el VIH | <p>Las autoridades sanitarias nacionales o subnacionales deben decidir si los servicios de salud fomentarán y apoyarán a las madres con infección conocida por el VIH, para que practiquen la lactancia materna y reciban intervenciones con ARV³ o para que eviten la lactancia materna.</p> <p>En los entornos donde las autoridades nacionales hayan decidido que los servicios de salud materno-infantil fomentarán y apoyarán principalmente la lactancia materna y las intervenciones con ARV como la estrategia con mayor probabilidad de proporcionar una supervivencia sin VIH a los lactantes cuya madre tiene una infección por el VIH que ya se conoce, estas mujeres deben ofrecer a sus hijos una lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y a partir de este momento, introducir los alimentos complementarios adecuados y mantener la lactancia materna durante los primeros 12 meses de vida.⁴ De allí en adelante, la lactancia materna solo se debe interrumpir, una vez que se pueda proporcionar una dieta segura y apropiada desde el punto de vista nutricional, al prescindir de la leche materna (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta durante los primeros 6 meses; evidencia de calidad baja para la recomendación de 12 meses).</p> <p>Guidelines on HIV and infant feeding 2010. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en).</p> |

¹ La fuerza de la evidencia se revisó en el 2015.

² Los lactantes en alto riesgo de contraer el VIH se definen de la siguiente manera:

- nacidos de mujeres con infección por el VIH reconocida que han recibido menos de cuatro semanas de TAR en el momento de parto; o
- nacidos de mujeres con infección por el VIH reconocida y una carga viral superior a 1000 copias/ml en las cuatro semanas antes del parto, cuando se puede determinar la carga viral; o
- nacidos de mujeres con una infección nueva por el VIH durante el embarazo o la lactancia materna; o
- cuando se detectan por primera vez durante el período puerperal, con o sin una prueba negativa del VIH antes del parto.

³ Todas las mujeres con infección por el VIH reúnen los requisitos para iniciar el TAR sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4.

⁴ Los lactantes que han contraído el VIH se beneficiarán con la lactancia materna prolongada y deben continuarla todo el tiempo que sea viable y deseada.

| Capítulo | Recomendación |
|--|---|
| 4.5 Seguimiento de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso terapéutico | |
| 4.5.1 Seguimiento de laboratorio antes y después de iniciar el TAR | <p>NUEVA</p> <p>El seguimiento sistemático de la carga viral se puede practicar a los 6 meses, a los 12 meses y luego cada 12 meses cuando la situación clínica del paciente sea estable con el TAR, a fin de sincronizarlo con la notificación del seguimiento y la evaluación de rutina¹ (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> |
| | <p>NUEVA</p> <p>En los entornos donde se puede realizar el seguimiento sistemático de la carga viral, es posible suspender la determinación de la cifra de linfocitos CD4 en las personas cuya situación clínica sea estable con el TAR y que hayan alcanzado la supresión virológica² (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>Se recomienda la determinación de la carga viral como la estrategia preferida de seguimiento con el fin de diagnosticar y confirmar el fracaso del tratamiento (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>El fracaso virológico se define como la persistencia de una carga viral detectable por encima de 1000 copias/ml (esto es, dos mediciones consecutivas de la carga viral con un intervalo de 3 meses, habiendo reforzado la adhesión terapéutica entre las mediciones) como mínimo 6 meses después de haber comenzado un nuevo TAR.</p> <p>Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/).</p> |
| | <p>NUEVA</p> <p>Se pueden utilizar muestras de gotas de sangre seca provenientes de sangre venosa o capilar con el fin de determinar la carga viral del VIH. Con estas muestras se puede adoptar un umbral de 1000 copias/ml para definir el fracaso virológico, como en el caso de las muestras de plasma (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> |
| 4.8 ¿Por cuál esquema se debe cambiar el TAR de primera línea? (TAR de segunda y de tercera línea) | |
| 4.8.1 TAR de segunda línea para adultos y adolescentes | <p>El TAR de segunda línea para adultos debe consistir en dos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) más un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir.</p> <p>Se recomienda la siguiente secuencia de opciones de INRT de segunda línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en TDF + 3TC (o FTC), utilizar AZT + 3TC como INRT básico en los esquemas de segunda línea. • Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en AZT o d4T + 3TC, utilizar TDF + 3TC (o FTC) como INRT básico en los esquemas de segunda línea. <p>Se recomienda utilizar los INRT básicos en una combinación de fármacos en dosis fijas como estrategia preferida (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Las combinaciones termoestables de fármacos en dosis fijas de ATV/r y LPV/r son las opciones preferidas de IP potenciados en el TAR de segunda línea (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> |
| | <p>NUEVA</p> <p>Las combinaciones de fármacos en dosis fijas termoestables de DRV/r se pueden utilizar como IP potenciados alternativos en el TAR de segunda línea (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> |
| | <p>NUEVA</p> <p>Se puede utilizar una combinación de RAL más LPV/r como TAR alternativo de segunda línea (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> |

¹ La determinación de la carga viral se debe practicar poco tiempo después de iniciar el TAR (en los primeros 6 meses), a los 12 meses y luego al menos cada 12 meses con el fin de detectar el fracaso terapéutico. Cuando la determinación de la carga viral no está al alcance en la práctica corriente, se deben utilizar la medición de linfocitos CD4 y el seguimiento clínico con el objeto de diagnosticar el fracaso terapéutico y practicar de manera dirigida la determinación de la carga viral, a fin de confirmar el fracaso virológico cuando sea posible.

² La OMS define las personas en situación clínica estable con el TAR según los siguientes criterios: han recibido TAR como mínimo durante un año, no presentan ninguna enfermedad ni embarazo actual, comprenden bien el sentido de la adhesión terapéutica de por vida y existen datos en favor del éxito del tratamiento (dos mediciones consecutivas de carga viral por debajo de 1000 copias/ml). Con respecto a las recomendaciones sobre la prestación de servicios en estas directrices (véase el capítulo 6, "Prestación de servicios"), otro criterio consiste en que no existan reacciones adversas a los medicamentos que exijan un seguimiento periódico, pero este criterio no es de interés para la presente recomendación.

| Capítulo | Recomendación |
|---------------------------------------|---|
| 4.8.2 TAR de segunda línea para niños | <p>NUEVA</p> <p>Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en LPV/r en menores de 3 años se debe cambiar a un esquema de segunda línea basado en RAL (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> |
| | <p>NUEVA</p> <p>Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en LPV/r en niños mayores de 3 años se debe cambiar a un esquema de segunda línea que contenga dos INRT más EFV o RAL (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> |
| | <p>Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en INNRT en niños se debe cambiar a un esquema basado en IP potenciados. Se prefieren LPV/r o ATV/r (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> |
| | <p>Tras el fracaso de un esquema de primera línea que consista en ABC o TDF + 3TC (o FTC), el INRT básico preferido en el TAR de segunda línea es AZT + 3TC (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> |
| | <p>Tras el fracaso de un esquema de primera línea que contenga AZT o d4T + 3TC (o FTC), el INRT básico preferido en el TAR de segunda línea es ABC o TDF + 3TC (o FTC) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> |
| 4.8.3 TAR de tercera línea | <p>Los programas nacionales deben formular políticas sobre el TAR de tercera línea (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>Los esquemas de tercera línea deben incluir nuevos fármacos con un riesgo mínimo de resistencia cruzada con los esquemas utilizados con anterioridad, como los II y los INNRT e IP de segunda generación (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>Los pacientes cuyo esquema de segunda línea haya fracasado y que no tengan opción de nuevos ARV deben continuar con un esquema tolerado (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/).</p> |

| Capítulo | Recomendación |
|---|--|
| 5 DIRECTRICES CLÍNICAS: ANTE LAS COINFECCIONES Y OTRAS COMORBILIDADES FRECUENTES | |
| 5.2 Prevención, detección y tratamiento de las coinfecciones frecuentes | |
| 5.2.1 Profilaxis con cotrimoxazol | <p>La profilaxis con cotrimoxazol (CTX) se recomienda en los adultos (incluidas las embarazadas) con infección por el VIH grave o avanzada (estadio 3 o 4 de la OMS), con cifras de linfocitos CD4 \leq 350 células/mm³ o ambos (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <ul style="list-style-type: none"> • En los entornos donde la malaria o las infecciones bacterianas graves son sumamente frecuentes, se debe iniciar la profilaxis con cotrimoxazol sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4 ni el estadio clínico de la OMS (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada). • La profilaxis con cotrimoxazol se puede interrumpir en los adultos con infección por el VIH (incluidas las embarazadas) en situación clínica estable con el TAR, con signos de recuperación inmunitaria y supresión viral (recomendación condicional, evidencia de calidad baja). • En los entornos donde la prevalencia de malaria o de infecciones bacterianas graves es muy alta, se debe iniciar la profilaxis con cotrimoxazol sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4 ni el estadio clínico de la OMS (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada). • La profilaxis de rutina con cotrimoxazol se debe administrar a todos los pacientes con infección por el VIH con tuberculosis activa, sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4 (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta). <p>La profilaxis con cotrimoxazol se recomienda en lactantes, niños y adolescentes con infección por el VIH, independientemente de su situación clínica e inmunitaria. Se debe dar prioridad a todos los menores de 5 años, sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4 ni su estadio clínico, y a los niños con infección grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS) o cifras de linfocitos CD4 \leq 350 células/mm³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <ul style="list-style-type: none"> • En los entornos donde la prevalencia de malaria o de infecciones bacterianas graves es muy alta, la profilaxis con cotrimoxazol se debe continuar hasta la edad adulta, independientemente de que reciban o no TAR (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada). • En los entornos con prevalencia baja tanto de la malaria como de las infecciones bacterianas, la profilaxis con cotrimoxazol se puede suspender en los niños de 5 años de edad y mayores que estén en situación clínica estable o que hayan suprimido el virus con el TAR al menos durante 6 meses y cuya cifra de linfocitos CD4 sea de $>$350 células/mm³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja). <p>La profilaxis con cotrimoxazol se recomienda en los lactantes de 4 a 6 semanas de edad expuestos al VIH y se debe continuar hasta haber descartado la infección mediante una prueba adecuada para la edad, que permita emitir el diagnóstico definitivo, después de la cesación completa de la lactancia materna (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach—December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014</p> |
| 5.2.2 Tuberculosis | <p>La prueba Xpert MTB/RIF se debe utilizar en lugar de las técnicas habituales de microscopía, cultivo y pruebas de sensibilidad a los fármacos, como prueba diagnóstica inicial en adultos y niños con presunción clínica de tuberculosis multirresistente (TB-MR) o tuberculosis asociada con el VIH (recomendación fuerte, en adultos: evidencia de calidad alta; en niños: evidencia de calidad muy baja).</p> <p>La prueba Xpert MTB/RIF se debe preferir a las técnicas habituales de microscopía y cultivo como la prueba diagnóstica inicial en las muestras de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con presunción clínica de meningitis tuberculosa (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>La prueba Xpert MTB/RIF se puede utilizar como prueba alternativa en la práctica habitual (que incluye la baciloscopia, el cultivo o la histopatología clásicos) con el fin de investigar muestras específicas que no provienen de las vías respiratorias (ganglios linfáticos y otros tejidos) de pacientes con presunción clínica de tuberculosis extrapulmonar (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: WHO policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 http://www.who.int/tb/laboratory/xpert_policyupdate/en.</p> |

| Capítulo | Recomendación |
|---|--|
| | <p>Con la excepción de los casos descritos específicamente a continuación, en las personas con infección por el VIH con cifras bajas de linfocitos CD4 o que están gravemente enfermas,¹ no se debe utilizar la prueba de flujo lateral de LAM en orina (FL-LAM) en el diagnóstico de la tuberculosis (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>La prueba FL-LAM se puede utilizar como ayuda en el diagnóstico de tuberculosis activa en los pacientes adultos hospitalizados con infección por el VIH que presentan signos y síntomas de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), cuyas cifras de linfocitos CD4 son iguales o inferiores a 100 células/mm³ o en las personas con infección por el VIH que están gravemente enfermas, a sin tener en cuenta la cifra de células CD4 o cuando esta cifra se desconoce (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>La prueba FL-LAM no debe usarse como una prueba de detección sistemática de la tuberculosis activa (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).²</p> <p>The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: Policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf).</p> <p>Los pacientes que tienen tuberculosis y saben que son seropositivos frente al VIH y los pacientes con tuberculosis que viven en entornos donde la infección por el VIH es frecuente deben recibir como mínimo 6 meses de un esquema terapéutico para la tuberculosis que contenga rifampicina. La frecuencia óptima de administración es diaria durante la fase intensiva y la fase de continuación (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <p>Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH: Guías para programas nacionales y otros interesados directos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44838/1/9789243503004_spa.pdf?ua=1&ua=1).</p> |
| Tratamiento preventivo con isoniazida (TPI) | <p>En adultos y adolescentes con infección por el VIH se debe realizar la detección mediante un algoritmo clínico; es poco probable que las personas que no refieran ningún síntoma actual como tos, fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos padezcan tuberculosis activa, y se les debe proponer el TPI (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Los adultos y los adolescentes con infección por el VIH en quienes la intradermorreacción tuberculínica sea positiva o se desconozca y sea poco probable que padezcan tuberculosis activa deben recibir como mínimo seis meses de TPI como parte del conjunto de atención integral a las personas con infección por el VIH. El TPI se debe administrar a estas personas sin tener en cuenta su grado de inmunodepresión, así como a las personas que reciben TAR, las que tienen antecedentes de un tratamiento antituberculoso anterior y las embarazadas (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <p>Los adultos y adolescentes con infección por el VIH en quienes la intradermorreacción tuberculínica sea positiva o se desconozca y se haya descartado con seguridad la tuberculosis activa deben recibir al menos 36 meses de TPI. El TPI se debe administrar a estas personas sin tener en cuenta su grado de inmunodepresión, así como a las personas que reciben TAR, las que tengan antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior y las embarazadas (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Los niños con infección por el VIH sin deficiencia en la ganancia ponderal, fiebre ni tos actual es poco probable que padezcan tuberculosis activa. Los niños con infección por el VIH con un aumento de peso deficiente, fiebre o tos actual o antecedente de contacto con un caso de tuberculosis podrían tener tuberculosis y se los debe evaluar en busca de tuberculosis y otras enfermedades. Cuando la evaluación sea negativa para la tuberculosis, se les debe ofrecer el TPI sin importar la edad (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>Los niños con infección por el VIH mayores de 12 meses de edad con poca probabilidad de tener tuberculosis activa según el tamizaje basado en los síntomas y sin ningún contacto con un caso de tuberculosis deben recibir 6 meses de TPI (10 mg/kg por día) como parte de un conjunto integral de prevención y atención de la infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> |

¹ "Gravemente enfermo" se define por cuatro signos de alerta: frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto y la incapacidad de caminar sin ayuda.

² Esta recomendación también se aplica a los adultos con infección por el VIH que son pacientes ambulatorios y presentan signos y síntomas de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), cuya cifra de linfocitos CD4 es inferior o igual a 100 células/mm³ o que están gravemente enfermos, sin tener en cuenta la cifra de células CD4 o, cuando esta se desconoce, con base en una generalización de los datos de pacientes hospitalizados. Esta recomendación también se aplica a los niños con infección por el VIH con signos y síntomas de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), con base en la generalización de los datos de adultos, aunque se reconoce que los datos son muy limitados y existen preocupaciones con respecto a la especificidad baja de la prueba FL-LAM en los niños.

| Capítulo | Recomendación |
|--|--|
| | <p>En los niños con infección por el VIH menores de 12 meses de edad, solo los que tienen contacto con un caso de tuberculosis y en quienes se investiga la tuberculosis (con pruebas) deben recibir 6 meses de TPI cuando la evaluación sea negativa para la tuberculosis (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>Todos los niños con infección por el VIH, después de haber finalizado con éxito el tratamiento antituberculoso, deben recibir TPI durante 6 meses más (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>Fuente: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).</p> |
| Control de las infecciones | <p>Medidas administrativas (comité y protocolos de control de infecciones en los establecimientos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debe existir un sistema funcional de detección de las personas con sospecha de tuberculosis, de manera de reducir al mínimo los retrasos del diagnóstico utilizando métodos de diagnóstico rápido, por ejemplo, la prueba Xpert MTB/RIF. • Se debe separar a las personas con presunción de tuberculosis o enfermedad confirmada. • Se debe fomentar el cumplimiento de las precauciones al toser y la higiene respiratoria. • Se debe reducir al mínimo el tiempo dentro de los establecimientos de atención de salud (por ejemplo, mediante iniciativas comunitarias). <p>(Todas las recomendaciones administrativas: recomendación fuerte, evidencia de calidad baja.)</p> <p>Medidas que conciernen al personal de salud y los cuidadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe informar y estimular a los trabajadores de salud que presenten síntomas de tuberculosis a que se realicen las pruebas diagnósticas de la tuberculosis y del VIH, y a que reciban asesoramiento. • Se debe ofrecer un conjunto de medidas de atención al personal seropositivo frente al VIH (TAR y TPI). • Se debe reubicar a los profesionales con infección por el VIH en una zona de menor riesgo. <p>(Todas las recomendaciones para el personal de salud: recomendación fuerte en los entornos con prevalencia alta de la infección por el VIH y condicional donde la prevalencia sea baja, evidencia de calidad alta.)</p> <p>Utilización de mascarillas con filtro de partículas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe proporcionar el equipo de protección (mascarilla con filtro de partículas que cumpla o exceda las normas N95 establecidas por los CDC/NIOSH de los Estados Unidos o las normas FFP2 de la Unión Europea) al personal de atención de salud que se ocupa de los pacientes con tuberculosis contagiosa (presunta o confirmada) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja). |
| Tuberculosis multirresistente e infección por el VIH | <p>Se recomienda el tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis farmacorresistente que precisan fármacos antituberculosos de segunda línea, independientemente de las cifras de linfocitos CD4, lo antes posible (en las primeras 8 semanas) después del inicio del tratamiento antituberculoso (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf).</p> |
| 5.2.3 Enfermedad criptocócica Diagnóstico de la enfermedad criptocócica | <p>La realización pronta de la punción lumbar con medición de la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo y la determinación del antígeno criptocócico (CrAg) o la prueba rápida de detección del CrAg en suero (aglutinación en látex o prueba de flujo lateral) es la estrategia diagnóstica preferida (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> |

| Capítulo | Recomendación |
|---|--|
| Prevención de la enfermedad criptocócica | <p>La administración rutinaria de profilaxis antimicótica primaria para la enfermedad criptocócica en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH cuyas cifras de linfocitos CD4 son inferiores a 100 células/mm³ y cuyo estado frente al CrAg es negativo o se desconoce no se recomienda antes de haber comenzado el TAR, a menos que se prevea un retraso prolongado en el inicio del TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).</p> <p>La práctica corriente de la detección sérica o plasmática del CrAg en adultos que nunca han recibido TAR, seguida de un tratamiento antimicótico preventivo cuando el resultado es positivo con el objeto de disminuir la aparición de la enfermedad criptocócica, se puede considerar antes de iniciar el TAR en las siguientes situaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/mm³; y donde esta población presenta además una prevalencia alta (>3%)¹ de antigenemia criptocócica (recomendación condicional, evidencia de calidad baja). <p>No se recomienda la detección rutinaria del CrAg en adolescentes y niños que nunca han recibido el TAR con profilaxis antimicótica primaria para enfermedad criptocócica en quienes presenten CrAg positivo, antes de comenzar el TAR (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> |
| Esquemas terapéuticos de inducción, consolidación y mantenimiento con antimicóticos | <p>En la fase de inducción del tratamiento en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH que tienen enfermedad criptocócica (meníngea y no meníngea diseminada) se recomiendan los siguientes esquemas antimicóticos de 2 semanas por orden de preferencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Anfotericina B + flucitosina (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta). Anfotericina B + fluconazol (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Ciclo corto de anfotericina B (de 5 a 7 días) + fluconazol en dosis alta (hasta completar 2 semanas de inducción) cuando no se puede suministrar un conjunto mínimo de hidratación preventiva y reemplazo de electrolitos con supervisión y tratamiento de los efectos tóxicos durante todo el período de inducción de dos semanas (recomendación condicional, evidencia de calidad baja). Fluconazol en dosis alta + flucitosina, cuando la anfotericina B no está disponible (recomendación condicional, evidencia de calidad baja). Fluconazol en dosis alta exclusivo, cuando la anfotericina B no está disponible (recomendación condicional, evidencia de calidad baja). <p>En la fase de consolidación del tratamiento de adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH que tienen meningitis criptocócica o enfermedad diseminada no meníngea se recomienda el siguiente esquema antimicótico de 8 semanas:</p> <p>Fluconazol 400-800 mg/día después de una inducción de 2 semanas con el esquema de anfotericina B (6-12 mg/kg por día hasta 400-800 mg/día en menores de 19 años).</p> |
| Prevención, seguimiento y tratamiento de los efectos tóxicos de la anfotericina B | <p>En los adultos con infección por el VIH que reciben esquemas que contienen anfotericina B como tratamiento de la enfermedad criptocócica se recomienda un conjunto mínimo de medidas de prevención, seguimiento y tratamiento de las reacciones adversas graves del tratamiento con anfotericina B a fin de reducir al mínimo la hipopotasemia y la nefrotoxicidad, (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> |
| Sincronización del inicio del TAR | <p>No se recomienda iniciar de inmediato el TAR en los pacientes con infección por el VIH y con meningitis criptocócica debido al riesgo alto de SIRI potencialmente mortal (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>En adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH y con diagnóstico reciente de meningitis criptocócica se debe diferir el inicio del TAR hasta que haya pruebas de una respuesta clínica sostenida al tratamiento antimicótico y después de 4 semanas de tratamiento de inducción y de consolidación con pautas que contengan anfotericina B combinada con flucitosina o fluconazol o después de 4 a 6 semanas de tratamiento con un esquema de inducción y consolidación con fluconazol en dosis altas por vía oral (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> |

¹ El umbral de prevalencia por encima del cual la detección es costo-efectiva fue de 1% al utilizar la prueba de flujo lateral en un estudio reciente (Meya D, Rajasingham R, Rolfes M, Birkenkamp K, Boulware D. *Cost benefit of integrating cryptococcal antigen screening and preemptive treatment into routine HIV care*. En: Conferencia Internacional sobre el sida, Washington, D.C., del 22 al 27 de julio del 2012 [resumen MOAB0102]). El umbral de costo-efectividad de la prevalencia puede variar en función del costo de la prueba antigénica utilizada (aglutinación en látex o prueba de flujo lateral) y del costo de la farmacoterapia.

| Capítulo | Recomendación |
|---|---|
| Suspensión del tratamiento de mantenimiento con azoles (profilaxis secundaria) | <p>En adultos y adolescentes con infección por el VIH que han recibido un tratamiento eficaz de la enfermedad criptocócica (meníngea y no meníngea), se recomienda interrumpir el tratamiento antimicótico de mantenimiento en función de los siguientes criterios:</p> <p>Donde no se cuente con seguimiento de la carga viral del VIH:</p> <p>Cuando la situación clínica de los pacientes sea estable, la adhesión al TAR adecuada y hayan recibido tratamiento antimicótico de mantenimiento como mínimo durante un año y la cifra de linfocitos CD4 sea igual o superior a 200 células/mm³ (dos mediciones a 6 meses de intervalo) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>Donde se cuente con el seguimiento de la carga viral del VIH:</p> <p>Cuando la situación clínica de los pacientes sea estable, la adhesión al TAR adecuada y hayan recibido tratamiento antimicótico de mantenimiento como mínimo durante un año y la cifra de linfocitos CD4 sea igual o superior a 100 células/mm³ (dos mediciones a 6 meses de intervalo) y presenten supresión de la carga viral (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> <p>En los niños entre 2 y 5 años de edad con infección por el VIH que han recibido un tratamiento eficaz de la enfermedad criptocócica (meníngea y no meníngea), se recomienda suspender el tratamiento de mantenimiento antimicótico cuando el estado clínico del niño sea estable, la adhesión al TAR adecuada y haya recibido el tratamiento antimicótico de mantenimiento como mínimo durante un año y el porcentaje de linfocitos CD4 sea superior a 25% o la cifra absoluta sea mayor de 750 células/mm³ (dos mediciones a 6 meses de intervalo) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> |
| 5.3 Prevención, detección y tratamiento de otras comorbilidades y atención crónica de las personas seropositivas frente al VIH | |
| <p>NUEVA</p> <p>5.3.1 Evaluación y tratamiento de las enfermedades no transmisibles</p> | <p>Se debe evaluar y controlar el riesgo cardiovascular en todas las personas con infección por el VIH en conformidad con los protocolos estandarizados que se recomiendan para la población general¹ (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>5.3.2 Evaluación y tratamiento de la depresión en las personas con infección por el VIH</p> | <p>La evaluación y el tratamiento de la depresión se deben incluir en el conjunto de servicios de atención de la infección por el VIH dirigido a todas las personas con infección por el VIH (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> |

¹ El protocolo PEN de la OMS se dirige a los siguientes grupos poblacionales con fines de detección de la ECV: edad >40 años, fumadores, personas con hipertensión o diabetes ya diagnosticadas, perímetro de la cintura >90 cm en las mujeres y >110 cm en los hombres y antecedentes familiares de diabetes o ECV prematura. Se puede obtener mayor información acerca del PEN en: www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en.

| Capítulo | Recomendación |
|---|---|
| 6. PRESTACIÓN DE SERVICIOS | |
| 6.4 Vinculación del diagnóstico de VIH con el sistema de atención | |
| <p>NUEVA</p> <p>6.4.1 Intervenciones que garantizan una vinculación oportuna</p> | <p>Después de comunicar el diagnóstico de infección por el VIH, se debe ofrecer un conjunto de intervenciones de apoyo con el fin de lograr una vinculación oportuna a los servicios de atención en todas las personas con infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Las siguientes intervenciones han demostrado un beneficio en cuanto a la mejora del vínculo a la atención después de un diagnóstico de infección por el VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intervenciones agilizadas que disminuyen el lapso entre el diagnóstico y la participación en la atención, como las siguientes: a) vínculo reforzado al tratamiento de los casos, b) apoyo a la revelación del estado frente al VIH, c) localización de los pacientes, d) capacitación del personal en materia de prestación de servicios múltiples y e) servicios agilizados (evidencia de calidad moderada); • estrategias de apoyo entre pares¹ y de facilitadores de la vinculación (evidencia de calidad moderada); y • estrategias de mejoramiento de la calidad mediante la utilización de datos para mejorar el vínculo (evidencia de calidad baja). |
| <p>NUEVA</p> <p>6.4.2 Pruebas de cuantificación de los linfocitos CD4 en el lugar de la atención</p> | <p>La determinación de la cifra de linfocitos CD4 en el lugar de la atención se puede utilizar con el fin de priorizar a los pacientes que requieran una vinculación urgente a la atención y al inicio del TAR (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>6.4.3 Conectividad del laboratorio</p> | <p>Se puede considerar la posibilidad de utilizar la comunicación electrónica con el fin de transferir los resultados de las pruebas y reducir las demoras frente a resultados de diagnóstico temprano del lactante y otras pruebas de laboratorio esenciales (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>6.5 Retención en la atención</p> | <p>Los programas deben prestar apoyo comunitario a las personas con infección por el VIH a fin de mejorar la retención en la atención de esta infección (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>Las siguientes intervenciones comunitarias han demostrado su beneficio en cuanto al aumento de la retención en la atención:</p> <ul style="list-style-type: none"> • conjunto de intervenciones comunitarias² (niños: evidencia de calidad baja; adultos: evidencia de calidad muy baja) • clubes de adhesión³ (evidencia de calidad moderada) • atención especial a las personas de alto riesgo (evidencia de calidad muy baja). |
| <p>NUEVA</p> <p>6.6 Adhesión</p> | <p>Se deben ofrecer intervenciones de apoyo a la adhesión al tratamiento a las personas que reciben TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Las siguientes intervenciones han demostrado beneficios en cuanto al mejoramiento de la adhesión y la supresión viral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • el asesoramiento entre pares (evidencia de calidad moderada); • los mensajes de texto al teléfono móvil (evidencia de calidad moderada); • los mecanismos recordatorios (evidencia de calidad moderada); • las terapias cognitivo-conductuales (evidencia de calidad moderada); • la capacitación en habilidades conductuales y la capacitación sobre la adhesión al tratamiento (evidencia de calidad moderada); y • los esquemas con combinaciones de fármacos en dosis fijas administrados una vez al día (evidencia de calidad moderada) |

¹ El apoyo entre pares incluye el asesoramiento entre pares.

² Defensores de los pacientes e intervenciones de tratamiento y apoyo entre pares que ofrecen apoyo a la adhesión terapéutica y apoyo psicosocial en la comunidad.

³ Apoyo entre pares, distribución de ARV y evaluación por parte de trabajadores de salud no clínicos o no profesionales.

| Capítulo | Recomendación |
|---|--|
| <p>NUEVA</p> <p>6.7 Frecuencia en que se realizan las consultas clínicas y se recoge la medicación</p> | <p>Se recomiendan consultas clínicas menos frecuentes (cada 3 a 6 meses) en las personas con situación clínica estable que reciben TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).¹</p> <p>Se recomiendan que la medicación se recoja de manera menos frecuente (cada 3 a 6 meses) en las personas con situación clínica estable que reciben TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).²</p> |
| 6.8 Delegación de funciones y tareas compartidas | <p>NUEVA</p> <p>Los prestadores de atención de salud no profesionales capacitados y supervisados pueden distribuir el TAR a adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> |
| | <p>Los profesionales clínicos que no son médicos, las parteras y el personal de enfermería capacitados pueden iniciar el TAR de primera línea (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Los profesionales clínicos que no son médicos, las parteras y el personal de enfermería capacitados pueden mantener a los pacientes en TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Los agentes de salud comunitarios capacitados y supervisados pueden dispensar el TAR entre las consultas clínicas periódicas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).</p> <p>Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/).</p> |
| 6.9 Descentralización | <p>La descentralización del tratamiento y la atención de la infección por el VIH se debe considerar como un medio para aumentar el acceso a la atención y mejorar la retención:</p> <ul style="list-style-type: none"> • el inicio del TAR en los hospitales y su mantenimiento en establecimientos de salud periféricos (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja); • el inicio y mantenimiento del TAR en establecimientos de salud periféricos (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja); y • el inicio del TAR en establecimientos de salud periféricos y su mantenimiento en el ámbito comunitario (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).³ |
| 6.10 Integración y vinculación de los servicios | |
| 6.10.1 Prestación del TAR en los entornos de atención de la salud maternoinfantil | <p>En las situaciones de epidemia generalizada se debe iniciar y mantener el TAR en las embarazadas, las puérperas y los lactantes que cumplan los criterios⁴ en los entornos de atención de la salud maternoinfantil, vinculándolos a la atención continua relacionada con el VIH y el TAR cuando sea apropiado (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/).</p> |
| 6.10.2 Prestación del TAR en los entornos de tratamiento de la tuberculosis y prestación del tratamiento antituberculoso en los entornos de atención de la infección por el VIH | <p>En los lugares con carga alta de tuberculosis e infección por el VIH, se debe iniciar el TAR en las personas con infección por el VIH en los entornos donde se administra el tratamiento antituberculoso, vinculándolas a la atención continua relacionada con el VIH y el TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>En los lugares con carga alta de tuberculosis e infección por el VIH, el tratamiento antituberculoso de las personas con infección por el VIH se puede brindar en entornos de atención de la infección por el VIH donde también se haya realizado el diagnóstico de tuberculosis (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/).</p> |

¹ En la fecha de las consultas clínicas corrientes, se debe coordinar la recogida programada de la medicación a fin de disminuir la frecuencia de las citas.

² Se debe fortalecer la gestión del suministro de los ARV a fin de asegurar su disponibilidad y prevenir los desabastecimientos, en el marco de una frecuencia menor para recoger la medicación.

³ El ámbito comunitario incluye los puntos de actividades de extensión, los puestos de salud, los servicios prestados en el hogar o en organizaciones comunitarias. La frecuencia de las consultas clínicas dependerá del estado de salud.

⁴ Todas las personas con infección por el VIH cumplen ahora los criterios para iniciar el TAR, independientemente de la cifra de linfocitos CD4.

| Capítulo | Recomendación |
|---|--|
| 6.10.3 Prestación del TAR en los entornos donde se suministra tratamiento de sustitución con opioides | <p>El TAR se debe iniciar y mantener en las personas con infección por el VIH que cumplan los criterios¹ en los entornos de atención donde se proporciona tratamiento de sustitución con opioides (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>6.10.4 Servicios de atención de las ITS y de planificación familiar en los entornos de atención de la infección por el VIH</p> | <p>Los servicios de atención de las infecciones de transmisión sexual (ITS) y de planificación familiar se pueden integrar a los entornos de atención de la infección por el VIH (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> |
| 6.11 Prestación de servicios relacionados con la infección por el VIH a adolescentes | <p>NUEVA</p> <p>Se deben instaurar servicios de salud adaptados a los adolescentes en los servicios relacionados con la infección por el VIH a fin de lograr su participación y mejorar los resultados (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).</p> <p>Las estrategias comunitarias pueden mejorar la adhesión al tratamiento y reforzar la retención en la atención de los adolescentes con infección por el VIH (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>La capacitación de los trabajadores de salud puede contribuir a la adhesión terapéutica y a mejorar la retención en la atención de los adolescentes con infección por el VIH (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>Es necesario asesorar a los adolescentes acerca de los posibles beneficios y riesgos de revelar a otras personas su estado serológico con respecto a la infección por el VIH, y empoderarlos y apoyarlos para que determinen si quieren hacerlo y cuándo, cómo y a quién (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).</p> <p>HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en).</p> |

¹ Todas las personas con infección por el VIH cumplen ahora los criterios para iniciar el TAR, independientemente de la cifra de linfocitos CD4.

Indicación de buenas prácticas

En el siguiente cuadro se proporcionan las indicaciones de buenas prácticas efectuadas por los grupos de formulación de las directrices del 2015.

| Capítulo | Indicación de buenas prácticas |
|--|--|
| <p>NUEVA</p> <p>2.5.4 Pruebas y asesoramiento iniciados por el prestador</p> | <p>En todos los entornos, a los niños cuyo padre o madre hayan contraído la infección por el VIH se les debe ofrecer sistemáticamente la realización de pruebas de detección del VIH; si se encuentra que han contraído la infección o están en alto riesgo de contraerla por medio de la lactancia materna, se los vinculará a los servicios de tratamiento o prevención.</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>4.1.1 Inicio acelerado del TAR</p> | <p>Se debe hacer lo posible por acortar el lapso entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el inicio del TAR, teniendo en cuenta la evaluación de la disposición de la persona.</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>4.4.7 Profilaxis en el lactante</p> | <p>En los entornos con un alto riesgo de transmisión maternoinfantil, además de proporcionar profilaxis del lactante reforzada, el TAR se debe iniciar con carácter urgente en todas las mujeres embarazadas y lactantes, incluso cuando se detecta al final del embarazo o en el posparto, dado que la forma más eficaz de prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH consiste en reducir la carga viral materna.¹</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>5.3.1 Evaluación y tratamiento de las de enfermedades no transmisibles</p> | <p>Las estrategias de prevención y reducción del riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares que abordan los factores modificables como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, la alimentación poco saludable y la falta de actividad física se deben aplicar a todas las personas con infección por el VIH.</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>6.8 Delegación de tareas y tareas compartidas</p> | <p>El personal capacitado y supervisado que no pertenece al laboratorio, incluido el personal no profesional, puede obtener muestras sanguíneas por punción digital.</p> |
| <p>NUEVA</p> <p>6.12 Mejora de la calidad de los servicios relacionados con la infección por el VIH</p> | <p>Los programas contra el VIH deben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prestar atención centrada en la persona que dé prioridad y se organice en torno a las necesidades de salud, las preferencias y las expectativas de la persona y las comunidades, defienda la dignidad individual y el respeto, sobre todo de los grupos vulnerables, y 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 la adopción de decisiones fundamentadas; • ofrecer servicios clínicos y de otro tipo que sean seguros, aceptables y apropiados, proporcionados de manera oportuna y cuyo objetivo consista en reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con la infección por el VIH y mejorar los resultados en materia de salud y la calidad de vida en general; y • promover una utilización eficiente y eficaz de los recursos. |

²⁹ Siempre que sea posible, se debe hacer todo lo necesario para detectar la infección por el VIH en las embarazadas con el tiempo suficiente para evitar la necesidad de una profilaxis de alto riesgo.



INTRODUCCIÓN

1

| | |
|--|----|
| 1.1 Contexto | 2 |
| 1.2 Objetivos | 3 |
| 1.3 Público destinatario | 3 |
| 1.4 Principios rectores | 3 |
| 1.5 Métodos de formulación de las directrices..... | 4 |
| 1.6 Organización de las directrices | 12 |

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Contexto

Estas directrices brindan orientación sobre el diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la atención a las personas con infección por el VIH y el uso de fármacos antirretrovirales (ARV) para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Se estructuran a lo largo del proceso continuo de realización de pruebas de detección del VIH, la prevención, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH. Esta edición actualiza las directrices unificadas de la OMS del 2013 sobre el uso de los antirretrovirales (1), sobre la base de una revisión exhaustiva de la nueva evidencia que se llevó a cabo en el 2015.

Aunque los países se encuentran en diferentes etapas de la cobertura del TAR y de aplicación de la edición del 2013 de las directrices, en el 2016 hay una tendencia sostenida a ampliar aún más el acceso al TAR, iniciar el tratamiento antes y ampliar el uso de ARV para la prevención de la infección por el VIH. En estas directrices se presentan varias recomendaciones nuevas, como la recomendación de proporcionar TAR de por vida a todos los niños, adolescentes y adultos con infección por el VIH, incluidas todas las mujeres durante el embarazo y la lactancia con infección por el VIH, independientemente de la cifra de linfocitos CD4. La OMS también ha ampliado las recomendaciones anteriores en lo que respecta al ofrecimiento de profilaxis previa a la exposición (PrEP), que inicialmente era a algunos grupos de población clave y se amplió a todos los grupos poblacionales con una incidencia de la infección por el VIH superior a 3 por 100 personas-año.¹ Ahora se recomienda una clase más reciente de ARV como opción para el tratamiento de primera línea en entornos con recursos limitados, así como una dosis reducida de un fármaco anteriormente recomendado, el efavirenz, para mejorar la tolerabilidad.

Poner en práctica los nuevos enfoques y recomendaciones de estas directrices en el nivel nacional y mundial tendrá importantes repercusiones en el establecimiento de las prioridades programáticas, el financiamiento y la prestación de servicios. Al igual que en la edición del 2013, las directrices brindan orientación operativa y sobre la prestación de servicios para ayudar a los países a medida que avanzan en la aplicación de nuevos enfoques, incluida la orientación sobre la integración de las estrategias y los servicios relacionados con el VIH y otros servicios y estrategias para optimizar la calidad de los servicios a lo largo del proceso continuo de atención, que incluye la vinculación, la retención, la adhesión al tratamiento y los servicios de salud adaptados a los adolescentes. Cabe señalar que la orientación del 2016 sobre la prestación de servicios (capítulo 6) subraya la necesidad de que los países brinden atención diferenciada mediante una frecuencia reducida de visitas a los consultorios y la distribución de TAR en la comunidad para ayudar a los países a hacer frente a la cohorte cada vez mayor de personas que se encuentran estables siguiendo el TAR y a reducir la carga que pesa sobre las personas que reciben tratamiento y los establecimientos de salud a medida que aumente el número de personas que cumplen los criterios para recibir tratamiento según estas directrices.

¹ Debido a la repercusión prevista en la salud pública, las nuevas recomendaciones de estas directrices sobre cuándo iniciar el TAR y la profilaxis previa a la exposición (PrEP) se publicaron en septiembre del 2015 (Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>), consultado el 6 de octubre del 2015).

1.2 Objetivos

Los objetivos de estas directrices son:

- formular recomendaciones clínicas actualizadas, basadas en la evidencia, en las que se describe una estrategia de salud pública para proporcionar ARV para la prevención y el tratamiento de la infección por el VIH en todos los grupos etarios y poblacionales en el contexto del proceso continuo de atención de la infección por el VIH, centrándose en entornos donde la capacidad y los recursos del sistema de salud son limitados;
- brindar orientación sobre temas clave, tanto operativos como de prestación de servicios, que deben abordarse para aumentar el acceso a los servicios relacionados con la infección por el VIH, fortalecer el proceso continuo de atención de la infección por el VIH e integrar aún más la provisión de ARV en los sistemas de salud; y
- proporcionar orientación programática a los encargados de tomar decisiones y de la planificación en el nivel nacional sobre la adaptación, el establecimiento de prioridades y la aplicación de las recomendaciones clínicas y operativas, así como el seguimiento de su ejecución e impacto.

1.3 Público destinatario

Estas directrices se han concebido principalmente para que las utilicen los gestores de los programas nacionales contra el VIH. También serán de interés para los siguientes destinatarios:

- consejos asesores nacionales sobre el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH;
- gestores de programas nacionales contra la tuberculosis;
- gestores de programas nacionales contra las hepatitis;
- directores de servicios de atención de las infecciones de transmisión sexual;
- gestores de programas de salud de la madre, el recién nacido y el niño, y de salud sexual y reproductiva;
- médicos y otros profesionales de salud;
- directores de servicios nacionales de laboratorio;
- personas con infección por el VIH y organizaciones comunitarias; y
- organismos y organizaciones internacionales y bilaterales que prestan apoyo financiero y técnico a los programas contra el VIH en los países de ingresos bajos y medianos.

1.4 Principios rectores

La formulación de estas directrices se basa en los siguientes principios, que deben guiar la aplicación de las recomendaciones:

- Las directrices deben contribuir al logro de metas clave mundiales y nacionales relativas a la infección por el VIH para el 2016-2021 y acelerar dicho logro (2), así como al alcance de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (3).
- Las directrices se basan en un enfoque de salud pública para ampliar el uso de los ARV a lo largo del proceso continuo de prevención, tratamiento y atención de la infección por el VIH.

- La formulación y la ejecución de las directrices deben hacer efectivos los derechos y las responsabilidades de las personas con infección por el VIH y promover los principios de mayor participación de las personas con infección por el VIH y de participación significativa de las personas con infección por el VIH.
- Además de fortalecer el proceso continuo de prestación de servicios relacionados con la infección por el VIH, las recomendaciones de las directrices deben ponerse en práctica con miras a fortalecer sistemas de salud más amplios y la provisión de la atención universal de salud.
- La ejecución de las directrices debe ir acompañada de esfuerzos para promover y proteger los derechos humanos de las personas que necesitan servicios relacionados con la infección por el VIH, como la garantía del consentimiento informado, la prevención de la estigmatización y la discriminación en la prestación de servicios, y la promoción de la equidad de género.
- La aplicación de las recomendaciones de estas directrices debe basarse en el contexto local, incluidas las características epidemiológicas del VIH, la disponibilidad de recursos y la existencia de comorbilidades, la organización y la capacidad del sistema de salud y la costo-efectividad prevista.

1.5 Métodos de formulación de las directrices

1.5.1 Participantes en las directrices

La OMS convocó a cinco grupos para realizar funciones específicas de formulación de directrices:

- Un grupo de orientación interno de la OMS coordinó el proceso general de formulación de las directrices.
- Un grupo básico de expertos externos aportó orientación estratégica al proceso de formulación de las directrices. Los miembros de este grupo también realizaron la revisión externa de las directrices.
- Un grupo de formulación de directrices clínicas analizó la evidencia y elaboró recomendaciones clínicas relacionadas con las pruebas de detección del VIH y el uso de ARV para la prevención y el tratamiento.
- Un grupo de formulación de directrices operativas analizó la evidencia y formuló recomendaciones relacionadas con el conjunto de componentes de la prestación de atención y servicios de estas directrices.
- Un grupo de revisión externa llevó a cabo la revisión científica externa de todo el documento de las directrices.

La composición de los dos grupos de formulación de directrices se ajustaba a los procedimientos de formulación de directrices de la OMS (4); dichos grupos estaban formados por expertos, investigadores y gestores de programas sobre el VIH, epidemiólogos, expertos en derechos humanos, representantes de organismos de las Naciones Unidas y representantes de organizaciones de la sociedad civil y de redes de personas con infección por el VIH. Se tuvo en cuenta que hubiera una representación apropiada por sexo y región. Los representantes de la sociedad civil fueron seleccionados mediante una convocatoria de candidaturas; se seleccionaron 8 participantes de entre más de 90 candidatos. El grupo de referencia de la sociedad civil de la OMS sobre el VIH contribuyó al proceso de selección de los participantes de la sociedad civil. Los presidentes de ambos grupos de formulación de directrices también participaron en el grupo básico para garantizar su coherencia. Se seleccionó a los miembros del grupo de revisión externa para aportar mayor representación geográfica.

1.5.2 Conflictos de intereses

Los conflictos de intereses se abordaron de la siguiente manera:

1. Se solicitó a todos los participantes externos que contribuyeron a formular estas directrices —incluidos los miembros del grupo básico, el grupo de formulación de las directrices clínicas, el grupo de formulación de las directrices operativas y el grupo de revisión externa— cumplimentar la declaración de intereses de la OMS antes de incorporarse en el proceso de formulación de las directrices y de participar en las reuniones del grupo de formulación. Se solicitó a todos los participantes que notificaran a la OMS cuanto antes cualquier cambio de la información declarada que se produjera en el curso de este trabajo.
2. De acuerdo con las normas de la OMS de declaración de intereses de los expertos, en el sitio web de la OMS dedicado al VIH se publicó durante 14 días una biografía breve de todos los miembros de los grupos de formulación de las directrices, con una descripción del objetivo de las reuniones de los grupos. No se recibieron objeciones ni comentarios públicos con respecto a los miembros de los grupos.
3. Los formularios de declaración de intereses completos fueron examinados por el grupo de orientación de la OMS sobre directrices con miras a gestionar los intereses revelados en lo que respecta al uso de ARV para tratar y prevenir la infección por el VIH. Cuando se declaró algún conflicto de intereses, el grupo de orientación de la OMS determinó si tales conflictos eran suficientemente importantes para afectar el juicio objetivo del experto sobre el proceso de formulación de las directrices y sus recomendaciones. Para garantizar la coherencia, el grupo de orientación de la OMS aplicó los criterios para evaluar la gravedad de los conflictos de intereses que figuran en el Manual para la elaboración de directrices de la OMS (4).
4. Los procedimientos para gestionar los conflictos de intereses declarados se llevaron a cabo conforme a las Directrices para la declaración de intereses (expertos) de la OMS. Los conflictos de intereses que justificaron la adopción de medidas por parte del grupo de orientación de la OMS sobre directrices surgieron cuando los expertos habían obtenido financiamiento de un organismo o una institución para realizar investigaciones directamente relacionadas con cualquiera de las recomendaciones de las directrices. En las reuniones del grupo de formulación de las directrices, se restringió la participación en los debates o en la formulación de las recomendaciones de los expertos afectados por conflictos de intereses académicos.
5. Todos los intereses declarados pertinentes (x de x en el grupo de grupo de formulación de las directrices clínicas y x de x en el grupo de formulación de las directrices operativas) se resumen con el plan de gestión acordado (anexos 1 y 2). La mayor parte de los participantes de los grupos de formulación de las directrices no declararon conflictos de intereses significativos en relación con ninguna de las reuniones.
6. Los intereses declarados se transmitieron a todos los participantes en la reunión de los grupos de formulación de las directrices para que los grupos conocieran los intereses de los miembros.
7. Las observaciones sobre las directrices recibidas del grupo de revisión externa se examinaron en relación con los intereses declarados por cada miembro.
8. Todos los formularios de declaración de intereses se encuentran en un documento electrónico en el Departamento de VIH/Sida de la OMS y se conservarán durante 10 años.

El grupo de orientación de la OMS sobre directrices reconoce que limitar la participación de expertos clave es problemático, dada la contribución significativa de las empresas farmacéuticas a la investigación sobre el VIH y los ensayos de los fármacos ARV, así como la participación de varios expertos como investigadores en ensayos importantes.

La elaboración de estas directrices contó con financiamiento de la Fundación Bill y Melinda Gates, el Plan de Emergencia para el Alivio del SIDA del Presidente de los Estados Unidos, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.

1.5.3 Síntesis de la evidencia

Revisiones sistemáticas de la evidencia

El grupo de orientación de la OMS sobre directrices formuló preguntas sobre la población, la intervención, el comparador y el resultado (PICO por su sigla en inglés) para orientar las revisiones sistemáticas. Las siguientes reuniones de asesoramiento técnico celebradas en el 2014 y el 2015 contribuyeron con este proceso:

- una consulta sobre el tratamiento de la infección por el VIH en adolescentes (5);
- una consulta sobre nuevas estrategias para optimizar la atención en el período posnatal: profilaxis, alimentación y diagnóstico del lactante;
- optimización 2 de los ARV en pediatría (6);
- el futuro de la PrEP en la prevención combinada de la infección por el VIH, OMS y ONUSIDA; determinación del alcance para el desarrollo de recomendaciones adicionales sobre el uso de la PrEP para la prevención de la transmisión sexual del VIH, Grupo de Orientación Técnica sobre la Profilaxis Previa a la Exposición;
- una consulta de determinación del alcance del conjunto de medidas de atención a las personas con infección por el VIH (7);
- una consulta de determinación del alcance sobre las afecciones crónicas concomitantes en las personas con infección por el VIH (8);
- una consulta de determinación del alcance sobre las áreas prioritarias y el trabajo necesario con respecto a la toxicidad de los ARV (9);
- una reunión de determinación del alcance sobre el uso de la carga viral y los análisis de los linfocitos CD4 en la atención de la infección por el VIH; y
- una consulta sobre el fortalecimiento de la calidad de los servicios clínicos relacionados con la infección por el VIH en los entornos con recursos limitados.

Los equipos de revisión sistemática (suplemento B en la web) elaboraron protocolos y llevaron a cabo revisiones. Se utilizaron las directrices PRISMA [Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses] para las revisiones sistemáticas y se emplearon metanálisis para notificar las revisiones (10). En el suplemento B en la web se incluyen las estrategias de búsqueda, una evaluación de la calidad y la síntesis de los resultados de todas las revisiones sistemáticas realizadas en el 2015. Los datos de las revisiones sistemáticas se resumieron y presentaron como perfiles de evidencia usando el enfoque GRADE (clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones) (11).

Se realizaron varias revisiones usando un metanálisis en red para evaluar la inferencia sobre la eficacia comparativa de intervenciones que podían haberse evaluado o no entre sí. Se consultó al grupo de trabajo GRADE de la OMS sobre la interpretación de los resultados y el uso del sistema GRADE en la evaluación de la calidad general de la evidencia a partir de estas revisiones.

Se llevaron a cabo revisiones de la exactitud de las pruebas diagnósticas según la metodología Cochrane. Se elaboraron resúmenes de los perfiles de evidencia usando un enfoque GRADE adaptado en consulta con el comité de examen de directrices de la OMS y el metodólogo del grupo de formulación de las directrices clínicas.

Valores de los resultados

Se distribuyó una lista de los posibles resultados de interés a los miembros de los dos grupos de formulación de las directrices. Se pidió a los miembros de ambos grupos que calificaran la importancia en una escala de 1 (no importante) a 9 (fundamental) desde el punto de vista de las personas con infección por el VIH, con el fin de considerar la importancia de los valores para los usuarios de los servicios. Se usaron el promedio de las puntuaciones y la variabilidad de cada resultado para determinar los resultados fundamentales para la toma de decisiones.

Calidad general de la evidencia

Se usó el método GRADE para valorar la calidad general de la evidencia (cuadro 1.1).

La calidad de la evidencia se define como la confianza en que las estimaciones del efecto notificadas son adecuadas para basar en ellas una recomendación específica. El sistema GRADE clasifica la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos controlados aleatorizados se califican inicialmente como evidencia de calidad alta, pero su calificación puede disminuir por varios motivos, como el riesgo de sesgo, la incongruencia de los resultados, el carácter indirecto de la evidencia, la imprecisión y el sesgo de publicación. Los estudios de observación se califican inicialmente como de calidad baja, pero su calificación puede aumentar si la magnitud del efecto del tratamiento es muy grande, si la evidencia indica una relación dosis-respuesta o si todos los factores de confusión residuales verosímiles redujeran el efecto demostrado o aumentarían el efecto en el caso de que no se observara ningún efecto.

La fuerza de una recomendación refleja el grado de confianza del grupo de formulación de las directrices en que los efectos deseables de la recomendación superan a los efectos indeseables (12). Los efectos deseables (posibles beneficios) pueden incluir resultados beneficiosos en materia de salud (como una incidencia reducida de la infección por el VIH y una disminución de la morbilidad y la mortalidad); la reducción de la carga para las personas o los servicios de salud; y la posible disminución de los costos para las personas, las comunidades, el programa o el sistema de salud. Los efectos indeseables (posibles daños) incluyen los que afectan a las personas, las familias,

Cuadro 1.1 Calidad de la evidencia según el sistema GRADE

| Calidad de la evidencia | Definición |
|-------------------------|---|
| Alta | Estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima mucho a la estimación del efecto. |
| Moderada | Estamos moderadamente seguros de la estimación del efecto: es probable que el efecto verdadero se aproxime a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente. |
| Baja | Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto verdadero puede diferir sustancialmente de la estimación del efecto. |
| Muy baja | Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto verdadero difiera sustancialmente de la estimación del efecto. |

las comunidades o los servicios de salud. El daño puede incluir el uso de recursos y repercusiones en los costos de la aplicación de las recomendaciones, resultados clínicos adversos (como la farmacoresistencia o la toxicidad medicamentosa), y ramificaciones legales como la tipificación de ciertas prácticas como delitos.

Fuerza de las recomendaciones

Las recomendaciones se califican, en cuanto a su fuerza, como fuertes o condicionales.

Cuando se confía en que los efectos deseables de la adhesión a la recomendación superan claramente a los efectos indeseables, se considera que es una recomendación fuerte.

Cuando los grupos de formulación de las directrices llegan a la conclusión de que los efectos deseables de la adhesión a la recomendación probablemente superan a los efectos indeseables o que ambos tipos de efectos están muy equilibrados, pero estos grupos no están seguros de este equilibrio en todas las situaciones, se califica como una recomendación condicional. En el momento de la ejecución, es preciso realizar el seguimiento y una evaluación rigurosa para hacer frente a estas incertidumbres, lo que probablemente aportará nueva evidencia que puede modificar el cálculo del equilibrio de ventajas e inconvenientes, e indicar la manera de superar cualquier problema de ejecución.

Fuentes de información clave

Modelización del posible impacto

Se empleó la modelización de los datos sobre el impacto de las intervenciones como apoyo para la toma de decisiones. Se utilizó un análisis de modelización causal, que comparó el efecto de varios criterios de inicio del tratamiento sobre la respuesta en términos de defunción y crecimiento de los niños y adolescentes de 5 a 16 años, para apoyar la recomendación sobre cuándo iniciar el TAR en niños y adolescentes. Los modelos creados para simular la manera en que el inicio inmediato del TAR, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4, podría afectar a la mortalidad por el VIH y la transmisión en el África subsahariana contribuyeron a la toma de decisiones sobre la recomendación respecto a cuándo deben comenzar el TAR los adultos.

También se elaboraron modelos de los beneficios de enfoques alternativos para hacer el seguimiento de las personas que reciben TAR, incluida la predicción de la mortalidad al cabo de 1 año usando el porcentaje y la cifra presente de linfocitos CD4 en los niños que reciben TAR. Los resultados de este trabajo fundamentaron los criterios relativos a los linfocitos CD4 sobre el cambio de tratamiento en niños sin acceso al seguimiento de la carga viral. Los costos y las consecuencias del seguimiento de la carga viral con muestras de sangre (gota de sangre seca) frente a muestras de plasma en países de ingresos bajos y medianos se usaron también para apoyar la toma de decisiones.

Uso de recursos

Los precios de los medicamentos de los esquemas de TAR se obtuvieron del mecanismo OMS de comunicación de precios mundiales (<http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/>).

Equidad y aceptabilidad

Usando un enfoque de métodos mixtos, se obtuvo evidencia sobre la aceptabilidad y los puntos de vista de los usuarios de los servicios. El grupo de orientación de la OMS sobre directrices examinó todas las preguntas sobre la población, la intervención, el comparador y el resultado (PICO) para determinar aquellas respecto a las cuales la obtención de datos de los usuarios de los servicios fundamentaría mejor la toma de decisiones. Se consideró que eran usuarios de los servicios las personas con infección por el VIH, los cuidadores de niños con infección por el VIH y el personal de salud.

Cuadro 1.2 Componentes del enfoque CERQual usados para evaluar la confianza en los resultados

| Componente | Descripción |
|-----------------------------------|--|
| Limitaciones metodológicas | Grado en que existen problemas en el diseño o la realización de los principales estudios que contribuyeron a la revisión de la evidencia. |
| Relevancia | Grado en que el conjunto de evidencia de los principales estudios que apoyaban un resultado de la revisión es aplicable al contexto de la pregunta de la revisión. |
| Adecuación de los datos | Determinación general del grado de riqueza y cantidad de datos que apoyan un resultado de la revisión. |
| Coherencia | La coherencia del resultado de la revisión aborda la cuestión de si el resultado está adecuadamente fundamentado en datos de los principales estudios. |

Se llevaron a cabo cuatro síntesis de evidencia cualitativa sobre los siguientes temas: 1) papel de la toxicidad de los ARV en la adhesión de las personas con infección por el VIH; 2) factores que obstaculizan y que favorecen las intervenciones para mejorar la vinculación a la atención; 3) factores que obstaculizan y que facilitan las intervenciones para mejorar la adhesión a los ARV; y 4) factores que obstaculizan y que facilitan las intervenciones para mejorar la retención en la atención de las personas que reciben TAR. El enfoque CERQual (Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative Research) (13) se empleó para evaluar la confianza en los resultados de las síntesis de evidencia cualitativa, usando cuatro factores (cuadro 1.2).

Se llevaron a cabo revisiones bibliográficas cualitativas (referencias bibliográficas publicadas y literatura gris) de los siguientes temas: 1) momento adecuado para iniciar el TAR en todos los grupos poblacionales (incluidas las mujeres durante el embarazo y la lactancia); 2) duración de la profilaxis del lactante; 3) PrEP; 4) frecuencia de las consultas y la recogida de medicación en el consultorio; 5) inicio del TAR el mismo día en que se realizan las pruebas de detección del VIH; 6) delegación de funciones para la obtención de muestras y la realización de pruebas diagnósticas y 7) prestación de servicios relacionados con las ITS y la planificación familiar en entornos de consultorios de atención de la infección por el VIH.

Se llevó a cabo una consulta en la comunidad sobre el momento de iniciar el TAR y sobre el uso de pruebas de determinación de la carga viral para el seguimiento de las personas con infección por el VIH. Siete redes de personas con infección por el VIH, apoyadas por una organización de investigación del ámbito mundial, realizaron 24 talleres para evaluar la aceptabilidad del inicio más temprano del TAR para las personas con infección por el VIH, los cuidadores y los prestadores de servicios de ocho países (India, Indonesia, Kenya, Perú, Portugal, Ucrania, Zambia y Zimbabwe). Otra consulta mundial sobre el tratamiento y la atención de los adolescentes y un análisis de la situación en los establecimientos también contribuyeron a la base de evidencia sobre la aceptabilidad del inicio más temprano del TAR en los adolescentes.

Algunas redes comunitarias realizaron debates en grupos de opinión para explorar los puntos de vista sobre el diagnóstico temprano de los lactantes hijos de mujeres con infección por el VIH y de las madres de lactantes expuestos al VIH en Kenya, Namibia y Nigeria. En una encuesta en línea sobre la calidad de la atención de la infección por el VIH a la que respondieron personas con infección por el VIH se obtuvieron respuestas de 534 personas; dicha encuesta se usó para apoyar la orientación sobre la calidad de la atención que se presenta en el capítulo 6.

Viabilidad

Se usaron datos programáticos procedentes de la experiencia de ejecución de los países para brindar apoyo a la toma de decisiones. Se presentaron datos programáticos de Brasil, Rwanda, Tailandia, Uganda y Viet Nam a los grupos de formulación de las directrices (14). Se usaron entrevistas cualitativas y una encuesta en línea para evaluar los puntos de vista de los gestores de programas contra el VIH en tres regiones de la OMS, y sus conclusiones contribuyeron a los debates sobre la viabilidad de las intervenciones.

La OMS también realizó una encuesta en los países de ingresos bajos y medianos sobre la disponibilidad y el uso de pruebas de diagnóstico de la infección por el VIH (15) y de fármacos ARV. Los resultados de una reunión con fabricantes de pruebas diagnósticas fundamentaron la toma de decisiones (16).

Reuniones de los grupos de formulación de las directrices

El grupo de formulación de las directrices clínicas y el grupo de formulación de las directrices operativas se reunieron en Ginebra (Suiza) en junio del 2015 para analizar la evidencia y formular recomendaciones. El grupo de formulación de las directrices operativas se reunió después del grupo de formulación de las directrices clínicas de modo que los participantes pudieran tener en cuenta las consideraciones relativas a la implementación de las decisiones tomadas en la reunión clínica.

El grupo de formulación de las directrices clínicas consideró la evidencia relativa a las preguntas PICO A1.1 a E1.1. El grupo de formulación de las directrices operativas consideró la evidencia relativa a las preguntas PICO F1.1 a F6.2. El grupo de formulación de las directrices clínicas celebró otra reunión virtual en septiembre del 2015 para examinar dos preguntas PICO que no se habían examinado plenamente en junio. En esta reunión hubo quórum del grupo de formulación de las directrices clínicas y se usó una estrategia de votación individual por turnos para obtener el consenso sobre las recomendaciones. Posteriormente se mantuvo la comunicación por correo electrónico para que todos los miembros del grupo de formulación de las directrices clínicas estuvieran de acuerdo con las recomendaciones formuladas mediante el debate virtual.

En las reuniones se presentaron revisiones sistemáticas y cuadros del tipo “de la evidencia a las decisiones” conforme al proceso GRADE (cuadro 1.3), y el respectivo metodólogo facilitó los debates. El suplemento A de la web presenta todos los cuadros de este tipo, incluidos los cuadros del perfil de evidencia según el sistema GRADE correspondientes a todas las preguntas PICO que dieron lugar a una recomendación.

Los grupos de formulación de las directrices tomaron decisiones por consenso. El grupo de formulación de las directrices clínicas votó como una ayuda a la toma de decisiones respecto a la pregunta sobre el momento en que los adultos deben iniciar el TAR en relación con la fuerza de la recomendación (con un voto mayoritario de 70%). No se celebraron otras votaciones para decidir la fuerza o direccionalidad de las recomendaciones.

Indicación de buenas prácticas

Se hicieron indicaciones de buenas prácticas cuando los grupos de formulación de las directrices consideraron que los beneficios compensaban sustancialmente cualquier consecuencia indeseable, en muchos casos teniendo en cuenta un gran cúmulo de evidencia indirecta con comparaciones indirectas para apoyar firmemente la decisión. Se aplicaron los principios para elaborar las indicaciones de buenas prácticas (17), pero no se han aplicado métodos GRADE formales en estas indicaciones. Cuando se haya hecho referencia a las indicaciones en otras directrices (a menudo denominadas “principios de buenas prácticas”), se indica la fuente.

Cuadro 1.3 Criterios a considerar en los cuadros del tipo “de la evidencia a las decisiones”

| Dominio | Fundamentos |
|--|--|
| Calidad de la evidencia | Es una evaluación del grado de confianza en la estimación del efecto: o sea, la probabilidad de que el efecto difiera sustancialmente de lo que se encuentra en la investigación. “Diferir sustancialmente” significa que existe una diferencia suficientemente grande que podría afectar a una decisión. |
| Beneficios y riesgos | Cuando se formula una nueva recomendación, es preciso sopesar los efectos deseables (beneficios) y los efectos no deseables (riesgos), considerando cualquier recomendación anterior y cualquier otra alternativa. Cuanto mayor sea la diferencia o el gradiente a favor de los beneficios respecto a los riesgos, más probable será que se haga una recomendación fuerte. |
| Valores de los resultados | Se trata de un juicio de la medida en que las personas afectadas por una intervención u opción valoran cada uno de los resultados. Cuando se sopesen los efectos deseables e indeseables de un tratamiento, es necesario considerar en qué medida valoran las personas los resultados deseables en relación con los indeseables. |
| Implicaciones en cuanto a costos y recursos | Se analiza la magnitud que tienen los requisitos en cuanto al uso de recursos de la intervención y la alternativa. Costos: el valor de los recursos que se consumen (como el tiempo del personal, los medicamentos y el uso de equipo) como consecuencia de una intervención u opción. Costo-efectividad: el costo de un tratamiento en relación con sus efectos. Si los costos (monetarios, infraestructuras, equipos o recursos humanos) son bajos o la costo-efectividad es mayor, es más probable que apoyen una recomendación fuerte. |
| Equidad | Ausencia de diferencias evitables o remediables en materia de salud entre grupos de personas que pueden definirse social, económica, demográfica o geográficamente. |
| Aceptabilidad | En qué medida un tratamiento o una recomendación es aceptada por las personas afectadas o por quienes están a cargo de su aplicación. Si es probable que la recomendación sea ampliamente aceptada o sumamente valorada, es probable que se haga una recomendación fuerte. Una gran variabilidad o razones sólidas que apuntan a que es poco probable que el procedimiento recomendado sea aceptado hacen que sea más probable que se haga una recomendación condicional. |
| Viabilidad | ¿Es viable ejecutar una intervención y mantenerla? Si una intervención es viable en un entorno donde se espera la mayor repercusión, es apropiado hacer una recomendación fuerte. |

1.5.4 Revisión externa

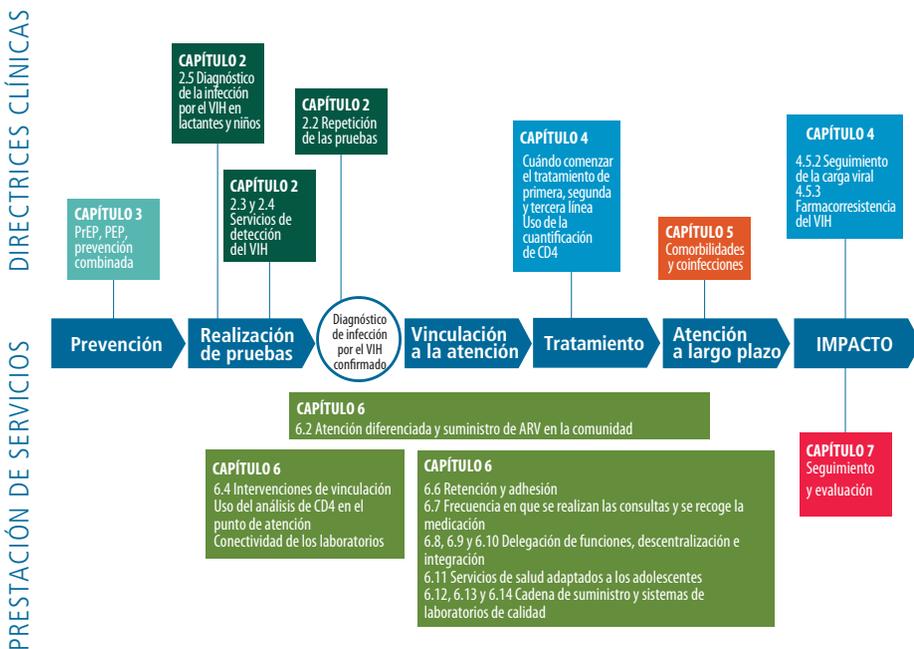
Los miembros del grupo de revisión externa fueron invitados y seleccionados teniendo en cuenta el equilibrio geográfico y de género, garantizando que miembros con una amplia experiencia en salud pública, gestión de programas y representación de las comunidades examinaran una versión preliminar de las directrices para hacer observaciones sobre su validez, fiabilidad y viabilidad. Se usó un formulario en línea para recopilar las observaciones y revisiones sugeridas. Este formulario permitió que todos los revisores externos vieran otras observaciones de los revisores y expresaran su acuerdo o desacuerdo para llegar a un consenso. Posteriormente, un miembro pertinente del grupo de orientación de la OMS sobre directrices examinó todas las observaciones. Todos los comentarios recibidos se registraron junto con las acciones posteriores, indicando si se habían hecho cambios específicos en las directrices en respuesta a las observaciones. La versión preliminar de las directrices fue modificada por los miembros de los grupos de formulación de las directrices y del grupo básico.

1.6 Organización de las directrices

1.6.1 Contenido de los capítulos

La estructura de las directrices se basa en el proceso continuo de realización de pruebas, prevención, tratamiento y atención de la infección por el VIH (figura 1.1).

Figura 1.1. Proceso continuo de atención y secciones pertinentes de las directrices



Los capítulos de las directrices incluyen la información que se indica a continuación.

En el **capítulo 2** se expone y resume la orientación existente de la OMS sobre los servicios de detección del VIH, incluida la información que debe proporcionarse durante el asesoramiento anterior y posterior a las pruebas, los enfoques para la prestación de servicios y consideraciones sobre los grupos poblacionales prioritarios. Se presenta un análisis detallado de nueva evidencia sobre el diagnóstico de la infección por el VIH en lactantes y niños, junto con nuevas recomendaciones sobre el momento oportuno y nuevos enfoques para la realización de pruebas virológicas en lactantes, así como el uso de nuevas tecnologías de análisis.

El **capítulo 3** se dedica al uso de los ARV para la prevención de la infección por el VIH. Se presenta una nueva recomendación del 2015 sobre el uso de la PrEP por vía oral para prevenir que se contraiga la infección por el VIH. Se resumen las recomendaciones existentes sobre la PEP y se comenta la importancia de los enfoques de prevención de la infección por el VIH mediante la prevención combinada.

En el **capítulo 4** se aborda el tema del TAR en las personas con infección por el VIH, incluido el momento de iniciar el tratamiento (esquemas de primera línea para adultos, adolescentes y niños) y los esquemas a los que se debe pasar (tratamiento de segunda y tercera línea). El capítulo contiene las nuevas recomendaciones, según las cuales todos los adultos, adolescentes y niños deben iniciar

el TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4 o el estadio de la enfermedad, incluido el tratamiento de por vida de las mujeres embarazadas y lactantes. Entre los esquemas de primera línea preferidos para adultos y adolescentes se encuentran la opción recientemente recomendada de una dosis reducida de efavirenz y, por primera vez, el uso del grupo farmacológico de los inhibidores de la integrasa. También se ha revisado la evidencia para los enfoques recomendados sobre los esquemas de primera línea para niños de hasta 3 años de edad y de 3 a 10 años de edad. Se presentan recomendaciones revisadas sobre opciones de TAR de segunda y tercera línea para adultos y niños, y sobre la profilaxis con ARV para lactantes. Se resumen las recomendaciones existentes sobre el momento oportuno para el TAR en las personas con tuberculosis y la alimentación de los lactantes cuya madre es seropositiva frente al VIH. El capítulo incluye nuevas recomendaciones sobre la interrupción del análisis del número de linfocitos CD4 cuando se disponga de pruebas para determinar la carga viral y sobre el uso de nuevas tecnologías para determinarla, así como un resumen detallado de la orientación sobre el tratamiento de las reacciones adversas relacionadas con los ARV y las principales interacciones farmacológicas de los ARV.

En el **capítulo 5** se resume la orientación existente de la OMS sobre el manejo de las coinfecciones y las comorbilidades asociadas con frecuencia a la infección por el VIH, incluido el uso del tratamiento preventivo con cotrimoxazol, la búsqueda de casos de tuberculosis, el tratamiento de la tuberculosis activa, así como de la infección criptocócica y las hepatitis virales. En dos nuevas recomendaciones sobre las enfermedades cardiovasculares y la depresión se destaca la importancia de evaluar y controlar el riesgo de tener enfermedades no transmisibles en las personas con infección por el VIH.

En el **capítulo 6** se tratan temas fundamentales sobre la prestación de servicios relacionados para la provisión de TAR, y se respalda el concepto de atención diferenciada de las personas con infección por el VIH avanzada y las personas que se mantienen estables con el TAR. Se presentan nuevas recomendaciones sobre la reducción de la frecuencia en que se realizan las consultas y se recoge la medicación en el caso de las personas que se encuentran estables con el TAR, y métodos más convenientes y accesibles de distribuir los ARV para reducir la carga cada vez mayor que deben enfrentar las personas que reciben TAR y los establecimientos de salud. También se formulan nuevas recomendaciones para ayudar a fortalecer la vinculación con la atención después del diagnóstico de la infección por el VIH y la retención a largo plazo en la atención, incluidos enfoques y medidas de base comunitaria para apoyar la adhesión. Se resume la orientación existente sobre la delegación de funciones, y la integración y descentralización de los servicios. La nueva orientación de este capítulo destaca la importancia de prestar servicios de salud adaptados a los adolescentes para satisfacer las necesidades particulares de este grupo poblacional.

En el **capítulo 7** se resume una serie de enfoques recomendados para hacer el seguimiento y la evaluación de los programas a lo largo del proceso continuo de realización de pruebas, prevención y tratamiento, incluido el uso de indicadores programáticos y de estrategias que se recomiendan para hacer el seguimiento de la toxicidad de los ARV y de la farmacorresistencia a los ARV.

En el **capítulo 8** se describe cómo se publicarán y difundirán las directrices a los interesados directos. Se da orientación sobre la adopción y la adaptación, y se hace referencia a las herramientas de apoyo para la ejecución.

Los **anexos** incluyen algoritmos, cuadros de referencia para apoyar las recomendaciones clave, así como listas de verificación y estudios de casos para apoyar la adaptación de los países.

Los **suplementos en la web** presentan marcos del tipo “de la evidencia a las decisiones”, resúmenes de las revisiones de la evidencia, las consultas y otro tipo de información importante que se recopiló al formular estas directrices.

1.6.2 Presentación de las recomendaciones

Las **nuevas recomendaciones** formuladas en el 2015 se destacan y se presentan normalmente en el siguiente formato para reflejar la revisión de la evidencia que realizaron los grupos de formulación de las directrices y otras consideraciones de dichos grupos.

- **Recomendación.** Se enuncia la recomendación y se indican la fuerza y la calidad de la evidencia evaluada.
- **Antecedentes.** Se describe la orientación anterior de la OMS en el área en cuestión y los nuevos desarrollos desde que se revisaron por última vez las recomendaciones. Cuando la recomendación se relaciona con un grupo poblacional específico, pueden resumirse brevemente algunos temas clave en relación con dicho grupo.
- **Fundamentos y evidencia de apoyo.** Se resume la nueva evidencia en la que se basa la recomendación, así como otras consideraciones operativas y programáticas en las que se basó la formulación de la recomendación.
- **Consideraciones relativas a la implementación.** Se tratan aspectos clave relativos a la aplicación que son específicos de la recomendación.
- **Lagunas en la investigación.** Se describen brevemente los temas que cabe investigar más.

Referencias

1. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>, consultado el 25 de agosto del 2015).
2. Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH, 2016-2021. Borrador para consulta. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250574/1/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf?ua=1>, consultado el 25 de agosto del 2015).
3. Sustainable Development Goals Sustainable Knowledge Platform. (<https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>, consultado el 6 de octubre del 2015).
4. Manual para la elaboración de directrices de la OMS. 2.ª edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/publications/guidelines/WHO_hb_for_guideline_development_2ed_Spanish.pdf, consultado el 25 de agosto del 2015).
5. Report of the consultation on the treatment of HIV among adolescents: meeting report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-hiv-treatment-adolescents/en>, consultado el 25 de agosto del 2015).
6. Paediatric ARV Drug Optimization 2: meeting report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization/en/>, consultado el 6 de octubre del 2015).
7. Scoping consultation on care packages for people living with HIV: meeting report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-carepackages-plhiv/en/>, consultado el 6 de de octubre del 2015).

8. Scoping consultation on chronic comorbidities in people living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-comorbidities-plhiv/en/>, consultado el 6 de octubre del 2015).
9. Scoping consultation on priority areas and required work on ARV toxicity. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/scoping-consultation-report/en/>, consultado el 6 de octubre del 2015).
10. PRISMA: transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. PRISMA Statement (<http://www.prisma-statement.org>, consultado el 25 de agosto del 2015).
11. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:380-382.
12. 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.
13. Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, Noyes J et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: An approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE CERQual). *PLoS Med.* 2015;12(10): e1001895.
14. Programmatic update on antiretrovirals: maximising the treatment and prevention potential of antiretroviral drugs: early country experiences towards implementing a treat-all policy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-programmatic-update/en/>, consultado el 8 de diciembre del 2015).
15. The availability and use of diagnostics for HIV: a 2012/2013 WHO survey of low- and middle-income countries. Informe técnico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/amds/amds-diagnostics-survey-dec2014/en/>, consultado el 6 de octubre del 2015).
16. Global forecasts of diagnostic demand for 2014-2018: WHO annual meeting with diagnostic manufacturers and stakeholders Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/amds/diagnostic-forecasting-meeting-2015/en/>, consultado el 6 de octubre del 2015).
17. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not guide good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:597-600.

DIRECTRICES CLÍNICAS: DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

2

| | | |
|-----|--|----|
| 2.1 | Introducción..... | 18 |
| 2.2 | Repetición de las pruebas antes de la inclusión en el proceso de atención..... | 19 |
| 2.3 | Servicios previos y posteriores a las pruebas..... | 21 |
| 2.4 | Principios y enfoques para la prestación de servicios..... | 25 |
| 2.5 | Diagnóstico de la infección por el VIH en lactantes y niños..... | 29 |
| 2.6 | Otros grupos poblacionales prioritarios..... | 45 |
| 2.7 | Pruebas diagnósticas..... | 48 |

2 DIRECTRICES CLÍNICAS: DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

2.1 Introducción

Las pruebas de detección del VIH son el medio de acceso a los servicios de prevención, tratamiento y atención de la infección por el VIH y a otros servicios de apoyo. Los servicios de detección del VIH son una amplia gama de servicios que deben prestarse junto con la realización de las pruebas de detección, principalmente el asesoramiento (información antes de las pruebas y asesoramiento después de las pruebas); la vinculación a los servicios apropiados de prevención, tratamiento y atención de la infección por el VIH, y otros servicios clínicos; y la coordinación con los servicios de laboratorio para apoyar la garantía de la calidad y la entrega de resultados exactos.

Los fines más amplios de los servicios de detección del VIH son los siguientes:

- detectar a las personas con infección por el VIH mediante la prestación de servicios de detección de calidad a las personas, las parejas y las familias;
- vincular eficazmente a las personas y sus familias con los servicios de tratamiento, atención y apoyo en relación con la infección por el VIH, así como a los servicios de prevención de la infección por el VIH, basándose en su estado frente al virus; y
- apoyar la expansión de las intervenciones de gran impacto para reducir la transmisión del VIH y la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el virus.

El diagnóstico de la infección por el VIH incluye los servicios de realización de pruebas en los establecimientos de atención de salud, centros autónomos y una amplia gama de enfoques comunitarios, así como las pruebas de detección del VIH autoadministradas. Estos enfoques se describen detalladamente en el documento de la OMS del 2015, *Consolidated guidelines for HIV testing services (1)*.

El uso de pruebas diagnósticas rápidas (PDR) de la infección por el VIH en el punto de atención se ha convertido en una estrategia importante para ampliar el acceso, aumentar la entrega de los resultados en el mismo día y permitir la vinculación y el seguimiento inmediatos. Para lograr el acceso equitativo a los servicios de detección del VIH, los países deben elegir una combinación estratégica de modelos de prestación de servicios, basándose en el contexto local, la naturaleza de la epidemia, la costo-efectividad y los recursos disponibles. Esta combinación debe facilitar el diagnóstico lo más temprano posible de tantas personas con infección por el VIH como se pueda, para permitir su inclusión oportuna en los servicios de atención y el acceso al TAR.

La OMS ha definido cinco componentes esenciales (las "cinco ces" por sus siglas en inglés: consentimiento, confidencialidad, consejo o asesoramiento, resultados correctos de las pruebas, y conexión o vinculación con la atención y el tratamiento) que deben aplicarse en todos los modelos de servicios de detección del VIH y en todas las circunstancias.

- **Consentimiento:** Quienes reciben servicios de detección del VIH deben dar el consentimiento informado para realizar las pruebas y para recibir asesoramiento. El consentimiento verbal es suficiente; el consentimiento por escrito no es indispensable. Se debe informar a las personas sobre el proceso de realización de pruebas de detección del VIH y asesoramiento, así como sobre su derecho a negarse a que se les hagan las pruebas de detección.
- **Confidencialidad:** Los servicios de detección del VIH deben ser confidenciales, lo que significa que aquello sobre lo que hablen el prestador de servicios de detección del VIH y el usuario no se revelará a nadie más sin el consentimiento expreso de la persona a la que se realiza la prueba. Debe respetarse la confidencialidad, pero sin permitir que se refuerce la ocultación, la estigmatización o el oprobio. La confidencialidad compartida con la pareja, algún familiar, personas en las que se confíe o un prestador de atención de salud es con frecuencia sumamente beneficiosa.
- **Consejería (asesoramiento):** Antes de realizar las pruebas se puede proporcionar información de manera grupal, pero todas las personas deben tener la oportunidad de hacer preguntas en privado si lo solicitan. Todas las pruebas de detección del VIH deben ir acompañadas posteriormente de asesoramiento apropiado y de gran calidad, según el resultado de las pruebas de detección del VIH y el estado frente al VIH notificado. Para garantizar la prestación de asesoramiento de gran calidad, se debe contar con mecanismos de garantía de la calidad implantados y con sistemas de supervisión y tutoría de apoyo.
- **Resultados correctos:** Los prestadores de las pruebas de detección del VIH deben esforzarse por prestar servicios de gran calidad. Es necesario que haya sistemas de gestión de la calidad (incluida la garantía de la calidad) implantados en todos los servicios de detección del VIH, independientemente de dónde se realicen las pruebas, para asegurarse de que las personas a las que se realizan las pruebas reciben el diagnóstico correcto. La garantía de la calidad debe incluir medidas tanto internas como externas, y recibir apoyo del laboratorio de referencia nacional. A todas las personas que reciban un diagnóstico seropositivo en las pruebas de detección del VIH se les deben repetir las pruebas para confirmar el diagnóstico antes de iniciar la atención o el tratamiento de la infección por el VIH.
- **Conexión (vinculación):** La vinculación a los servicios de prevención, tratamiento y atención debe incluir un seguimiento eficaz y apropiado, que incluya el apoyo de la prevención y el tratamiento a largo plazo.

Todos los servicios de detección del VIH deben brindarse usando un algoritmo nacional validado de realización de pruebas. Sobre la base de la prevalencia de la infección por el VIH de la población a la que se están haciendo las pruebas, se debe utilizar la estrategia de realización de pruebas recomendada por la OMS para entornos de prevalencia baja o de prevalencia alta (véanse los anexos 6 y 7).

2.2 Repetición de las pruebas antes de la inclusión en el proceso de atención

Es prioritario repetir las pruebas a todas las personas diagnosticadas como positivas frente al VIH antes de su inclusión en la atención o el tratamiento de la infección por el VIH, con el fin de comprobar su estado serológico (2). No hacer esto puede conducir, en raras ocasiones, a un

Recomendaciones

- Los programas nacionales deben repetir las pruebas a todas las personas con diagnóstico reciente de infección por el VIH o diagnosticadas anteriormente antes de incluirlas en el proceso de atención y de iniciar el TAR.
- No se recomienda repetir las pruebas a las personas que reciben TAR, dado el riesgo de diagnóstico incorrecto, sobre todo en lo que respecta a las pruebas de diagnóstico in vitro en las que se usan muestras de saliva.

Fuente: WHO reminds national programmes to retest all newly diagnosed people with HIV. Nota informativa de la OMS - 22 de octubre del 2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/retest-newly-diagnosed-plhiv-full/en>).

diagnóstico incorrecto, con consecuencias adversas a largo plazo potencialmente graves.

La repetición de las pruebas a una persona diagnosticada como positiva frente al VIH para confirmar el diagnóstico debe incluir:

- la repetición de las pruebas con una nueva muestra en todas las personas con diagnóstico reciente, preferiblemente realizada por un prestador diferente y usando el mismo algoritmo de realización de pruebas, antes de iniciar el TAR;
- la repetición de las pruebas preferentemente en un sitio diferente, a ser posible en el lugar donde se tomará la decisión sobre el inicio del TAR.

La repetición de las pruebas pretende descartar posibles errores técnicos o de tipo administrativo, principalmente la confusión de las muestras debido a errores de etiquetado y de transcripción, así como errores aleatorios, ya sean debidos al prestador o al dispositivo de análisis. Aunque la repetición de las pruebas no excluirá un diagnóstico incorrecto relacionado con una mala elección del algoritmo de realización de las pruebas, este riesgo debe ser mínimo con la validación adecuada de dicho algoritmo.

Ciertos servicios de pruebas —como los servicios de prevención de la transmisión materno-infantil (PTMI) que proporcionan TAR a todas las mujeres con infección por el VIH tanto durante el embarazo como después del parto— se organizan programáticamente para llevar a cabo las pruebas de detección del VIH, dar un diagnóstico y ofrecer el inicio inmediato del TAR. Es posible que en estos programas no siempre sea factible repetir una prueba en un sitio diferente, aunque por lo general debe ser viable que un prestador diferente realice de nuevo la prueba con una nueva muestra. Si el estado frente al VIH es el mismo tras repetir la prueba, se debe considerar que se ha confirmado el diagnóstico de positividad frente al VIH. Si el estado frente al VIH no es el mismo al repetir la prueba, se debe derivar a la persona o remitir su muestra a un centro de nivel superior para realizar pruebas adicionales. Se puede obtener orientación específica sobre la repetición de las pruebas en tales entornos en el anexo de las siguientes directrices de la OMS: *Consolidated guidelines on HIV testing services and technical guidance update on quality assurance for HIV rapid diagnostic tests* (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181244/1/WHO_HIV_2015.28_eng.pdf?ua=1&ua=1).

No se recomienda repetir las pruebas a las personas que reciben TAR, dado el riesgo de un diagnóstico incorrecto. El efecto del TAR en la supresión de la replicación viral puede extenderse a la supresión de la respuesta inmunitaria y, por consiguiente, de la producción de anticuerpos. Cuando una persona ya ha comenzado el TAR, los títulos bajos de anticuerpos —en particular

si se utilizan pruebas diagnósticas rápida en saliva— hacen que sea difícil discernir si una persona es realmente positiva frente al VIH (3-5).

Las personas a las que se realicen pruebas de detección del VIH deben ser conscientes del riesgo de un diagnóstico incorrecto si no revelan que reciben TAR. Se debe preguntar a todas las personas que se someten a pruebas de detección del VIH si se han hecho las pruebas con anterioridad, si les han dicho que tienen la infección por el VIH, si en el momento presente reciben TAR o si en alguna ocasión lo han recibido. La OMS ha publicado el informe de una reunión sobre el diagnóstico incorrecto (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/hiv-misdiagnosis-report/en>).

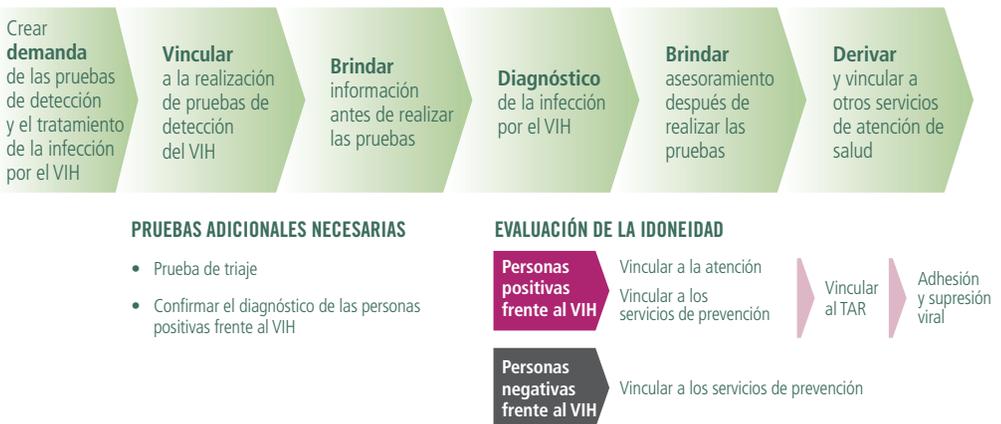
2.3 Servicios previos y posteriores a las pruebas

2.3.1 Panorama general

El hecho de recibir el diagnóstico de infección por el VIH debe brindar la oportunidad de facultar a la persona para que tome decisiones fundamentadas acerca de la prevención, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH, lo que afectará tanto la transmisión del VIH como su propia salud. La vinculación a los servicios adecuados después del diagnóstico debe considerarse un componente clave de los servicios de detección del VIH eficaces e integrales (figura 2.1).

Todos los prestadores de servicios de detección del VIH deben mantener su compromiso con la protección de la confidencialidad, uno de los componentes esenciales de los servicios de detección del VIH. La confidencialidad no solo se aplica a los resultados de las pruebas y los informes del estado serológico respecto a la infección por el VIH, sino también a otro tipo de información personal, como la relativa al comportamiento sexual y al consumo de drogas ilícitas. Los servicios de detección del VIH evitarán prácticas que puedan revelar involuntariamente los resultados de las pruebas o el estado frente al VIH de una persona a otras personas presentes en la sala de espera o en el establecimiento de salud.

Figura 2.1 Proceso continuo de vinculación con la atención y la prevención



Recomendación

Deben implantarse iniciativas para imponer la protección de la privacidad e instituir políticas, leyes y normas que prevengan la discriminación y promuevan los derechos de las personas con infección por el VIH. Esto puede ayudar a crear entornos donde sea más fácil revelar el estado serológico respecto al VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Fuente: Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en).

2.3.2 Servicios previos a las pruebas

No se recomiendan que el asesoramiento y la evaluación del riesgo individual antes de las pruebas sean prolongados y exhaustivos, ya que pueden crear obstáculos para la prestación de servicios y exigir una cantidad importante de recursos y de tiempo de los trabajadores de salud, a menudo con un beneficio mínimo para las personas. Según las condiciones locales y los recursos, los programas pueden suministrar información antes de las pruebas mediante sesiones de información individuales o grupales, y por medios como carteles, folletos, sitios web y videos cortos proyectados en las salas de espera. Cuando los niños y los adolescentes son los receptores de los servicios de detección del VIH, la información debe presentarse de una manera adecuada a su edad y, según corresponda, a la de sus tutores, para asegurarse de que la comprendan (6, 7). Las actividades que pueden aumentar la demanda y la utilización de los servicios de detección del VIH se describen en el documento de la OMS *Consolidated guidelines for HIV testing services del 2015* (1).

Las sesiones informativas antes de hacer las pruebas de detección del VIH deben incluir información clara acerca de:

- los beneficios de las pruebas de detección del VIH;
- el significado de un resultado VIH+ o VIH- en las pruebas de detección del VIH;
- los servicios disponibles en caso de un diagnóstico VIH+ en las pruebas de detección del VIH, incluida la información sobre dónde se proporciona el TAR;
- una descripción breve de las opciones de prevención y el estímulo para la realización de las pruebas a la pareja;
- el hecho de que el resultado de las pruebas y cualquier información que comparta la persona son confidenciales;
- el hecho de que la persona tiene derecho a negarse a hacerse las pruebas;
- los riesgos para las personas a la que se van a realizar las pruebas, especialmente para aquellas cuyo comportamiento sexual o de otro tipo es causa de estigmatización;
- la oportunidad de hacer otras preguntas al prestador; y
- la provisión del consentimiento informado para realizar las pruebas.

2.3.3 Servicios posteriores a las pruebas

La información y el asesoramiento que se dan después de las pruebas de detección del VIH a las **personas con resultados VIH- en las pruebas** deben cubrir los siguientes temas:

- explicación del resultado de las pruebas;
- información sobre los métodos para prevenir la transmisión del VIH y provisión de preservativos masculinos o femeninos y de lubricante, así como orientación sobre su uso;
- hincapié en la importancia de conocer el estado serológico de las parejas sexuales e información sobre la disponibilidad de servicios de pruebas para las parejas estables y ocasionales;
- derivación y vinculación a los servicios pertinentes de prevención de la infección por el VIH, como programas de distribución de agujas y jeringas, tratamiento de sustitución con opioides para consumidores de drogas inyectables, profilaxis posterior a la exposición, profilaxis previa a la exposición y, en los países prioritarios, circuncisión médica masculina voluntaria;
- en el caso de las personas con resultados VIH- en las pruebas pero que refieren haber tenido recientemente un comportamiento de riesgo, recomendación de regresar al cabo de 4 semanas para repetir las pruebas; si nuevamente tienen un resultado VIH- al cabo de 4 semanas, se aconsejará a las personas que sigan en riesgo que vuelvan cada 6 a 12 meses para repetir las pruebas;
- en los entornos con elevada prevalencia de infección por el VIH, se recomienda fomentar que la pareja de las embarazadas con resultados VIH- en las pruebas de detección del VIH se haga también las pruebas, dado que los nuevos casos de infección por el VIH en el embarazo y el posparto se asocian a un riesgo elevado de transmisión maternoinfantil; e
- indicación de que no es necesario repetir las pruebas (período silente o de ventana) en las personas que no refieran haber estado recientemente en riesgo de contraer la infección por el VIH.

La información y el asesoramiento que se dan después de las pruebas de detección del VIH a las **personas con resultados VIH+** en las pruebas deben cubrir los siguientes temas:

- explicación del resultado de las pruebas y el diagnóstico, dando tiempo a la persona para considerar el resultado y ayudándola a afrontar las emociones que surjan al conocer el diagnóstico;
- conversación sobre las preocupaciones inmediatas de la persona y ayuda para que decida quién de su red social puede estar disponible para proporcionarle apoyo inmediato;
- evaluación del riesgo de violencia de pareja y conversación acerca de los posibles pasos a dar para garantizar la seguridad física de la persona;
- evaluación del riesgo de suicidio, depresión y otras consecuencias para la salud mental, y derivación a los servicios pertinentes;
- información clara sobre el TAR y sus beneficios en cuanto al mantenimiento de la salud y la reducción del riesgo de transmisión del VIH, y sobre dónde y cómo tener acceso al TAR;
- cita en un día y una hora específicos para la derivación y el seguimiento activos de las personas que no puedan ingresarse en la atención de la infección por el VIH el día del diagnóstico;
- información sobre cómo prevenir la transmisión del VIH, incluida la información sobre los riesgos reducidos de transmisión cuando se logra la supresión del virus con el TAR;
- provisión de preservativos masculinos o femeninos y de lubricante, así como orientación sobre su uso;
- conversación acerca de los riesgos y los beneficios de la revelación, en particular a las parejas estables y ocasionales, y asesoramiento a las parejas para apoyar la revelación mutua del estado respecto al VIH;

- estímulo y ofrecimiento de la detección del VIH para las parejas sexuales, niños y otros familiares, que puede hacerse individualmente, mediante pruebas en la pareja, pruebas de los casos iniciales, pruebas familiares o notificación a las parejas sexuales;
- provisión o derivación a los servicios de prevención, orientación, apoyo y a otros servicios, según proceda, incluida la detección y el tratamiento de la tuberculosis y las infecciones de transmisión sexual (ITS), la profilaxis de las infecciones oportunistas, la anticoncepción, la atención prenatal, el tratamiento de sustitución con opioides, el acceso a agujas y jeringas estériles; y
- dar tiempo a la persona para que pueda plantear otras preguntas.

Asimilar toda esta información en una sesión puede ser difícil, por lo que es posible que se precise una sesión de seguimiento. Dicha sesión puede ser necesaria si la persona desea llevar a su pareja, a un familiar o un amigo para recibir asesoramiento.

Además de la información descrita anteriormente, el asesoramiento para las **embarazadas con resultados VIH+ en las pruebas de detección del VIH** debe cubrir los siguientes temas:

- hablar de los planes relativos al parto y animarla a que dé a luz en un establecimiento de salud, tanto por el bienestar personal como para garantizar el acceso a los servicios de PTMI;
- explicar el uso de ARV tanto por la salud de la mujer como para prevenir la transmisión del VIH al lactante;
- hablar de la importancia de hacer las pruebas a la pareja e información sobre la disponibilidad de servicios de pruebas de detección del VIH para parejas;
- asegurar que se realice las pruebas de detección de la tuberculosis y otras infecciones, como la sífilis y la hepatitis B;
- brindarle asesoramiento sobre nutrición materna, incluidos el hierro y el ácido fólico, así como sobre las opciones de alimentación del lactante y apoyo para llevar adelante la opción de alimentación que la madre haya elegido; y
- pruebas de detección del VIH para el lactante y necesidad de seguimiento de los lactantes expuestos al VIH.

Un **resultado no concluyente en las pruebas** significa que el primer resultado VIH+ no se confirmó tras repetir la prueba, o que los dos primeros resultados fueron VIH+ pero el tercero fue VIH-. Se alientará a todas las personas con resultados no concluyentes en las pruebas a que regresen al cabo de 14 días para hacer otra prueba (1, 8). Los resultados no concluyentes pueden resultar confusos y estresantes para la persona o la pareja, y es posible que al prestador de atención le resulte difícil explicarlos. La mayoría de los resultados no concluyentes pueden resolverse repitiendo la prueba al cabo de 14 días.

Es posible que sea necesario brindar asesoramiento intensificado posterior a las pruebas en combinación con el asesoramiento de seguimiento por parte de agentes comunitarios de salud para las personas VIH+ de los **grupos de población clave**. En cuanto a los consumidores de drogas inyectables, es necesario asegurar la vinculación y la derivación para reducir los posibles daños, principalmente mediante el tratamiento de sustitución con opioides y los programas de provisión de agujas y jeringas, cuando sea pertinente. Algunas personas de los grupos de población clave quizá carezcan de redes sociales o de una familia que las apoye y que puedan ayudarlas a afrontar su diagnóstico; en tales casos, es posible que sea necesario brindarles asesoramiento adicional y el apoyo de pares.

Además de los mensajes habituales para todas las personas a las que se ha diagnosticado una infección por el VIH, el asesoramiento posterior a las pruebas de los **adolescentes VIH+** debe incluir los siguientes temas:

- asesoramiento y vinculación a la atención y al tratamiento de la infección por el VIH adaptados;
- asesoramiento, derivación y vinculación a servicios psicosociales y de salud mental específicos adaptados tanto a la situación en la que se produjo la infección como a la edad de desarrollo del adolescente;
- información sobre los derechos y las responsabilidades de los adolescentes, especialmente el derecho a la confidencialidad;
- asesoramiento, derivación y vinculación a servicios específicos de salud sexual y reproductiva, incluida la anticoncepción, así como la oportunidad de plantear dudas y tratar temas relacionados con la sexualidad;
- planificación individualizada sobre cómo, cuándo y a quién revelar el estado con respecto a la infección por el VIH; y
- derivación a grupos de asesoramiento y de ayuda mutua.

2.4 Principios y enfoques para la prestación de servicios

2.4.1 Mejora de la calidad y la eficiencia

Varias prácticas de los programas de salud recomendadas por la OMS pueden mejorar la calidad y la eficiencia de los servicios de detección del VIH en entornos clínicos y comunitarios. Entre ellas se incluyen las siguientes:

- la integración de los servicios de detección del VIH con otros servicios de salud;
- la descentralización de los servicios de detección del VIH hacia los establecimientos de atención primaria de salud y más allá del sistema de salud; y
- el reparto de tareas en relación con las responsabilidades de los servicios de detección del VIH para potenciar la función de los prestadores de atención de salud no profesionales.

Integración

La OMS recomienda la integración de los servicios relacionados con la infección por el VIH, incluidos los servicios de detección del VIH, con otros servicios clínicos pertinentes, como los servicios contra la tuberculosis, los servicios de salud maternoinfantil, salud sexual y reproductiva, los programas de reducción de daños para consumidores de drogas inyectables y, en los países prioritarios, los programas de circuncisión masculina médica voluntaria. La principal finalidad de esta integración es hacer que los servicios de detección del VIH resulten más prácticos y accesibles para las personas que acuden a los establecimientos de salud por otras razones, así como aumentar la aceptación de las pruebas de detección del VIH. La integración es apropiada en todos los entornos epidémicos y es particularmente importante allí donde la prevalencia de la infección por el VIH es alta.

Descentralización

La descentralización de los servicios de detección del VIH puede ser apropiada tanto en entornos de prevalencia alta como de prevalencia baja. Por ejemplo, brindar la posibilidad de

hacer las pruebas de detección del VIH en lugares más cercanos a los hogares puede reducir los costos de transporte y los períodos de espera habituales en los hospitales centrales y, de ese modo, aumentar la aceptación. La realización de pruebas en la comunidad ha sido apoyada por la OMS y está muy extendida (9). Es probable que la colaboración estrecha entre los programas comunitarios que realizan las pruebas de detección del VIH y los establecimientos de salud y prestadores de atención de salud cercanos mejore las tasas de inclusión temprana en la atención. La vinculación a los servicios de TAR y de atención debe proporcionarse cuanto antes en todos los centros y programas descentralizados.

Es posible que la descentralización de los servicios de detección del VIH no sea siempre adecuada o aceptable para los posibles usuarios. En algunos entornos, los servicios contra la infección por el VIH centralizados pueden proporcionar mayor anonimato que los servicios de vecindario para grupos de población clave u otros que temen la estigmatización y la discriminación. En algunos entornos de prevalencia baja, los servicios de detección del VIH descentralizados quizá sean ineficientes y costosos. Para determinar el grado de descentralización necesario de los servicios de detección del VIH y la manera de hacerlo, es preciso sopesar el contexto, las necesidades, las deficiencias en los servicios, y los costos y beneficios generales.

Reparto de tareas

Muchos países siguen enfrentándose a la escasez de personal de salud capacitado. El reparto de tareas —la redistribución racional de las tareas de equipos de prestadores de atención de salud con capacitación más prolongada a equipos con capacitación más breve— es una respuesta pragmática a la escasez de personal de salud. Pretende aumentar la eficacia y la eficiencia del personal disponible y, por lo tanto, permitir que el personal existente brinde servicios de detección del VIH a más personas. La OMS ha recomendado la delegación de tareas en el sector de la salud, y ahora recomienda específicamente que sean los prestadores de atención de salud no profesionales capacitados y supervisados quienes presten los servicios de detección del VIH, tanto en la comunidad como en los establecimientos de salud.

Recomendación

Los prestadores de atención de salud no profesionales capacitados y supervisados pueden realizar de manera independiente las pruebas de detección del VIH, en forma segura y eficaz, usando pruebas diagnósticas rápidas (PDR) (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Fuente: Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>).

2.4.2 Enfoques para los servicios de detección del VIH

La OMS recomienda una serie de enfoques basados en los establecimientos de salud y en la comunidad para prestar los servicios de detección del VIH. Las directrices unificadas de la OMS sobre los servicios de detección del VIH (*Consolidated guidelines on HIV testing services*) del 2015 brindan orientación sobre la manera de planificar y decidir qué métodos deben usarse.

Servicios de detección del VIH en los establecimientos de salud

Los servicios de detección del VIH en los establecimientos de salud —a menudo denominados “pruebas y asesoramiento iniciados por el prestador”— son los ofrecidos sistemáticamente en los establecimientos de salud o por médicos privados. Pueden ofrecerse en diversos entornos clínicos, dependiendo del tipo de epidemia, el grupo poblacional atendido y la capacidad del establecimiento.

Recomendaciones

Epidemia generalizada de infección por el VIH

- Se deben ofrecer las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador a todas las personas y en todos los servicios (incluidos los servicios contra las infecciones de transmisión sexual, las hepatitis virales y la tuberculosis, los servicios de atención a menores de 5 años, y los servicios de inmunización, desnutrición, atención prenatal y todos los servicios para los grupos de población clave) como una manera eficiente y eficaz de detectar a las personas con infección por el VIH.

Epidemia concentrada de infección por el VIH

- En los entornos clínicos, se deben ofrecer las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador a todas las personas (adultos, adolescentes y niños) que acudan con síntomas o trastornos médicos que puedan indicar una infección por el VIH, incluidos los casos presuntos o confirmados de tuberculosis.

Independientemente del tipo de epidemia

- Se considerará la posibilidad de ofrecer las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador en los consultorios de desnutrición, los servicios contra las ITS, las hepatitis y la tuberculosis, los entornos de atención prenatal y los servicios de salud para grupos de población clave.
- En los entornos de atención de la tuberculosis, se deben ofrecer de manera sistemática las pruebas de detección del VIH a todas las personas con tuberculosis presunta o confirmada; a las parejas de personas con tuberculosis y con infección por el VIH se les debe ofrecer la realización voluntaria de pruebas de detección del VIH y brindar apoyo para la revelación mutua de los resultados (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja en conformidad con la recomendación para las parejas de todas las personas con infección por el VIH), y los programas de control de la tuberculosis deben incorporar la prestación de servicios de detección del VIH en sus operaciones y servicios habituales.

Fuentes:

Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc2007/en/>).

Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>).

Servicios de detección del VIH en la comunidad

Los servicios de detección del VIH en la comunidad se han puesto en marcha ampliamente en algunos países. Se trata de un enfoque importante para llegar a las personas que se someten a las pruebas por primera vez y a aquellas que rara vez acuden a los servicios clínicos, incluidas las personas de grupos de población clave en todos los entornos. También facilita el diagnóstico temprano, sobre todo en los entornos de epidemia generalizada (10). Los servicios pueden ofrecerse en centros comunitarios, como organizaciones comunitarias, escuelas, lugares de trabajo e instituciones religiosas. Los servicios móviles pueden prestarse mediante furgonetas o tiendas móviles, y en lugares de entretenimiento como bares y clubes. En algunos entornos, es posible que las personas con un resultado VIH+ deban ser derivadas para hacer una prueba confirmatoria (“prueba de selección o triaje”). Se puede obtener más información sobre los servicios comunitarios, así como sobre la prueba de triaje, en el documento de la OMS Consolidated guidelines on HIV testing services del 2015.

Es necesario que exista una estrecha colaboración entre los programas de detección del VIH en la comunidad y los establecimientos clínicos para lograr que todas las personas con un resultado VIH+ en las pruebas realizadas en entornos comunitarios reciban los resultados confirmados de un establecimiento clínico apropiado y para garantizar que todas las personas con resultados VIH+ confirmados sean vinculadas rápida y eficazmente a los servicios de atención y tratamiento.

Recomendaciones

Epidemia generalizada de infección por el VIH

- La OMS recomienda que haya servicios de detección del VIH en la comunidad con vinculación a los servicios de prevención, tratamiento y atención, además de ofrecer sistemáticamente las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador, para todos los grupos poblacionales, en particular los grupos de población clave (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Epidemia concentrada de infección por el VIH

- La OMS recomienda que haya servicios de detección del VIH en la comunidad, con vinculación a la prevención, el tratamiento y la atención, además de las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador, para los grupos de población clave (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Fuentes:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>).

Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Autodetección del VIH

La autodetección del VIH (AD-VIH) es un proceso en el cual la persona que quiere conocer su estado con respecto a la infección por el VIH recoge una muestra, hace la prueba e interpreta el resultado por sí misma, a menudo en privado. Este nuevo enfoque puede ampliar los servicios de detección del VIH a personas que no puedan o sean reacias a asistir a los servicios de detección del VIH existentes, así como a personas que repitan las pruebas con frecuencia (1).

El resultado de las pruebas de detección del VIH autoadministradas no es definitivo. Un resultado seropositivo en estas pruebas siempre exige realizar pruebas adicionales conforme a un algoritmo nacional validado de realización de pruebas diagnósticas. Una persona que acuda por cuenta propia a recibir ARV después de una prueba autoadministrada debe someterse de nuevo a pruebas según el algoritmo nacional, comenzando con la primera prueba. Después de las pruebas adicionales, como en el caso de cualquier otra prueba de detección del VIH, se recomienda la vinculación y derivación a los servicios de prevención, tratamiento y atención.

Un prestador que distribuya los kits para la AD-VIH debe recomendar a toda persona que obtenga un resultado VIH- en dicha prueba que repita la prueba si está o ha estado recientemente en riesgo de infección por el VIH. Se debe advertir a las personas con infección por el VIH que reciben TAR que las pruebas autoadministradas pueden dar un resultado negativo falso, en particular cuando se utiliza una prueba diagnóstica rápida en saliva. Las pruebas de detección del VIH realizadas en establecimientos de salud o en la comunidad son preferibles para quienes no estén seguros o no puedan realizar correctamente el procedimiento de autodetección y lectura del resultado de la prueba. En ningún caso se justifica realizar las pruebas de detección del VIH con carácter obligatorio o coercitivo (11).

Los países que consideren la aplicación de las pruebas de detección del VIH autoadministradas deben llevar a cabo proyectos de demostración y sopesar sus riesgos y sus posibles beneficios. Se puede encontrar información más detallada sobre las pruebas de detección del VIH autoadministradas en el documento de la OMS Consolidated guidelines on HIV testing services del 2015. La OMS proporcionará orientación actualizada sobre esta cuestión a fines del 2016.

2.5 Diagnóstico de la infección por el VIH en lactantes y niños

2.5.1 Panorama general

Dado que la mortalidad en el primer año de vida es muy alta en los lactantes con infección por el VIH que no reciben tratamiento, es esencial que se realicen de manera temprana las pruebas de detección del VIH, que se entreguen los resultados de inmediato y que se inicie el tratamiento de manera rápida (12, 13). En este grupo, la infección por el VIH puede confirmarse definitivamente solo mediante pruebas virológicas que emplean tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN). Esto se debe a que los anticuerpos maternos contra el VIH transmitidos por vía transplacentaria pueden persistir en el niño hasta los 18 meses de edad, lo que impide el uso de pruebas serológicas para diagnosticar la infección por el VIH (14, 15). El acceso al diagnóstico temprano de los lactantes ha mejorado significativamente en los últimos años, aunque solo a 50% de todos los lactantes expuestos al VIH se les realizaron pruebas a los 2 meses de edad en el 2014 (16). En lo que respecta a los lactantes en quienes se realizan las pruebas, todavía siguen produciéndose retrasos en la obtención de los resultados y pérdidas posteriores en el proceso continuo de la atención desde las pruebas hasta el tratamiento, de modo que solo 30% (17) de los lactantes que contrajeron la infección en el período perinatal son vinculados eficazmente a los servicios y comienzan puntualmente el TAR. Algunos enfoques

innovadores como el uso de pruebas en el punto de atención y las PAAN al nacer o poco después (0-2 días) pueden mejorar la detección rápida y el inicio temprano del tratamiento en los lactantes (18-20).

Aunque el diagnóstico temprano del lactante es fundamental para reducir al mínimo la mortalidad temprana, otras oportunidades para realizar las pruebas de detección son también esenciales para detectar a lactantes y niños con la infección por el VIH que contrajeron dicha infección después de nacer o que no recibieron los servicios de diagnóstico temprano del lactante. En los niños mayores de 18 meses, las pruebas serológicas se usan del mismo modo que en los adultos, siguiendo el algoritmo nacional validado de realización de pruebas. Dado que los servicios de asesoramiento y realización voluntaria de pruebas se utilizan poco en la población pediátrica, la realización de pruebas iniciada por el prestador es esencial para mejorar la detección de los niños con infección por el VIH, especialmente los que son hijos de mujeres que no han recibido intervenciones de PTMI (1).

Recomendaciones

- Se recomienda firmemente que las pruebas serológicas del VIH usadas para el diagnóstico clínico tengan una sensibilidad mínima de 99% y una especificidad mínima de 98% en condiciones de laboratorio con garantía de calidad (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- Se recomienda firmemente que las pruebas virológicas del VIH usadas para el diagnóstico clínico (generalmente a las 6 semanas de edad o posteriormente) tengan una sensibilidad de 95% como mínimo y, en la medida de lo posible, superior a 98%, así como una especificidad de 98% o superior en condiciones de laboratorio con garantía de calidad, estandarizadas y validadas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- Se recomienda firmemente que las pruebas virológicas del VIH se usen para diagnosticar la infección por el VIH en menores de 18 meses (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).
- Se recomienda firmemente que, cuando se realicen pruebas virológicas a lactantes y niños, se utilicen las siguientes pruebas (y los respectivos tipos de muestras): ADN del VIH en muestra de sangre completa o gota de sangre seca (GSS); ARN del VIH en plasma o GSS; análisis ultrasensible del antígeno p24 del VIH en plasma o GSS (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).
- Se recomienda firmemente realizar a todos los lactantes expuestos al VIH una prueba virológica del VIH a las 4-6 semanas de edad o lo antes posible después de esta edad (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).
- Se recomienda firmemente que en los lactantes con un resultado VIH+ en la prueba virológica inicial se inicie el TAR sin demora y, al mismo tiempo, se obtenga una segunda muestra para confirmar el resultado seropositivo de la prueba virológica inicial. No se debe retrasar el TAR. El inicio inmediato del TAR salva vidas y no debe posponerse a la espera de los resultados de la prueba confirmatoria (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).

- Se recomienda firmemente que los resultados de las pruebas virológicas en los lactantes se remitan cuanto antes al consultorio y al niño, a la madre o al cuidador del niño, a más tardar cuatro semanas después de obtener las muestras. Los resultados VIH+ de las pruebas deben remitirse urgentemente para que la madre y el hijo puedan empezar a recibir el TAR de inmediato (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).
- Se recomienda firmemente confirmar el estado de exposición al VIH en todos los lactantes con exposición desconocida o incierta^a al VIH atendidos en establecimientos de atención de salud al nacer, poco después de nacer o en la primera consulta posnatal (generalmente 4-6 semanas después del nacimiento) o en alguna otra consulta de atención de salud del niño (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).
- Se recomienda firmemente que en el caso de los lactantes expuestos al VIH que estén sanos se realicen pruebas serológicas aproximadamente a los 9 meses de edad (o en el momento de la última consulta de inmunización). A los lactantes con pruebas serológicas VIH+ a los 9 meses de edad se les hará una prueba virológica para detectar la infección por el VIH y la necesidad de TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- Se recomienda firmemente realizar pruebas serológicas a los lactantes con signos o síntomas indicativos de una infección por el VIH y, si los resultados son seropositivos, llevar a cabo pruebas virológicas (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).
- Se recomienda firmemente realizar pruebas serológicas a los niños (de 18 meses de edad en adelante) con presunta infección por el VIH o exposición al VIH, conforme al algoritmo habitual de realización de pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).

^a Exposición desconocida: madre disponible, pero a la que nunca se le ha realizado la prueba de detección del VIH. Exposición incierta: madre muerta, imposibilidad de realizar a la madre la prueba de detección del VIH.

Fuentes:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Suplemento de las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH del 2013. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en).

WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en>).

2.5.2 Momento en que se deben realizar las pruebas virológicas

NUEVA

Recomendación

Los prestadores de atención de salud no profesionales capacitados y supervisados pueden realizar de manera independiente las pruebas de detección del VIH, en forma segura y eficaz, usando pruebas diagnósticas rápidas (PDR) (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Fuente: Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>).

Antecedentes

Es probable que los lactantes con VIH detectable al nacer mediante la PAAN hayan contraído la infección prenatalmente, que progresen rápidamente a la infección por el VIH y, si no se inicia el tratamiento, que presenten una elevada mortalidad en los primeros meses de vida (12, 13, 21, 22). En los lactantes que contrajeron la infección durante el parto o en torno a él es posible que no se pueda detectar el virus mediante la PAAN durante varios días o semanas. La capacidad de la PAAN de detectar virus en la sangre puede verse afectada por los ARV administrados a la madre o al lactante para la profilaxis posnatal, que puede dar lugar a resultados negativos falsos. Esto incluye los fármacos que se encuentran presentes en la leche como resultado del TAR materno durante el período de lactancia materna (23, 24). Además, dado que la prevalencia de la infección por el VIH en la población disminuye como resultado de las intervenciones eficaces de PTMI, aumenta la proporción de resultados positivos falsos en la PAAN, lo que pone de relieve la necesidad de confirmar eficazmente los identificados como positivos (20). Por último, el riesgo continuo de contraer la infección por el VIH durante la lactancia materna puede retrasar la determinación definitiva del estado frente al VIH hasta más allá de los 18 meses. Por todos estos motivos, resulta muy difícil determinar el momento y la frecuencia óptimos de realización de pruebas de detección en el lactante. Los enfoques existentes han intentado simplificar los programas y potenciar al máximo la aceptación de las pruebas al hacer coincidir la realización de las pruebas con el calendario de vacunación infantil. Sin embargo, dada la reciente reducción de costos de las pruebas y la ampliación de los programas de diagnóstico temprano del lactante, ahora se pueden considerar enfoques de realización de pruebas alternativos que potencian al máximo la aceptación, la retención y el inicio puntual del tratamiento, respondiendo al mismo tiempo a la dinámica cambiante de la epidemia y la transmisión (20).

Fundamentos y evidencia de apoyo

El momento óptimo para hacer las pruebas virológicas para diagnosticar la infección por el VIH en los lactantes está determinado por cuatro factores: 1) cuándo se contrajo la infección (en el útero, durante o después del parto o durante la lactancia materna); 2) la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la prueba que se utilice; 3) el riesgo de mortalidad según la edad; y 4) la retención en el proceso continuo de atención desde las pruebas hasta el tratamiento (20). La evidencia pertinente en la que se ha basado esta recomendación incluye las curvas de supervivencia, los datos disponibles sobre el proceso continuo de atención desde las pruebas hasta el tratamiento, y una reciente revisión de la exactitud diagnóstica sobre la eficacia de la PAAN al nacer (0-2 días) y a las 4-6 semanas de edad en el contexto de la exposición a los ARV (25).

Aunque se han planteado inquietudes acerca del posible retraso de la detección del VIH como resultado de la exposición a los ARV (23, 24), actualmente no hay evidencia directa alguna que confirme que la eficacia de la PAAN en gotas de sangre seca (GSS) a las 4-6 semanas de edad sea inferior en el contexto de la exposición a los ARV (la sensibilidad y la especificidad agrupadas fueron de 100% y 99,0% [IC de 95%: 98,2-99,9%]). Sin embargo, la calidad de la evidencia disponible es baja, por lo que se necesitan urgentemente más datos sobre la eficacia de las pruebas virológicas, en particular en el contexto de la exposición materna a los ARV y de la profilaxis posnatal del lactante mejorada (prolongada y con múltiples medicamentos). Habida cuenta de la evidencia disponible, la capacidad de detectar tanto las infecciones intrauterinas como las que se producen durante el parto y de seguir ajustándose a la prestación de los servicios habituales de salud materno-infantil —como las consultas de vacunación programadas y la profilaxis con cotrimoxazol—, el período de las 4 a 6 semanas de edad sigue siendo el momento crítico para realizar las pruebas virológicas, como se recomienda en las estrategias existentes de realización de pruebas (anexo 8).

Se llevó a cabo una revisión de la exactitud de las pruebas (25) para considerar la posibilidad de agregar la PAAN al nacer para detectar la infección perinatal por el VIH. Se encontraron dos estudios con una sensibilidad y especificidad general de 67,8% (IC de 95%: 60,9-74,8%) y 99,7% (IC de 95%: 99,4-100,0%) respectivamente, lo que refleja la dificultad de detectar las infecciones que se contraen durante el parto. Debido a la sensibilidad relativamente escasa que se observó a partir de la evidencia actualmente disponible, es probable que realizar una sola PAAN al nacer conlleve pasar por alto un número significativo de infecciones, por lo que solo debe considerarse como otra oportunidad para hacer una prueba y no como reemplazo del enfoque existente de realización de pruebas a las 4-6 semanas de vida.

En términos generales, no hay suficiente evidencia empírica para recomendar la inclusión universal de las PAAN al nacer o poco después (0-2 días) como una manera de mejorar los desenlaces de los pacientes y los resultados de los programas. No obstante, este enfoque tiene posibles beneficios, ya que brinda otra oportunidad para realizar las pruebas y permite detectar antes a los lactantes con la infección en el contexto de una expansión deficiente del diagnóstico temprano del lactante. La vinculación de las pruebas de detección al nacer con el inicio inmediato del TAR y de la atención tiene la posibilidad de reducir la mortalidad y la morbilidad tempranas observadas en los lactantes con infección intrauterina, en los que la progresión de la enfermedad es más rápida. Desde el punto de vista programático, hay posibles ventajas —aunque aún falta experiencia— al agregar la PAAN al nacer (0-2 días) e incertidumbre acerca de los beneficios clínicos y las posibles dificultades del tratamiento desde el nacimiento, así como la posible complejidad y el costo de añadir una prueba adicional en un nuevo punto de prestación de servicios. También se plantean retos asociados al inicio del tratamiento en los recién nacidos y los lactantes prematuros, dados los ARV actualmente disponibles para este grupo etario (véanse la sección 4.3.4 y el cuadro 4 en el anexo 11c).

Los debates en grupos de opinión (26), con un total de 105 mujeres con infección por el VIH de Kenya, Namibia y Nigeria, indican que puede ser aceptable hacer más tempranamente las pruebas a los lactantes, dado que las madres están motivadas para diagnosticar antes la infección por el VIH y evitar la progresión de la enfermedad en el lactante. Sin embargo, preocupa también la posibilidad de que no se entienda la necesidad de repetir la prueba a los lactantes con resultado VIH- en la PAAN y la consiguiente pérdida durante el seguimiento. Asimismo, existe la posibilidad de sobrecarga emocional de las mujeres tras dar a luz y el problema de respetar la confidencialidad en presencia de la familia, la pareja y otras personas que puedan estar en las salas de parto. En términos generales, las mujeres de los grupos de opinión manifestaron cierta renuencia a aceptar las pruebas virológicas ordinarias al nacer y eran más favorables a disponer de una serie de alternativas para elegir.

Los resultados del análisis basado en modelos (27) apoyan que, antes de agregar la PAAN al nacer, se optimicen las pruebas de detección a las 6 semanas de edad. Además, indican que en una situación ideal en que la captación y la retención sean totales (100% de los lactantes expuestos al VIH sometidos a pruebas de detección y retenidos en el proceso continuo de atención desde las pruebas hasta el tratamiento), una estrategia de dos PAAN, con la primera prueba al nacer y la segunda después de las 6 semanas de edad, mejora la supervivencia en comparación con una sola prueba realizada a las 6 semanas de edad. Cualquier programa de detección del VIH, ya sea al nacer o a las 6 semanas de edad, debe contar con un mecanismo para entregar los resultados de las pruebas rápidamente y vincular a los lactantes con infección por el VIH a los servicios de atención y TAR. Usando datos programáticos, clínicos y de costos de Sudáfrica obtenidos a lo largo de la vida de lactantes expuestos al VIH, la modelización descubrió que un programa de realización de pruebas al nacer y a las 6 semanas de edad

podría ser muy costo-efectivo en entornos similares al de Sudáfrica. El modelo confirmó que los resultados positivos falsos podrían ser frecuentes (cerca de 30 de cada 100 resultados positivos podrían ser falsos), aun con una especificidad de análisis relativamente alta (98,0-99,0%), especialmente cuando el riesgo de transmisión maternoinfantil es bajo (es decir, menos de 2% a las 6 semanas de edad). Para reducir al mínimo la toxicidad, la estigmatización y los costos en el caso de los lactantes que no tienen la infección con resultados positivos falsos, es fundamental realizar una prueba confirmatoria.

Habida cuenta de los riesgos, los beneficios y la posible aceptabilidad y costo-efectividad, agregar la PAAN al nacer o poco después (0-2 días) puede considerarse cuando sea factible, pero solo en paralelo con medidas para fortalecer y ampliar los enfoques existentes de realización de pruebas para el diagnóstico temprano del lactante. Las recomendaciones existentes respecto a que los lactantes con un resultado VIH+ en la prueba virológica inicial deben comenzar el TAR sin dilación siguen siendo importantes. Al mismo tiempo, debe obtenerse otra muestra para confirmar el resultado positivo de la prueba virológica inicial. El inicio inmediato del TAR salva vidas y no debe retrasarse en espera de los resultados de la prueba confirmatoria.

Consideraciones relacionadas con la implementación

A medida que se expanden los programas de diagnóstico temprano del lactante, debe hacerse todo lo posible por mejorar la aceptación de la PAAN a las 4-6 semanas de vida, fortalecer la retención a lo largo del proceso continuo de atención desde las pruebas hasta el tratamiento, garantizar la confirmación de los resultados VIH+ en la PAAN con una segunda muestra, y lograr la retención en la atención de los lactantes con resultados VIH- en la PAAN hasta hacer un diagnóstico definitivo. Cuando se esté considerando la posibilidad de agregar la PAAN al nacer, se debe garantizar una vinculación eficaz a la detección del VIH materno en el momento del parto, y han de tomarse las siguientes medidas:

- recopilación de datos sobre el desempeño y la viabilidad de realizar las pruebas al nacer durante la ejecución;
- mejoramiento de la captación y la retención en el proceso continuo de atención desde las pruebas hasta el tratamiento;
- seguimiento activo de los lactantes con resultados VIH- en la PAAN al nacer para asegurarse de que regresen a las 6 semanas para repetir la prueba y comenzar la administración de cotrimoxazol; y
- repetición de las pruebas cuanto antes y con una segunda muestra a los lactantes con resultados VIH+ al nacer. El TAR debe iniciarse de inmediato después de la primera prueba VIH+, y si el resultado con la segunda muestra es VIH- se debe realizar una tercera PAAN antes de interrumpir el TAR.

En los entornos donde el riesgo de transmisión es bajo (<5% a las 6 semanas) como resultado de una buena cobertura de las intervenciones para prevenir la transmisión maternoinfantil, se puede plantear la posibilidad de agregar las pruebas al nacer, ya que se prevé que hasta 70% del reducido número de transmisiones perinatales residuales (intrauterinas y durante el parto) tendrán lugar durante la gestación (28). Sin embargo, dado que el valor predictivo positivo de cualquier prueba es inferior en los entornos donde la prevalencia del VIH en las personas a las que se realizan las pruebas es baja, la proporción de resultados positivos falsos será relativamente alta. Por consiguiente, será fundamental asegurarse de repetir las pruebas ante cualquier resultado VIH+, como se recomienda en todos los casos de resultados VIH+, mediante

la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). El TAR debe iniciarse sin esperar a recibir el resultado de la segunda prueba dado el alto riesgo de mortalidad de la infección intrauterina; si el resultado de la segunda muestra es VIH-, debe hacerse una tercera PAAN antes de interrumpir el tratamiento con ARV. En los entornos con riesgo de transmisión bajo, será preciso realizar la prueba a un gran número de lactantes para detectar a un lactante que tenga la infección (cerca de 27:1), por lo que deberán tenerse en cuenta los recursos disponibles y las prioridades de financiamiento (29).

En los entornos donde el riesgo de transmisión es alto (>5% a las 6 semanas) como resultado de la cobertura deficiente de las intervenciones para prevenir la transmisión maternoinfantil, la proporción de niños con infección intrauterina es inferior, pero el número global de lactantes con infección por el VIH será sustancialmente mayor. Por consiguiente, la realización de las pruebas al nacer puede tener un alto rendimiento en la primera prueba (número bajo de pruebas por lactante positivo detectado, aproximadamente 4:1). Sin embargo, el valor predictivo negativo de la prueba en cuanto a la infección perinatal (intrauterina y durante el parto) en un entorno con un riesgo elevado de transmisión es bajo. En consecuencia, es crucial garantizar la retención en el proceso continuo de realización de pruebas y hacer un seguimiento activo de los lactantes con resultados VIH- en la PAAN al nacer (29) (cuadro 2.1).

Cuadro 2.1. Implicaciones de agregar la PAAN al nacer: número previsto de pruebas que deben realizarse por lactante positivo detectado y número previsto de resultados positivos falsos sobre la base del desempeño de la PAAN y las tasas de transmisión (29)

| | PAAN a las 6 semanas | PAAN al nacer Y a las 6 semanas |
|--|---|---|
| Sin PTMI (transmisión prevista de 30% a las 6 semanas - 1/3 IU, 2/3 IP) ^a | Mujeres VIH+: 5000 Lactantes con infección por el VIH: 1500 Número total de PAAN a realizar: 6535 pruebas Pruebas por lactante positivo detectado: 4,36 Por 100 lactantes con resultado positivo en la primera PAAN: 2 positivos falsos | Mujeres VIH+: 5000 Lactantes con infección por el VIH: 1500 Número total de PAAN a realizar: 11 035 pruebas Pruebas por lactante positivo detectado: 7,36 Por 100 lactantes con resultado positivo en la primera PAAN: 4 positivos falsos |
| PTMI (transmisión prevista de 5% a las 6 semanas - 2/3 IU, 1/3 IP) ^a | Mujeres VIH+: 5000 Lactantes con infección por el VIH: 250 Número total de PAAN a realizar: 5297 pruebas Pruebas por lactante positivo detectado: 21,2 Por 100 lactantes con resultado positivo en la primera PAAN: 16 positivos falsos | Mujeres VIH+: 5000 Lactantes con infección por el VIH: 250 Número total de PAAN a realizar: 10 130 pruebas Pruebas por lactante positivo detectado: 40,5 Por 100 lactantes con resultado positivo en la primera PAAN: 27 positivos falsos |

^a Cuando se usan intervenciones de PTMI sumamente eficaces, se espera que hasta 75% (2/3) del pequeño número de transmisiones perinatales residuales (IU: intrauterinas; IP: intraparto) sean intrauterinas (28). Esto contrasta con la evolución natural de la transmisión maternoinfantil del VIH, ya que sin ninguna intervención de PTMI la mayoría de las infecciones tienen lugar durante el parto.

2.5.3 Tecnologías en el punto de atención para el diagnóstico de la infección por el VIH en lactantes y niños

Diagnóstico temprano de los lactantes en el punto de atención

NUEVA

Recomendación

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) que se han desarrollado y validado para ser usadas en el punto de atención o cerca de él pueden utilizarse para la detección temprana del VIH en el lactante (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Antecedentes

Las pruebas virológicas están diseñadas para detectar los ácidos nucleicos virales (ADN, ARN o ácidos nucleicos totales del VIH) o el antígeno p24 del VIH. Actualmente, la detección cualitativa del ADN o el ARN del VIH mediante PAAN se realiza con mayor frecuencia en la sangre venosa o capilar preparada como muestras de GSS en papel de filtro; las muestras se obtienen y preparan en los establecimientos de salud locales y se transportan para ser analizadas en laboratorios centralizados. Innovaciones como las PAAN que pueden usarse en el punto de atención o cerca de él ofrecen posibles soluciones para superar las deficiencias de los servicios de laboratorio, así como para facilitar la devolución de los resultados el mismo día en que se realiza la prueba, lo que puede contribuir a la aceptación de las pruebas y a permitir una mejor vinculación a la atención. El valor clínico del diagnóstico temprano del lactante en el punto de atención posiblemente sea mayor en circunstancias en las que haya un tiempo muy prolongado hasta obtener los resultados analíticos, lo que se asocia a una pérdida durante el seguimiento de las madres y sus hijos, y a una elevada mortalidad de los menores de 1 año (19).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Se llevó a cabo una revisión sobre la exactitud de las prueba de diagnóstico (30) para evaluar el desempeño de las tecnologías de diagnóstico temprano del lactante en el punto de atención en comparación con el método de referencia, la PAAN realizada en el laboratorio. Tres estudios evaluaron las pruebas virológicas con dos plataformas de RCP asociada a retrotranscripción (RCP-RT) en el punto de atención (31-33). Todos los estudios se realizaron en el África subsahariana: uno fue en un entorno sobre el terreno y en dos se enviaron las muestras a un laboratorio para su análisis. La sensibilidad y la especificidad generales fueron de 97,8% (IC de 95%: 96,0-98,8%) y 99,9% (IC de 95%: 99,5-100,0%), respectivamente. Los estudios presentaban la limitación de que en ninguno se habían usado pruebas disponibles comercialmente o versiones de las pruebas que hubieran recibido una aprobación regulatoria rigurosa. Solo dos de los estudios se realizaron independientemente del fabricante de la plataforma de ensayo (31, 32). A pesar de que las plataformas de diagnóstico temprano del lactante en el punto de atención han demostrado ser sumamente precisas, en todos los estudios la prueba inicial se realizó a menudo en condiciones de laboratorio y no en las típicas condiciones sobre el terreno, en las que el desempeño analítico puede ser menor. Tampoco se dispone de datos sobre el desempeño de estos análisis cuando se realizan al nacer.

Los beneficios previstos de diagnóstico temprano del lactante en el punto de atención son sustanciales: el menor tiempo de obtención de los resultados analíticos, el menor número de

pérdidas a lo largo del proceso continuo de realización de pruebas, la relativa facilidad de transferencia y la posibilidad de delegación de funciones desde los laboratorios de referencia a los consultorios y a laboratorios menos complejos. La equidad en lo que respecta a la accesibilidad en las zonas remotas y rurales podría mejorar. Este enfoque también ofrece versatilidad de uso por la posible inclusión de pruebas como la determinación de la carga viral del VIH y el diagnóstico de la tuberculosis, lo que podría facilitar la integración de los programas. Sin embargo, existen riesgos asociados a la leve pérdida de sensibilidad en comparación con las pruebas de laboratorio, las tasas de error que pueden requerir la obtención de muestras adicionales mediante punción en el talón y la baja capacidad de procesamiento de la mayoría de los dispositivos. Algunas plataformas no son apropiadas para su uso en los establecimientos de atención primaria de salud y serían más apropiadas en los laboratorios de distrito, debido al nivel de aptitud técnica que se precisa para manejar el equipo y a la necesidad de energía eléctrica.

La experiencia con el análisis de los linfocitos CD4 en el punto de atención indica que la introducción del diagnóstico temprano del lactante en el punto de atención podría implementarse ampliamente y contar con buena aceptación por parte de los pacientes y los prestadores de atención de salud en comparación con las pruebas de laboratorio (33-35). El análisis de los linfocitos CD4 en el punto de atención también ha demostrado la viabilidad de la delegación de funciones de los laboratorios a los médicos y los prestadores de atención de salud no profesionales.

Aunque la sensibilidad sea algo inferior, los análisis en el punto de atención para el diagnóstico temprano del lactante ofrecen la posibilidad de remitir rápidamente los resultados y de tener beneficios clínicos para los lactantes con infección por el VIH en comparación con las PAAN de laboratorio, y se espera que sean costo-efectivos en muchos entornos (27). Se han obtenido resultados similares independientemente de si el primer análisis realizado en el punto de atención se confirma con una PAAN de laboratorio u otra PAAN en el punto de atención, siempre que las tasas de entrega de los resultados sean elevadas cuando se utilice cualquiera de los análisis.

A pesar de que hasta la fecha la experiencia con esta tecnología es limitada, las posibles ventajas operativas y la repercusión positiva prevista de la expansión del diagnóstico temprano del lactante en el punto de atención favorecen su uso para diagnosticar la infección por el VIH en los lactantes, junto con una segunda prueba para confirmar un resultado seropositivo, como con cualquier PAAN. Las ventajas son un tiempo menor de respuesta, el inicio más rápido del tratamiento y una mejor retención en el proceso continuo de atención desde las pruebas hasta el tratamiento.

Consideraciones relacionadas con la implementación

Hasta la fecha hay muy poca experiencia programática en lo que respecta a la realización de pruebas de diagnóstico temprano del lactante en el punto de atención. Hay además algunas consideraciones prácticas —como la manera de garantizar el control de la calidad, el modo de confirmar un resultado inicial detectable en las PAAN, el momento de iniciar el TAR tras obtener un resultado VIH+ en una prueba realizada en el punto de atención, y la manera de lograr que las pruebas realizadas en el punto de atención se registren en la base de datos nacional de diagnóstico temprano del lactante— que deberán abordarse mediante la investigación enfocada sobre la ejecución y las enseñanzas obtenidas de la experiencia programática. Se espera que el diagnóstico temprano del lactante en el punto de atención complemente y mejore los enfoques convencionales de realización de pruebas al ofrecer un enfoque de

realización de pruebas flexible y más rápido que podría ser aplicado por personal que no trabaja en laboratorios (36). La descentralización del TAR o el fortalecimiento de los sistemas de derivación para el inicio del TAR tendrán una importancia fundamental para conseguir que la reducción del tiempo para la obtención de los resultados analíticos repercuta en los desenlaces de los lactantes.

Pruebas diagnósticas rápidas para establecer el estado serológico

NUEVAS

Recomendaciones

Las pruebas diagnósticas rápidas (PDR) para establecer el estado serológico pueden usarse a fin de evaluar la exposición al VIH solo en los menores de 4 meses. El estado de exposición al VIH en los niños de 4 a 18 meses de edad debe evaluarse realizando pruebas serológicas a la madre (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Las pruebas diagnósticas rápidas para establecer el estado serológico pueden usarse a los 9 meses de edad para descartar la infección por el VIH en los lactantes asintomáticos expuestos al VIH (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Las pruebas diagnósticas rápidas para establecer el estado serológico pueden usarse a fin de diagnosticar la infección por el VIH en los niños mayores de 18 meses según la estrategia nacional de realización de pruebas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Antecedentes

La OMS recomienda usar pruebas serológicas para diagnosticar la infección por el VIH en niños mayores de 18 meses y para evaluar la exposición en los lactantes de corta edad y los menores de 18 meses. También se ha recomendado utilizar pruebas serológicas para descartar la infección establecida en los lactantes expuestos al VIH que están sanos (37).

Los niños que ya comienzan el TAR a los 3 a 6 meses de edad tienen poca probabilidad de desarrollar una respuesta de anticuerpos contra el virus y podrían presentar resultados negativos falsos en la prueba serológica de detección del VIH. Así pues, el análisis de anticuerpos no debe usarse para confirmar o descartar la infección en los niños que ya reciben TAR (38-40).

Los análisis de anticuerpos contra el VIH detectan de manera fiable los anticuerpos contra el VIH en los niños, pero no pueden distinguir los anticuerpos maternos persistentes contra el VIH de los producidos por el propio niño. En consecuencia, un resultado VIH+ en la prueba de anticuerpos contra el VIH en los menores de 18 meses confirma la exposición al VIH, pero no puede diagnosticar definitivamente la infección. Por el contrario, la presencia de anticuerpos contra el VIH es un medio rápido y fiable de diagnosticar definitivamente la infección por el VIH en los niños mayores de 18 meses, dado que entonces los anticuerpos maternos contra el VIH ya no suelen ser detectables. Las directrices actuales de la OMS recomiendan utilizar un análisis de anticuerpos contra el VIH con una sensibilidad mínima de 99% y una especificidad mínima de 98% (41).

Se comercializan PDR con un desempeño equivalente al de los análisis serológicos tradicionales de laboratorio. Estas pruebas pueden ser particularmente apropiadas para su uso en entornos

con recursos limitados, ya que pueden realizarse en consultorios o en entornos comunitarios con una infraestructura mínima. Sin embargo, existen ciertas inquietudes acerca de la realización de las PDR, en particular con respecto a su capacidad de determinar la exposición y de descartar eficazmente la infección por el VIH a diferentes edades (41).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Evaluación de la exposición al VIH en menores de 18 meses

Se hizo una revisión sobre la exactitud de las pruebas de diagnóstico para estudiar el desempeño de las PDR como análisis serológicos para evaluar la exposición al VIH y para el diagnóstico de la infección por el VIH en diferentes momentos (42). Los cuatro estudios encontrados mostraron que la precisión diagnóstica de las PDR comercializadas actualmente se correspondía estrechamente con el método de referencia (el enzoinmunoanálisis de adsorción [ELISA]) en lactantes de 0 a 3 meses, cuando el anticuerpo materno es detectable, con una sensibilidad media de 95,4% (IC de 95%: 89,3-98,1%) y una especificidad media de 99,7% (IC de 95%: 92,2-100,0%). El desempeño de las PDR después de los 4 meses de edad fue inferior, y la sensibilidad media para detectar la exposición al VIH disminuyó hasta llegar a 51,9% (IC de 95%: 40,9-62,8%); es probable que esto se deba a la disminución de los anticuerpos maternos.

Aunque las PDR tienen una capacidad significativa de aumentar el acceso a las pruebas de detección del VIH y su aceptabilidad, incluso en zonas rurales y remotas, la evidencia disponible indica que hay un riesgo potencialmente alto de que estas pruebas no detecten a los lactantes mayores de 4 meses expuestos al VIH. Realizar las pruebas a las madres es la mejor manera de evaluar la exposición, y se le dará prioridad siempre que sea posible. Cuando no lo sea, las PDR pueden usarse de manera fiable para evaluar la exposición al VIH de los menores de 4 meses. En cambio, cuando las PDR se utilizan en los niños de 4 a 18 meses, no debe considerarse que un resultado VIH- descarta definitivamente la exposición al VIH, y se debe repetir la prueba a los 18 meses de edad. Si un menor de 18 meses está enfermo y no se puede contar con la madre para evaluar la exposición, se debe realizar una PAAN independientemente del resultado de la PDR (cuadro 2.2).

Exclusión de la infección por el VIH a los 9 meses de edad en los lactantes expuestos al VIH

Se ha recomendado realizar una prueba serológica a los 9 meses de edad como una manera de descartar la infección por el VIH y de obtener más rápidamente el diagnóstico definitivo en los lactantes expuestos al VIH que no reciben lactancia materna, en contraposición con la opción de esperar hasta que el niño cumpla 18 meses. Sin embargo, existen inquietudes acerca del desempeño de las PDR como pruebas serológicas para descartar la infección por el VIH en los lactantes con exposición conocida al VIH. La evidencia de la precisión diagnóstica de las PDR para evaluar la infección por el VIH en lactantes y niños se obtuvo de 11 estudios, todos los cuales proporcionan los resultados de pruebas comercializadas (42). La precisión diagnóstica resultó insuficiente en los lactantes de 0 a 9 meses, cuando la presencia de los anticuerpos maternos en el niño da lugar a una tasa elevada de resultados positivos falsos. Haciendo el promedio de todos los análisis efectuados a los 7 a 9 meses de edad, la sensibilidad fue de 94,2% (IC de 95%: 83,2-98,2%), con una especificidad media de 81,2% (IC de 95%: 61,1-92,2%). Cuando el análisis se restringió a los lactantes con exposición conocida al VIH, la sensibilidad mejoraba aún más (99,8%; IC de 95%: 99,5-100,0%), lo que indica un riesgo muy bajo de resultados negativos falsos. Habida cuenta de que el riesgo de resultados negativos falsos es muy bajo, en particular al considerar a los lactantes con exposición conocida al VIH,

las PDR pueden usarse a los 9 meses de edad como una prueba serológica para descartar la infección establecida por el VIH. Sin embargo, los lactantes que todavía se alimentan de la leche materna y que, por consiguiente, siguen corriendo el riesgo de contraer la infección por el VIH, requerirán una estrategia de realización de pruebas apropiada a la edad cuando concluya el período de lactancia materna, con el fin de descartar definitivamente la infección por el VIH y determinar el estado final respecto al VIH. A los lactantes expuestos al VIH que presenten un resultado VIH+ en una PDR a los 9 meses de edad o posteriormente se les debe realizar una PAAN para confirmar el diagnóstico de infección por el VIH. Si el resultado de la PAAN es seropositivo, debe iniciarse cuanto antes el TAR hasta que una segunda PAAN confirme el diagnóstico. Si el resultado de la segunda PAAN es negativo, la infección por el VIH se descarta, a menos que el niño todavía esté recibiendo leche materna, en cuyo caso es preciso repetir la prueba al concluir la lactancia materna para la determinación final del estado frente al VIH.

Cuadro 2.2. Uso de las PDR para el estudio serológico de la infección por el VIH según la edad, el estado respecto a la exposición y la alimentación mediante lactancia materna

| Grupo etario | Exposición al VIH conocida | Estado desconocido respecto a la exposición al VIH y la alimentación mediante lactancia materna | Estado desconocido respecto a la exposición al VIH y sin lactancia materna |
|--------------|---|--|---|
| 0-4 meses | No es útil, dado que se conoce la exposición y la PDR no puede determinar el estado respecto a la infección por el VIH. | Hacer pruebas a la madre Si la madre no está disponible, la PDR en el niño puede evaluar la exposición de manera fiable. | Hacer pruebas a la madre Si la madre no está disponible, la PDR en el niño determina la exposición de manera fiable. |
| 5-8 meses | No es útil, dado que se conoce la exposición y la PDR no puede determinar el estado respecto a la infección por el VIH a esta edad. | Hacer pruebas a la madre Si la madre no está disponible, una PDR positiva determina la exposición, pero una PDR negativa no la descarta completamente. En los lactantes con resultados seropositivos en la PDR, seguirá siendo necesario hacer una PAAN para confirmar la infección. En los lactantes con resultados seronegativos en la PDR que todavía se alimentan de la leche materna será preciso hacer una PAAN al finalizar la lactancia materna. Si está enfermo y la madre no está disponible, se debe realizar una PAAN directamente para evaluar el estado respecto a la infección por el VIH. | Hacer pruebas a la madre Si la madre no está disponible, la PDR en el niño no descarta completamente la exposición. Si está enfermo y la madre no está disponible, se debe realizar una PAAN directamente para evaluar el estado respecto a la infección por el VIH. |

| | | | |
|----------------------------|--|--|--|
| <p>9-18 meses</p> | <p>La PDR es útil para descartar la infección por el VIH establecida. En los lactantes con resultados seropositivos en la PDR todavía será necesario realizar una PAAN para confirmar la infección. En los lactantes con resultados seronegativos en la PDR que todavía son amamantados será preciso hacer una PAAN al finalizar la lactancia materna.</p> | <p>Hacer pruebas a la madre Si la madre no está disponible, una PDR positiva determina la exposición, pero una PDR negativa no la descarta totalmente. En los lactantes con resultados seropositivos en la PDR todavía será necesario hacer una PAAN para confirmar la infección. La PDR es útil para descartar la infección por el VIH establecida. En los lactantes con resultados seropositivos en la PDR todavía será necesario realizar una PAAN para confirmar la infección. En los lactantes con resultados seronegativos en la PDR que todavía son amamantados será preciso hacer una PAAN al finalizar la lactancia materna. Si está enfermo y la madre no está disponible, se debe realizar una PAAN directamente para evaluar el estado respecto a la infección por el VIH.^b</p> | <p>Hacer pruebas a la madre Si la madre no está disponible, la PDR en el niño no descarta plenamente la exposición. La PDR es útil para descartar la infección por el VIH establecida.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En los lactantes con resultados seropositivos en la PDR todavía será necesario realizar una PAAN para confirmar la infección. • Se puede considerar que los lactantes con resultados seronegativos en la PDR que no se alimentan de la leche materna no tienen la infección. <p>Si está enfermo y la madre no está disponible, se debe realizar una PAAN directamente para evaluar el estado respecto a la infección por el VIH.</p> |
| <p>>18 meses</p> | <p>Se recomiendan las pruebas serológicas (incluidas las PDR) para evaluar el estado respecto a la infección por el VIH a menos que el niño todavía se alimente de la leche materna. Si el niño todavía toma el pecho, se deben hacer pruebas serológicas (incluidas las PDR) 3 meses después de finalizar la lactancia materna.</p> | | |

^a Sin alimentarse de la leche materna durante al menos 12 semanas antes de realizar las pruebas.

^b Se debe considerar la posibilidad de iniciar el TAR si existe un alto grado de sospecha de infección por el VIH mientras se esperan los resultados de la PAAN, especialmente si el resultado en las PDR es seropositivo.

Diagnóstico de la infección por el VIH en niños mayores de 18 meses

Cinco estudios pertinentes revelaron que la exactitud del diagnóstico en niños mayores de 18 meses al utilizar pruebas actualmente comercializadas satisfacían los valores de referencia predefinidos por la OMS para las pruebas serológicas, con una sensibilidad media de 97,6% (IC de 95%: 89,7-99,5%) y una especificidad media de 99,1% (IC de 95%: 97,7-99,7%) (33). Es probable que el riesgo de un resultado negativo falso o positivo falso sea limitado y compensado por el posible aumento de la aceptación de la prueba, en particular cuando se siguen los algoritmos nacionales de realización de pruebas validados que se utilizan en los adultos.

Consideraciones relativas a la implementación sobre el uso de las PDR en lactantes y niños

En general, el uso de las PDR en los lactantes y los niños hará que las pruebas de detección del VIH estén disponibles en las zonas rurales y remotas. Aunque no se cuenta con una evaluación formal de las repercusiones en los costos, las PDR son menos costosas que las pruebas serológicas de laboratorio (teniendo en cuenta el costo total de la realización de las pruebas, en lugar del costo de las pruebas solo) y es probable que sean costo-efectivas, tal como indican

análisis similares realizados en la población adulta (43) y sobre el uso de las PDR para la detección de la sífilis y la malaria (44-46).

2.5.4 Pruebas y asesoramiento para lactantes y niños iniciados por el prestador

Recomendaciones

NUEVAS

En los entornos de epidemia generalizada, se deben realizar sistemáticamente pruebas de detección del VIH a los lactantes y niños con estado desconocido respecto a la infección por el VIH que son ingresados para recibir atención hospitalaria o son atendidos en servicios de desnutrición (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

En los entornos de epidemia generalizada, se debe ofrecer realizar a los lactantes y niños con estado desconocido respecto a la infección por el VIH pruebas de detección del virus en los consultorios de atención ambulatoria o de inmunización (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Indicación de buenas prácticas

NUEVAS

En todos los entornos, se debe ofrecer sistemáticamente a los niños cuyo padre o madre tengan la infección por el VIH la realización de pruebas de detección del VIH; si se encuentra que han contraído la infección o están en alto riesgo de contraerla por lactancia materna, se los vinculará a los servicios de tratamiento o prevención.

Antecedentes

El acceso al diagnóstico temprano del lactante se limita en su mayor parte a los lactantes que son hijos de madres inscritas y retenidas en programas de PTMI. En estas mujeres, las tasas de transmisión vertical suelen ser muy bajas, de manera que la mayoría de los lactantes tendrán resultados seronegativos en las pruebas de diagnóstico temprano. En cambio, las madres que reciben intervenciones de PTMI inadecuadas o que no reciben estas intervenciones tendrán tasas de transmisión mucho mayores y, pese a todo, es poco probable que se realicen pruebas a sus hijos y que se detecte que tienen la infección por el VIH. Esto contribuye a la gran brecha que existe entre la cobertura y la necesidad del TAR en los niños y a la mortalidad pediátrica relacionada con el VIH persistentemente alta. Anteriores directrices de la OMS han destacado la importancia de la búsqueda de casos y de realizar pruebas fuera de los programas de PTMI para identificar a los niños que no se beneficiaron de las intervenciones de PTMI; sin embargo, por una serie de razones, las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador no se han ejecutado de manera óptima en el caso de los niños (20).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Se emprendió una revisión sistemática para comparar el enfoque habitual de realizar las pruebas a los lactantes y niños en los programas de PTMI con la realización de pruebas en una serie de entornos clínicos no abarcados por dichos programas (47). Los principales resultados que se examinaron fueron el rendimiento de las pruebas en lo que se refiere a la tasa de

seropositividad frente al VIH y la aceptabilidad por parte de los cuidadores. El objetivo era aportar evidencia adicional para reforzar y contextualizar la orientación sobre la realización de pruebas de detección del VIH en los niños.

Ningún estudio ha comparado directamente el rendimiento de las pruebas en los programas de PTMI con la realización de pruebas fuera de esos programas. Sin embargo, se encontraron 24 estudios que notificaron el rendimiento de las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador en menores de 5 años de edad en diversos entornos, como centros hospitalarios, centros ambulatorios y de rehabilitación nutricional y consultorios de inmunización. Veintidós de los 24 estudios se realizaron en el África subsahariana y 18 de 22 en entornos con prevalencia elevada de infección por el VIH (>5%). Un estudio proporcionó datos de consultorios de atención ambulatoria y de consultorios de inmunización (41), pero el resto evaluaron el rendimiento en un solo entorno (16 centros hospitalarios, 2 centros ambulatorios, 3 centros de nutrición y 2 consultorios de inmunización).

Un tercio de los estudios se realizaron durante o después del 2013, año en que la OMS publicó un documento de orientación sobre el uso de TAR con tres fármacos en todas las mujeres durante el embarazo y la lactancia (opción B o B+). La proporción de resultados seropositivos en las pruebas fue muy alta en los entornos de hospitalización pediátricos (22,5%; IC de 95%: 16,0-29,0%) y alto en los centros nutricionales (14,2%; IC de 95%: 2,3-26,1%). Las tasas fueron inferiores en los consultorios de inmunización y los centros ambulatorios, de 3,3% (IC de 95%: 0-6,9%) y 2,7% (IC de 95%: 0,3-5,2%), respectivamente. Las tasas de positividad variaron significativamente según la zona geográfica. En los 18 estudios realizados en África oriental y austral, la prevalencia fue de 22,6% (IC de 95%: 17,2-28,0%), mientras que en 4 estudios realizados en África occidental y central (donde la prevalencia de la infección por el VIH en la población es inferior), la prevalencia fue menos de la mitad, de 9,7% (IC de 95%: 2,2-17,2%). El número de estudios realizados en Asia y Oceanía fue demasiado bajo para realizar un subanálisis.

Se encontraron 8 estudios en total que utilizaron un enfoque universal de realización de pruebas en entornos de hospitalización pediátricos y se los comparó con 8 estudios que usaron una evaluación de un enfoque sintomático para determinar a qué niños había que realizar las pruebas. La realización de pruebas basada en los síntomas arroja una proporción de resultados seropositivos ligeramente mayor (23,1% [IC de 95%: 14,9-31,3%] frente a 21,9% [IC de 95%: 12,4-31,4%]); esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los datos de países con menor prevalencia eran limitados, pero un estudio realizado en África occidental notificó una tasa de positividad de 25% en los centros nutricionales (49), lo que indica que si la cobertura con los ARV maternos usados para prevenir la transmisión maternoinfantil es baja, el rendimiento de las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador en el marco de la asistencia pediátrica en entornos seleccionados puede ser elevado, aun cuando la prevalencia general de la infección por el VIH en el país sea baja. Algunos datos inéditos de Etiopía indican que las tasas de prevalencia en los niños —incluso en entornos de hospitalización— han descendido significativamente durante los 10 últimos años, aunque sigan siendo sistemáticamente altas, de más de 5% en los hijos de las pacientes iniciales (Tsague T., UNICEF, comunicación personal, junio del 2015).

No hay ningún artículo sobre la costo-efectividad de la detección del VIH en los niños en entornos específicos de atención de salud pediátrica. La integración de los servicios relacionados con el VIH (incluidas las pruebas de detección del VIH) en otros programas de salud ha resultado ser generalmente eficaz en función de los costos, aunque la costo-

efectividad de las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador en los niños (especialmente en programas de vacunación y consultorios para pacientes ambulatorios donde es probable que la proporción de resultados seropositivos sea inferior) dependerá de factores como la prevalencia materna y la cobertura de la PTMI (50). En los entornos donde la prevalencia materna es alta y el nivel de cobertura de la PTMI es bajo, es probable que la realización de pruebas a los lactantes y niños sea una estrategia sumamente eficaz en función de los costos para prevenir la mortalidad asociada al VIH. Por otro lado, las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador durante el primer año de vida pueden encontrar a los lactantes que están expuestos al VIH, con anticuerpos detectables pero todavía sin infección, lo que brinda la oportunidad de prevenir la transmisión durante la lactancia materna.

De los 24 estudios evaluados en la revisión sistemática, 13 notificaron las tasas de aceptación por parte de los cuidadores de las pruebas pediátricas de detección del VIH. Las tasas de aceptación variaron según la ubicación donde se realizaron las pruebas así como por zona geográfica, pero la media general de la tasa de aceptación fue alta, de 92,2% (intervalo: 73-100%). La mayoría de los cuidadores encuestados estaban motivados para aceptar las pruebas debido al deseo de conocer el estado del niño frente al VIH (78,1%). Una pequeña minoría (4,9%) indicó que habían influido en ellos otros padres a cuyos hijos les habían hecho las pruebas. En un estudio realizado en Sudáfrica para informar sobre la aceptabilidad y la viabilidad de las pruebas de detección del VIH corrientes en los consultorios de inmunización, la mitad de todos los niños y cuidadores que reunían los criterios aceptaron las pruebas de detección del VIH (51). El grupo de formulación de las directrices hizo la recomendación fuerte de realizar las pruebas de detección del VIH en forma rutinaria a los lactantes y los niños ingresados para recibir atención hospitalaria o a los que acuden a los consultorios de desnutrición, citando la amplia experiencia programática y el rendimiento analítico existentes, junto con el gran nivel de viabilidad y aceptabilidad, a pesar de la calidad baja de la evidencia.

Consideraciones relacionadas con la implementación

A pesar de que la orientación para la búsqueda activa de casos y las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador en los niños estaba implantada desde el 2007, la aceptación de esta recomendación ha sido escasa. Algunos problemas relacionados con la edad establecida por la ley para dar el consentimiento y la incomodidad de los prestadores en lo que respecta a la revelación del estado respecto al VIH han contribuido a esta falta de aceptación, especialmente en el caso de los adolescentes y los niños mayores. En un estudio reciente realizado en 6 consultorios de atención primaria de Zimbabwe se encontraron algunos otros factores, como la sensación de que realizar las pruebas a los niños mayores carece de importancia y de que no estaba justificado hacer las pruebas si los niños estaban asintomáticos (52). También se señalaron como razones para no hacer las pruebas la falta de tiempo y reactivos, así como la incomodidad de tratar con cuidadores de sexo masculino. Al mismo tiempo, en una encuesta de la OMS dirigida a personal de salud, instancias normativas y gestores de programas de 17 países se descubrió que casi la mitad de los entrevistados consideraban que hacer a los niños las pruebas en los consultorios de inmunización sería fácil o muy fácil, lo que indica que es muy viable ejecutar esta política. La experiencia de los países que han intentado introducir las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador en la atención pediátrica destaca la importancia de la vinculación rigurosa de los niños expuestos al VIH o infectados por el virus a la atención y los servicios. La vinculación a la atención puede ser más fácil en el caso de los niños que están en entornos hospitalarios que en los que acuden a consultorios de atención ambulatoria muy concurridos. La repercusión negativa de las pruebas de detección del VIH sobre la aceptación de otras intervenciones esenciales en la niñez, como la inmunización, se ha citado como un argumento en contra de la integración de las pruebas de detección del VIH en los consultorios de inmunización (53). Un estudio realizado en la República Unida de Tanzania reveló

que, si bien la integración de las pruebas de detección del VIH da lugar a un aumento de las tasas de inmunización en los centros urbanos, se produjo una disminución en los establecimientos rurales, lo que posiblemente refleja que el nivel de estigmatización es mayor en las comunidades rurales (54).

Lagunas en la investigación

Se deben abordar varias lagunas fundamentales en materia de investigación para fundamentar plenamente la aplicación de las estrategias de realización de pruebas en el lactante. El momento óptimo para hacer la primera prueba virológica para diagnosticar la infección por el VIH en los lactantes expuestos al virus exige más investigación en el contexto de la exposición más amplia al TAR de las madres y de la profilaxis posnatal con múltiples fármacos. Asimismo se necesitan más datos y experiencia para evaluar la repercusión de agregar las pruebas virológicas al nacer con respecto al inicio satisfactorio del TAR en el recién nacido, los desenlaces en el caso de los lactantes y la aceptación de la realización de pruebas virológicas a las 6 semanas de edad. La viabilidad y la aceptabilidad de la realización de pruebas virológicas al nacer también deben estudiarse más en el contexto de los programas nacionales en diferentes entornos de prevalencia y diferentes contextos epidémicos.

También se necesitan evaluaciones sobre el terreno de las tecnologías comercializadas para realizar pruebas en el punto de atención, con el fin de confirmar la exactitud de los resultados y la ubicación estratégica de estas tecnologías en los programas nacionales. Además, es preciso hacer investigaciones adicionales que evalúen la repercusión que el uso del diagnóstico temprano del lactante en el punto de atención puede tener en el diagnóstico, el tratamiento y el desenlace clínico del lactante. Se debe estudiar la frecuencia de realización de pruebas durante la lactancia y el destete para mejorar el diagnóstico temprano en este período.

2.6 Otros grupos prioritarios de la población

2.6.1 Adolescentes

En los entornos de prevalencia alta hay dos grupos de adolescentes (de 10 a 19 años de edad) que necesitan acceso a las pruebas de detección del VIH: 1) los adolescentes que contrajeron la infección por el VIH en el período perinatal a los que no se les diagnosticó la infección cuando eran lactantes o niños de corta edad; y 2) los adolescentes que han contraído la infección por el VIH por las relaciones sexuales o el consumo de drogas inyectables, en particular si forman parte de grupos de población clave. La OMS ha dado orientación específica sobre la prestación de los servicios de detección del VIH a los adolescentes (7).

Recomendaciones

- Se deben ofrecer las pruebas de detección del VIH, con vinculación a la prevención, la atención y el tratamiento, a los adolescentes de los grupos de población clave en todos los entornos (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).
- Se debe asesorar a los adolescentes con infección por el VIH acerca de los posibles beneficios y riesgos de revelar su estado respecto al VIH, así como apoyarlos para que decidan si revelarlo o no y, dado el caso, cuándo, cómo y a quién (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

Epidemia generalizada de infección por el VIH

- Se deben ofrecer las pruebas de detección del VIH, con vinculación a la prevención, la atención y el tratamiento, a todos los adolescentes en caso de epidemia generalizada (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).

Epidemia concentrada de infección por el VIH

- Las pruebas de detección del VIH, con vinculación a la prevención, el tratamiento y la atención, debe ser accesibles a los adolescentes en epidemias de nivel bajo y concentradas (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

Fuentes:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).

2.6.2 Embarazadas

La OMS ha publicado orientaciones detalladas sobre las pruebas de detección del VIH para las embarazadas tanto en entornos de prevalencia baja como de prevalencia alta (1). La identificación de las embarazadas positivas frente al VIH y su pronta inscripción en los servicios de tratamiento tiene beneficios para la mujer, el lactante y la pareja sexual de la mujer. La realización de pruebas a las embarazadas es uno de los ejemplos más exitosos de la realización de pruebas en la población iniciada por el prestador; muchos países con carga elevada de infección por el VIH han notificado tasas de aceptación de 90% (55). El hecho de ofrecer sistemáticamente las pruebas de detección del VIH en la primera consulta de atención prenatal ha sido fundamental para el despliegue del TAR universal para todas las embarazadas con infección por el VIH (opción B+) y para la consiguiente reducción significativa de las nuevas infecciones en los niños.

Recomendaciones

Entornos de prevalencia alta

- Las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador deben considerarse un componente habitual del conjunto de medidas asistenciales en todos los entornos de atención prenatal, atención en el parto y posparto y atención pediátrica. En dichos entornos, en los que la lactancia materna es la norma, las mujeres lactantes sin infección por el VIH deben hacerse periódicamente pruebas de detección del VIH durante todo el período de lactancia materna.
- Todas las embarazadas sin infección por el VIH deben repetir las pruebas en el tercer trimestre de embarazo, el posparto y el parto, dado el riesgo alto de contraer la infección por el VIH durante el embarazo.

Entornos de prevalencia baja

- Se puede considerar la realización de las pruebas y el asesoramiento iniciados por el prestador en las embarazadas, en el marco de la atención prenatal, como un componente clave del esfuerzo para:

- eliminar la transmisión maternoinfantil del VIH;
- integrar las pruebas de detección del VIH con otras pruebas clave (hepatitis virales, sífilis, etc.) que sean pertinentes en el contexto en cuestión;
- repetir la prueba de detección del VIH a las embarazadas sin infección por el VIH cuya pareja sea serodiscordante, que pertenezcan a un grupo de población clave o que sigan corriendo riesgo de contraer la infección por el VIH.

Fuentes:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv_re_testing/en/index.htm).

2.6.3 Parejas estables y ocasionales

Se debe ofrecer la realización de pruebas de detección del VIH a las parejas sexuales y los familiares (incluidos los niños) de todas las personas que reciban atención y tratamiento de la infección por el VIH. Existe evidencia considerable de que muchas personas con infección por el VIH, incluidas las que siguen TAR, tienen una pareja sexual no infectada; a estas parejas se las denomina serodiscordantes. La OMS ha publicado orientaciones detalladas sobre la atención que se debe brindar a las parejas serodiscordantes, así como a las parejas en las que ambos miembros tienen la infección y necesitan tratamiento (56).

Recomendaciones

- Se deben ofrecer a las parejas estables y ocasionales los servicios de realización voluntaria de pruebas de detección del VIH, con apoyo para la revelación mutua de los resultados. Esto se aplica también a las parejas estables y ocasionales de los grupos de población clave (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- En los entornos de atención prenatal, se debe ofrecer a las parejas estables y ocasionales los servicios de realización voluntaria de pruebas de detección del VIH, con apoyo para la revelación mutua de los resultados (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- Se deben ofrecer los servicios de detección del VIH para parejas estables y ocasionales, con apoyo para la revelación mutua de los resultados, a las personas cuyo estado respecto al VIH se conozca, así como a sus parejas (recomendación fuerte y evidencia de calidad baja en el caso de todas las personas con infección por el VIH en todos los entornos epidémicos; recomendación condicional y evidencia de calidad baja en el caso de las personas negativas frente al VIH, dependiendo de la prevalencia de infección por el VIH específica del país).

Fuentes:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>).

Guidance on couples HIV testing and counselling, including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/index.html>).

2.6.4 Hombres

En los entornos de prevalencia alta, el número de hombres que indican que se han hecho alguna vez pruebas de detección del VIH es menor que el de mujeres. Como resultado, la probabilidad de comenzar el TAR en etapas tardías de la infección por el VIH es superior en los hombres. Los obstáculos para el acceso de los hombres a las pruebas de detección del VIH son el temor, la estigmatización, la percepción de que los establecimientos de salud son espacios para mujeres, así como los costos directos y los costos de oportunidad de obtener acceso a los servicios. Es preciso hacer más hincapié en llegar a los hombres tanto con los servicios de detección del VIH como con la vinculación a la atención y al tratamiento.

2.6.5 Grupos de población clave

Recomendaciones

- Se deben ofrecer sistemáticamente los servicios de detección del VIH a todos los grupos de población clave, en la comunidad, en entornos cerrados como las prisiones y en los establecimientos de salud.
- Se recomiendan los servicios de detección del VIH en la comunidad para los grupos de población clave, con vinculación a los servicios de prevención, tratamiento y atención, además de los servicios habituales de realización de pruebas de detección del VIH en los establecimientos, en todos los entornos (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Fuente: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>).

En la mayoría de los entornos, la incidencia de la infección por el VIH es alta en los grupos de población clave, y con frecuencia su acceso a los servicios relacionados con la infección por el VIH, incluidos las pruebas y el TAR, es limitado. Los grupos de población clave necesitan enfoques y mensajes relacionados con las pruebas de detección del VIH adaptados.

Los trabajadores de atención de salud deben recibir capacitación apropiada y periódica además de sensibilización para asegurarse de que tengan las aptitudes y los conocimientos necesarios para prestar servicios a los adultos y los adolescentes de los grupos de población clave. Los trabajadores de atención de salud deben respetar los derechos de todas las personas a la salud, la confidencialidad y a no ser discriminadas. Los vínculos con redes de grupos de población clave y organizaciones comunitarias para apoyar o proporcionar servicios de detección del VIH —incluidos los servicios prestados por pares— pueden aumentar la utilización y la aceptabilidad de los servicios de detección del VIH en estos grupos.

2.7 Pruebas diagnósticas

La orientación detallada sobre las estrategias apropiadas de realización de pruebas de detección del VIH en diferentes tipos y entornos epidémicos se presenta en el documento de la OMS Consolidated guidelines on HIV testing services del 2015. Todos los centros y establecimientos que prestan servicios de detección del VIH deben participar en los programas de garantía de la calidad. La garantía de la calidad ejecutada mediante sistemas de gestión de la calidad es esencial para cualquier servicio de realización de pruebas, desde las pruebas

de detección del VIH efectuadas en los laboratorios y los establecimientos de salud hasta los entornos comunitarios, incluidas las PDR realizadas por los prestadores de atención de salud no profesionales. Se proporciona orientación detallada sobre los sistemas de calidad en el documento de la OMS Consolidated guidelines on HIV testing services del 2015 y en otras publicaciones pertinentes (57, 58).

Recomendaciones

Entornos de prevalencia alta

- En los entornos con una prevalencia de la infección por el VIH superior a 5% en la población analizada, se debe dar un diagnóstico de infección por el VIH a las personas con dos pruebas consecutivas con resultado seropositivo.
 - En las personas con resultados contradictorios en las pruebas, con un resultado seropositivo en la prueba 1, seronegativo en la prueba 2 y seropositivo en la prueba 3, se debe considerar que los resultados no son concluyentes, y se debe indicar a la persona que vuelva al cabo de 14 días para repetir la prueba.
 - En el caso de las personas con resultados contradictorios en las pruebas, con un resultado seropositivo en la prueba 1, seronegativo en la prueba 2 y seronegativo en la prueba 3, el resultado final debe considerarse seronegativo.

Entornos de prevalencia baja

- En los entornos con una prevalencia de la infección por el VIH inferior a 5% en la población analizada, se debe dar un diagnóstico de infección por el VIH a las personas con tres pruebas consecutivas con resultado seropositivo.
 - En las personas con un resultado seropositivo en la prueba 1 y seronegativo en la prueba 2, el resultado final debe considerarse seronegativo. Sin embargo, dados esos resultados, si la prueba 1 es una prueba de cuarta generación (anticuerpo/antígeno [Ac/Ag]) y la prueba 2 es solo una prueba de anticuerpos, el resultado debe considerarse no concluyente y es preciso realizar una nueva prueba al cabo de 14 días.
 - En cuanto a las personas con un resultado seropositivo en la prueba 1, seropositivo en la prueba 2 y seronegativo en la prueba 3, se debe considerar que el resultado no es concluyente y se indicará a la persona que regrese al cabo de 14 días para repetir la prueba.

Todos los entornos

- Los servicios de detección del VIH pueden usar combinaciones de PDR o combinaciones de PDR, enzimoimmunoanálisis (EIA) y análisis suplementarios en lugar de combinaciones de EIA e inmunoelectrotransferencia.

Fuentes:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Technical guidance update on quality assurance for HIV rapid diagnostic tests. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181244/1/WHO_HIV_2015.28_eng.pdf?ua=1&ua=1).

Referencias

1. Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>, consultado el 23 de septiembre del 2015).
2. WHO reminds national programmes to retest all newly diagnosed people with HIV. Nota informativa de la OMS, 22 de octubre del 2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/retest-newly-diagnosed-plhiv-full/en/>, consultado el 23 de septiembre del 2015).
3. Jaspard M, Le Moal G, Saberan-Roncato M, Plainchamp D, Langlois A, Camps P et al. Fingerstick whole blood HIV-1/-2 home-use tests are more sensitive than oral fluid-based in-home HIV tests. *PLoS One*. 2014;9(6): e101148.
4. Malamud D, Friedman HM. HIV in the oral cavity: virus, viral inhibitory activity, and antiviral antibodies: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4:461-6.
5. Stekler JD, O'Neal JD, Lane A, Swanson F, Maenza J, Stevens CE et al. Relative accuracy of serum, whole blood and oral fluid HIV tests among Seattle men who have sex with men. *J Clin Virol*. 2013;58(Suppl. 1): e19-22.
6. Guidance on HIV disclosure counselling for children 12 years of age and younger. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en/, consultado el 26 de octubre del 2015).
7. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en/>, consultado el 26 de octubre del 2015).
8. Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv_re_testing/en/index.htm, consultado el 15 de noviembre del 2015).
9. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>, consultado el 23 de septiembre del 2015).
10. Suthar A, Ford N, Bachanas PJ, Wong VJ, Rajan JS, Saltzman AK et al. Towards universal voluntary HIV testing and counselling: a systematic review and meta-analysis of community-based approaches. *PLoS Med*. 2013; 10(8).
11. Documento normativo sobre las pruebas del VIH y la orientación: La OMS y el ONUSIDA reiteran su oposición a las pruebas obligatorias del VIH. 28 de noviembre del 2012 (http://www.who.int/hiv/events/2012/world_aids_day/hiv_testing_counselling/es/, consultado el 31 de octubre del 2015).
12. Marston M, Becquet R, Zaba B, Moutleon LH, Gray G, Coovadia H et al. Net survival of perinatally and postnatally HIV-infected children: a pooled analysis of individual data from sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):385-96.
13. Newell M, Coovadia H, Cortina Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004; 364(9441): 1236-43.

14. Moodley D, Bobat RA, Coutsooudis A and Coovadia HM. Predicting perinatal human immunodeficiency virus infection by antibody patterns. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(10):850-2.
15. Chantry CJ, Cooper ER, Pelton SI, Zorilla C, Hillyer GV, Diaz C. Seroreversion in human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(5):382-7.
16. 16UNAIDS. Presentación de informes sobre los avances en la respuesta mundial al sida 2015 (en prensa) (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_es.pdf, consultado el 31 de octubre del 2015).
17. Chatterjee A, Tripathi S, Gass R, Hamunime N, Panha S, Kiyaga C et al. Implementing services for early infant diagnosis (EID) of HIV: a comparative descriptive analysis of national programs in four countries. *BMC Public Health.* 2011; 11:553.
18. Penazzato M, Revill P, Prendergast AJ, Collins IJ, Walker S, Elyanu PJ et al. Early infant diagnosis of HIV infection in low-income and middle-income countries: does one size fit all? *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(7): 650-5.
19. Ciaranello AL, Park JE, Ramirez-Avila L, Freedberg KA, Walensky RP, Leroy V. Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource-limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions. *BMC Med.* 2011;9:59. doi: 10.1186/1741-7015-9-59.
20. Suplemento de marzo de las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH [en inglés]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, consultado el 16 de octubre del 2015).
21. Bourne DE, Thompson M, Brody LL, Cotton M, Draper B, Laubscher R et al. Emergence of a peak in early infant mortality due to HIV/AIDS in South Africa. *AIDS.* 2009;23(1):101-6.
22. Innes S, Lazarus E, Otwombe K, Liberty A, Germanus R, Van Rensburg AJ et al. Early severe HIV disease precedes early antiretroviral therapy in infants: are we too late? *J Int AIDS Soc.* 2014;17:18914.
23. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N et al. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hepatitis virales French Perinatal Cohort. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr.* 2012; Jan;160(1):60-6.e1.
24. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al. NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012 Jun 21;366(25):2368-79.
25. Mallampati D, Hannaford A, Sugandhi N, Markby J, Penazzato M. The performance of virological testing for early infant diagnosis of HIV: a systematic review [Cartel]. 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015; Vancouver (Canadá), 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/posters/ias2015-poster8/en/>, consultado el 15 de noviembre del 2015).
26. International Community of Women Living with HIV (ICW) and Global Network of People Living with HIV (GNP+). Early infant diagnosis: understanding the perceptions, values and preferences of women living with HIV in Kenya, Namibia and Nigeria. 2015. (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/08/ICW-GNP-Early-Infant-Diagnosis-Perspectives-of-Women-Living-with-HIV.pdf>, consultado el 31 de octubre del 2015).

27. Ciaranello A on behalf of the CEPAC-Pediatric Team Massachusetts General Hospital. Strategies for early infant diagnosis (EID) among known HIV-exposed infants: model-based analyses. Suplemento C de la web.
28. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(3):171-80.
29. Mallampati D, Markby J, Doherty M, Penazzato M. The impact of adding a virological testing at birth to the existing WHO infant testing algorithm in the 21 Global Plan countries. En: International Workshop on HIV Pediatrics, 2015; Vancouver (Canadá) (http://www.infectiousdiseasesonline.com/7th-hivped-workshop_presentations/, consultado el 15 de noviembre del 2015).
30. Ochodo E, Mallett S, Soares-Weiser K, Kakourou A, Deeks J. A systematic review of point-of-care tests for early infant diagnosis (POC EID) of HIV. Suplemento B de la web.
31. Jani IV, Meggi B, Mabunda N, Vubil A, Siteo NE, Tobaiwa O et al. Accurate early infant HIV diagnosis in primary health clinics using a point-of-care nucleic acid test. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):e1- 4.
32. Odhiambo C, Zeh C, Ouma K. Evaluation of the simple amplification-based assay (SAMBA) qualitative point-of-care HIV-1 viral detection assay on whole blood among HIV-exposed infants in Western Kenya. ASLM International Conference 2014:44. [Sesión oral 3.3].
33. Hsiao NY, Kroon M, Dunning L, Myer L. Evaluation of the Alere q for point-of-care early infant HIV diagnosis in South Africa. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015. 23-26 de febrero del 2015, Seattle (Washington) [Resumen 34].
34. Herbert S, Carrick G, Edwards S, Copas A, George B, Long L et al. Enhancing services for HIV-positive patients: the role of point-of-care CD4 testing. *HIV Med*. 2011;12 (Suppl. 1):15. [Resumen P4].
35. Pinto IC, Sabidó M, Pereira AB, Mello MB, de Melo Xavier Shimizu A, Protti BL et al. Field evaluation of a point-of-care CD4 analyzer for monitoring HIV patients in the interior of the Amazon Region, Brazil. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121400.
36. Mangwiro AZ1, Makomva K, Bhattacharya A, Bhattacharya G, Gotora T, Owen M et al. Does provision of point-of-care CD4 technology and early knowledge of CD4 levels affect early initiation and retention on antiretroviral treatment in HIV-positive pregnant women in the context of Option B+ for PMTCT? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67 (Suppl 2):S139-44.
37. Garcia-Prats AJ, Draper HR, Sanders JE, Agrawal AK, Mohapi EQ, Schutze GE. False-negative post-18-month confirmatory HIV tests in HIV DNA PCR-positive children: a retrospective analysis. *AIDS*. 2012;26(15):1927-34.
38. Essajee S, Vojnov L, Penazzato M, Jani I, Siberry G, Fiscus R et al. Reducing mortality in HIV-infected infants and achieving the 90.90.90 target through innovative diagnoses approaches. *J Int AIDS Soc*. 2015, 18 (Suppl 6):20299.
39. Kuhn L, Schramm DB, Shiao S, Strehlau R, Pinillos F, Technau K et al. Young age at start of antiretroviral therapy and negative HIV antibody results in HIV-infected children when suppressed. *AIDS*. 2015;29(9):1053-60.

40. Payne H, Mkhize N, Otjombe K, Lewis J, Panchia R, Callard R et al. Reactivity of routine HIV antibody tests in children who initiated antiretroviral therapy in early infancy as part of the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) trial: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):803-9.
41. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/>, consultado el 16 de octubre del 2015).
42. Deeks J, Mallett S, Perez Gonzalez M. A systematic review of rapid antibody tests for infant and childhood diagnosis of HIV exposure and infection. Suplemento B de la web.
43. Sanders GD, Anaya HD, Asch S, Hoang T, Golden JF, Bayoumi AM et al. Cost-effectiveness of strategies to improve HIV testing and receipt of results: economic analysis of a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2010;25(6):556-63.
44. Schackman BR, Neukermans CP, Fontain SN, Nolte C, Joseph P, Pape JW et al. Cost-effectiveness of rapid syphilis screening in prenatal HIV testing programs in Haiti. *PLoS Med.* 2007;4(5):e183.
45. Uzochukwu BS, Obikeze EN, Onwujekwe OE, Onoka CA, Griffiths UK. Cost-effectiveness analysis of rapid diagnostic test, microscopy and syndromic approach in the diagnosis of malaria in Nigeria: implications for scaling-up deployment of ACT. *Malar J.* 2009;8:265.
46. Batwala V, Magnussen P, Hansen KS, Nuwaha F. Cost-effectiveness of malaria microscopy and rapid diagnostic tests versus presumptive diagnosis: implications for malaria control in Uganda. *Malar J.* 2011;10:372.
47. Cohn J, Whitehouse K, Trang T, Tuttle J, Lueck K. Where to test? Targeting pediatric HIV testing beyond PMTCT: a systematic review. Suplemento B de la web.
48. McCollum ED, Johnson DC, Chasela CS, Siwande LD, Kazembe PN, Olson D et al. Superior uptake and outcomes of early infant diagnosis of HIV services at an immunization clinic versus an "under-five" general pediatric clinic in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60(4):e107-10.
49. Asafo-Agyei SB, Antwi S, Nguah SB. HIV infection in severely malnourished children in Kumasi, Ghana: a cross-sectional prospective study. *BMC Pediatr.* 2013;13:181.
50. Sweeney S, Obure CD, Maier CB, Greener R, Dehne K, Vassall A. Costs and efficiency of integrating HIV/AIDS services with other health services: a systematic review of evidence and experience. *Sex Transm Infect.* 2012;88(2):85-99.
51. Ramirez-Avila L, Noubary F, Pansegrouw D, Sithole S, Giddy J, Losina E et al. The acceptability and feasibility of routine pediatric HIV testing in an outpatient clinic in Durban, South Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(12):1348-53.
52. Kranzer K, Meghji J, Bandason T, Dauya E, Mungofa S, Busza J et al. Barriers to provider-initiated testing and counselling for children in a high HIV prevalence setting: a mixed methods study. *PLoS Med.* 2014;11(5):e1001649.
53. Ndirangu J, Bärnighausen T, Tanser F, Tint K and Newell ML. Levels of childhood vaccination coverage and the impact of maternal HIV status on child vaccination status in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health.* 2009; 14(11):1383-93.

54. Goodson JL, Finkbeiner T, Davis NL, Lyimo D, Rwebembera A, Swartzendruber AL et al. Evaluation of using routine infant immunization visits to identify and follow-up HIV-exposed infants and their mothers in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1): e9-e15.
55. UNAIDS. Global AIDS Response Progress Reporting 2015 (en prensa). http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf (consultado el 31 de octubre del 2015).
56. Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendations for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/>, consultado el 23 de septiembre del 2015).
57. Laboratory quality management system: handbook. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (<http://www.who.int/ihr/publications/lqms/en/>, consultado el 16 de octubre del 2015).
58. Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring reliability and accuracy of test results. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/199799/1/9789241508179_eng.pdf, consultado el 11 de febrero del 2016).

DIRECTRICES CLÍNICAS: MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

3

| | | |
|-----|--|----|
| 3.1 | Profilaxis oral previa a la exposición para prevenir la infección por el VIH | 56 |
| 3.2 | Profilaxis posterior a la exposición | 66 |
| 3.3 | Prevención combinada de la infección por el VIH | 68 |

3 DIRECTRICES CLÍNICAS: MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

3.1 Profilaxis oral previa a la exposición para prevenir la infección por el VIH

NUEVA

Recomendación

La profilaxis oral previa a la exposición (PrEP) que contiene TDF debe ofrecerse como alternativa preventiva adicional a las personas con riesgo significativo de infección por el VIH como parte de los enfoques de prevención combinada de la infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).

Fuente: Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).

Antecedentes

La PrEP por vía oral es el uso de ARV antes de la exposición al VIH de las personas que no tienen la infección por el VIH con el fin de impedir que contraigan la infección.

Se han realizado 12 ensayos en la eficacia de la PrEP por vía oral en parejas serodiscordantes, hombres y mujeres heterosexuales, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, consumidores de drogas inyectables y mujeres transgénero (1-12). En los casos en los que la adhesión fue alta, se alcanzaron niveles significativos de eficacia, lo que demuestra el valor de esta intervención como parte de los enfoques de prevención combinada.

En el 2012, la OMS recomendó utilizar la PrEP en las parejas serodiscordantes, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y las personas transgénero basándose en que se necesitaban proyectos de demostración para evaluar los enfoques de prestación óptimos (13). Las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH publicadas por la OMS en el 2013 recomendaban la PrEP en el contexto de proyectos de demostración. En el 2014, la OMS formuló directrices unificadas en relación con el VIH para grupos de población clave, incluidos los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, los consumidores de drogas inyectables, los trabajadores sexuales, las personas transgénero y las personas recluidas en prisión y otros entornos cerrados (14). En esas directrices se recomendó enfáticamente la PrEP para los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.

Esta recomendación reemplaza recomendaciones anteriores de la OMS sobre la PrEP y permite considerar que se ofrezca la PrEP a las personas que corren un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH, en lugar de limitar la recomendación a grupos poblacionales específicos. El recuadro 3.1 trata la definición de "riesgo significativo". La nueva recomendación permitirá que una gama más amplia de grupos poblacionales se beneficien de esta opción de prevención adicional.

También permite que el ofrecimiento de la PrEP se base en las características epidemiológicas locales y la evaluación individual, y no en los grupos en riesgo, y tiene por objeto fomentar la ejecución basada en la información local respecto a los entornos y las circunstancias de transmisión del VIH.

Recuadro 3.1 Definición de “riesgo significativo”

El riesgo significativo de contraer la infección por el VIH se define provisionalmente como una incidencia de la infección por el VIH superior a 3 por 100 personas-año en ausencia de PrEP. Se ha identificado una incidencia de infección por el VIH superior a 3 por 100 personas-año en algunos grupos de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y mujeres transgénero en diversos entornos, así como en hombres y mujeres heterosexuales que tienen parejas sexuales con infección por el VIH sin diagnosticar o sin tratar. En los grupos con riesgo significativo, el riesgo individual varía dependiendo del comportamiento individual y de las características de las parejas sexuales. La mayoría de los ensayos sobre la PrEP que se han examinado para esta recomendación identificaron y reclutaron grupos con riesgo significativo de contraer la infección por el VIH, tal como demuestra la tasa de incidencia de infección por el VIH en los participantes en los grupos de referencia, que osciló entre 3 y 9 por 100 personas-año en la mayoría de los estudios. De hecho, la incidencia de la infección por el VIH en los grupos de referencia de los ensayos de la PrEP fue a menudo superior a la prevista, lo que indica que la PrEP atrae a personas que corren un riesgo especialmente alto (11). En los lugares donde la incidencia general de infección por el VIH es baja, es posible que haya personas que presentan un riesgo significativo que se sientan atraídas por los servicios de PrEP y se beneficien de ellos.

En las recomendaciones publicadas en el 2014 por el grupo de expertos de la International Antiviral Society - USA, se consideró que una incidencia de infección por el VIH superior a 2 por 100 personas-año es suficiente para ofrecer la PrEP por vía oral (15). El umbral para ofrecer la PrEP puede variar dependiendo de diversas consideraciones, incluidos el contexto o las tendencias epidemiológicas, los recursos disponibles y los costos relativos, la viabilidad y la demanda de la PrEP.

Como parte de la orientación de la OMS para la ejecución de la PrEP, que se publicará en el 2016, se están creando herramientas de evaluación de riesgos para definir mejor el riesgo significativo.

Fundamentos y evidencia de apoyo

Una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos sobre la PrEP que contenían TDF demostraron que la PrEP es eficaz en la reducción del riesgo de contraer la infección por el VIH. El nivel de la protección no difirió en función de la edad, el sexo, el esquema (TDF frente a FTC + TDF) y el modo de adquisición de la infección por el VIH (exposición rectal, peneana o vaginal) (16). El nivel de protección se correlacionó estrechamente con la adhesión.

Infección por el VIH

La infección por el VIH se midió en 11 ensayos comparativos y aleatorizados que compararon la PrEP con un placebo, en 3 ensayos comparativos y aleatorizados que compararon la PrEP con la ausencia de PrEP (como la PrEP retardada o “ninguna pastilla”) y en 3 estudios de observación. Un metanálisis de los datos de 10 ensayos en los que se comparó la PrEP con el placebo demostró una reducción de 51% del riesgo de tener la infección por el VIH con la PrEP frente al placebo (16-18).

Modo en que se contrajo la infección por el VIH

Cuando los estudios se estratificaron por el modo en el que se contrajo la infección por el VIH (exposición rectal, peneana o vaginal), la eficacia de la PrEP fue similar en todos los grupos. El riesgo relativo de tener la infección por el VIH con la PrEP frente al placebo en el caso de la exposición rectal es de 0,34 (IC de 95%: 0,15-0,80; $P = 0,01$). En cuanto a la exposición peneana o vaginal, el riesgo de relativo tener la infección por el VIH con la PrEP frente al placebo es de 0,54 (IC de 95%: 0,32-0,90; $P = 0,02$) (16). La exposición parenteral al VIH no se analizó por separado, dado que solo un estudio incluía explícitamente a consumidores de drogas inyectables, y su exposición al VIH se debió a las prácticas sexuales y al acceso incompleto a material de inyección estéril.

Sexo y género

De los 10 ensayos aleatorizados sobre la PrEP que han notificado resultados relativos a la infección por el VIH, las mujeres estaban incluidas en 6 estudios y los hombres en 7. La PrEP fue eficaz tanto en los hombres como en las mujeres. El riesgo relativo de tener la infección por el VIH con la PrEP frente al placebo fue de 0,57 (IC de 95% 0,34-0,94; $P = 0,03$) en las mujeres y de 0,38 (IC de 95% 0,20-0,60; $P = 0,0001$) en los hombres. Dos ensayos comparativos con placebo que se dirigieron exclusivamente a las mujeres mostraron una aceptación muy baja de la PrEP (menos de un tercio) en el grupo del tratamiento activo y ausencia de eficacia según el análisis por intención de tratar (7, 10). En 4 ensayos en los que participaron tanto mujeres como hombres, la eficacia de la PrEP fue mayor en las mujeres. Por ejemplo, en las mujeres menores de 30 años de un ensayo que incluyó a hombres y a mujeres, la eficacia fue de 72% (IC de 95%: 29-92%; $P = 0,01$) con el TDF y de 77% (IC de 95%: 25-90%; $P = 0,01$) con la PrEP con FTC + TDF (4). Los resultados de un estudio reciente (HPTN 067) en mujeres sudafricanas jóvenes y predominantemente solteras que recibieron sin enmascaramiento FTC + TDF como PrEP mostraron que las mujeres jóvenes pueden mantener la adhesión: 80% tenía concentraciones apreciables del fármaco en la semana 4 y 65% en la semana 24 en el grupo de la PrEP administrada a diario (19). Se necesita más información acerca de la PrEP en las personas transgénero.

Adhesión

Cuando se analizaron todos los estudios juntos, los resultados mostraron una heterogeneidad significativa. Los resultados de la metarregresión realizada para evaluar si ciertas variables moderaban el efecto de la PrEP en la reducción del riesgo de contraer la infección por el VIH demostraron que la adhesión es un importante factor moderador.

Cuando los estudios se estratificaron por el grado de adhesión (alto, moderado y bajo según la proporción de personas de los grupos del tratamiento activo que tenían concentraciones detectables del fármaco en la sangre), la heterogeneidad en lo que respecta a la eficacia disminuyó considerablemente en los subgrupos de adhesión, lo que demuestra que la mayor parte de la heterogeneidad entre los estudios puede explicarse por los diferentes grados de adhesión. Dentro de cada subgrupo de adhesión, la PrEP muestra su mayor eficacia en el grupo de adhesión alta (definido como la detección del fármaco en más de 70%, aunque en todos los estudios la adhesión fue igual o superior a 80% en este grupo) y reduce significativamente el riesgo de contraer la infección por el VIH en los estudios con niveles moderados de adhesión (detección del fármaco de 41-70%). En los estudios con un grado de adhesión baja (detección del fármaco igual o inferior a 40%), la PrEP no muestra ningún efecto en cuanto a la reducción de la infección por el VIH (16).

Seguridad

Diez ensayos comparativos y aleatorizados en los que se comparó la PrEP con un placebo

presentaron datos sobre eventos adversos. En todos los estudios, las tasas de cualquier evento adverso no difirieron con la PrEP en comparación con el placebo. De manera análoga, no hubo ninguna diferencia estadística en las tasas de cualquier evento adverso en los subgrupos, incluidos la manera de contraer la infección, la adhesión, el sexo, el esquema de tratamiento, la posología o la edad (16).

Once ensayos comparativos y aleatorizados en los que se comparó la PrEP con el placebo presentaron datos sobre eventos adversos de grado 3 o 4. En ninguno de los estudios hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de cualquier evento adverso de grado 3 o 4 con la PrEP en comparación con el placebo; tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los análisis de subgrupos, incluidos la adhesión, el sexo, el esquema de tratamiento, la posología o la edad (16).

Varios estudios observaron disminuciones subclínicas de la función renal y la densidad mineral ósea en los usuarios de la PrEP (20-22). Estos cambios subclínicos no dieron lugar a casos clínicos ni progresaron con el transcurso del tiempo.

Farmacorresistencia

El riesgo de farmacorresistencia a la FTC fue bajo en general (11 personas con infección por VIH resistente a la FTC o al TDF entre 9222 usuarios de la PrEP: 0,1%); la farmacorresistencia se observó principalmente en las personas con infección aguda por el VIH cuando se iniciaba la PrEP: 7 personas de las 11 con infección por VIH resistente a la FTC o al TDF entre los 9222 usuarios de la PrEP. La proporción de personas con VIH farmacorresistente no difirió en los grupos de la PrEP y del placebo entre las personas en riesgo, aunque el número de eventos fue bajo (n = 6 personas con infección). Se evitaron múltiples infecciones por el VIH (8-50) por cada caso de resistencia a la FTC asociada al inicio de la PrEP en presencia de la infección aguda por el VIH (16). La modelización de la farmacorresistencia del VIH a raíz del TAR prevé que supere con mucho a la resultante de la PrEP (23). Aunque los modelos matemáticos informan del riesgo de resistencia, sus resultados dependen de los datos de los ensayos clínicos y hacen presuposiciones acerca del riesgo de selección de virus farmacorresistentes durante la PrEP. Se desconoce de qué manera la aplicación de la PrEP a gran escala afecta a la farmacorresistencia general. Así pues, quizá esté justificada la vigilancia activa durante la expansión de la PrEP.

Resultados en materia de salud sexual y reproductiva

Ningún dato probatorio indicó que la PrEP se asociara a la compensación de riesgos en las prácticas sexuales, como el menor uso del condón o el aumento del número de parejas sexuales (24, 25).

La PrEP no parece afectar a la eficacia de la anticoncepción hormonal, aunque dos estudios descubrieron tendencias hacia tasas mayores de embarazo en usuarias de anticonceptivos orales que también recibían la PrEP. Cuando el análisis multifactorial tuvo en cuenta los factores de confusión, esta relación no fue significativa. La PrEP oral no se asoció a un aumento de los eventos adversos relacionados con el embarazo en las mujeres que la recibieron al principio del embarazo (4, 10). Es preciso obtener más información sobre las interacciones entre la PrEP y el tratamiento hormonal utilizado por las personas transgénero.

La revisión sistemática pretendía evaluar la eficacia de la PrEP en lo que respecta a la prevención de la infección por el VIH en el contexto del acceso a una combinación de enfoques corrientes de prevención de la infección por el VIH (16). En todos los ensayos, se proporcionó la PrEP en el contexto de un conjunto de intervenciones de prevención de la infección por el VIH, que incluía la orientación y las pruebas de detección del VIH regulares, la provisión de condones, la

detección y el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS), el asesoramiento sobre la adhesión terapéutica y otras opciones pertinentes para la población de estudio, como el acceso a la anticoncepción para las mujeres y el tratamiento de mantenimiento con metadona para los consumidores de opioides inyectables.

Costo y costo-efectividad

El umbral de la incidencia de la infección por el VIH para la ejecución de la PrEP con ahorro de costos variará, dependiendo de los costos relativos de la PrEP frente al tratamiento de la infección por el VIH, así como de la eficacia prevista de la PrEP. En algunas situaciones, es posible que la PrEP ahorre costos, aunque quizá otras intervenciones permitan ahorrar más y sean más adaptables. Los costos monetarios no deben ser la única consideración, dado que estar libre de la infección por el VIH y controlar el riesgo de infección por el virus tiene un valor intangible para las personas y las comunidades.

Se espera que ofrecer la PrEP en situaciones donde la incidencia de infección por el VIH sea superior a 3 por 100 personas-año pueda ahorrar costos en muchas situaciones. Es posible que ofrecer la PrEP cuando los umbrales de incidencia son más bajos siga siendo eficaz en función de los costos.

En una revisión de los estudios sobre la costo-efectividad de la PrEP se observó que, en las epidemias generalizadas, dar prioridad al uso de la PrEP en las personas con un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH aumenta el impacto (26). Algunos de estos estudios descubrieron que la PrEP era costo-efectiva en el contexto de la expansión del TAR; otros no encontraron ningún beneficio. En las epidemias concentradas (como en el caso de los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en los Estados Unidos), la PrEP podría tener una repercusión significativa. Los estudios han descubierto que la PrEP es costo-efectiva, dependiendo del costo del medicamento y de los sistemas de prestación cuando la aceptación de la PrEP es mayor en las personas con riesgo significativo. Se ha observado una mayor aceptación de la PrEP en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en proyectos de demostración (2, 27). Los resultados varían mucho dependiendo del tipo de epidemia, la ubicación y los parámetros de los modelos, como la eficacia, el costo, la incidencia de infección por el VIH y la población destinataria (28).

Equidad y aceptabilidad

Prevenir la infección por el VIH en los usuarios de la PrEP contribuirá a obtener resultados equitativos en materia de salud al mantener su salud y la salud de sus parejas sexuales. El acceso a la PrEP también brinda oportunidades para acceder a los servicios de salud sexual, y actualmente las personas con riesgo significativo de infección por el VIH no reciben suficiente atención médica y cuentan con pocas opciones adicionales de prevención de la infección por el VIH que sean eficaces. La ampliación de las recomendaciones de la PrEP más allá de grupos estrictamente definidos (como los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y las parejas serodiscordantes) permite el acceso más equitativo, es probable que sea menos estigmatizante que dirigirse a grupos en riesgo específicos y reducirá los costos generales del tratamiento en el futuro mediante la prevención de la infección por el VIH en los grupos poblacionales con una incidencia alta.

Se ha señalado la aceptabilidad de la PrEP en múltiples grupos poblacionales, como las mujeres, las parejas serodiscordantes, las trabajadoras sexuales, las mujeres jóvenes, los consumidores de drogas inyectables, las personas transgénero y los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. Una revisión bibliográfica cualitativa —131 artículos y 46 resúmenes con revisión científica externa (29)— mostró que las personas tienen un notable interés por acceder a la PrEP como otra opción para prevenir la infección por el VIH. El apoyo de la población a la provisión de PrEP se basó en el

conocimiento de la seguridad y la eficacia de la PrEP y de su compatibilidad con otras estrategias de prevención.

Viabilidad

La provisión de PrEP oral a diversos grupos poblacionales ha demostrado ser viable en múltiples entornos de ensayos y proyectos de demostración. En dos ensayos comparativos con placebo realizados en mujeres (7, 10) se encontraron importantes obstáculos para lograr la aceptación y la adhesión, como la estigmatización social cuando se identifica a alguien como una persona con la infección por el VIH porque toma la medicación, barreras culturales y la ausencia de apoyo familiar o social. Sin embargo, el marco de los programas es diferente al de los ensayos. La adhesión a la PrEP en las mujeres fue alta cuando se proporcionó la PrEP sin enmascaramiento (19, 30).

El proyecto de iPrEx OLE y el Partners Demonstration Project han demostrado que la implementación de la PrEP es viable en diferentes grupos poblacionales, incluidos los hombres y las mujeres (1, 2). El estudio PROUD, realizado en el Reino Unido en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y diseñado para imitar los entornos de la vida real, demostró que la PrEP es viable y eficaz, y que no se asocia a cambios importantes del riesgo conductual (11). Otros proyectos piloto de la PrEP que se han llevado a cabo en Botswana, Sudáfrica, Tailandia y Estados Unidos confirman que es viable lograr un nivel de adhesión protector en la mayoría de los usuarios de la PrEP (19, 30-34), aunque sigue habiendo problemas para conseguir un nivel alto de adhesión en los jóvenes (34).

Consideraciones relacionadas con la implementación

Hay gran preocupación por la implementación de la PrEP, especialmente en entornos legales donde se violan los derechos de las personas con riesgo significativo de contraer la infección por el VIH. La PrEP no debe desplazar o amenazar la ejecución de intervenciones de prevención de la infección por el VIH eficaces y muy arraigadas, como los programas en pro del uso del preservativo y la reducción del daño. La estigmatización es un factor asociado a la infección por el VIH y puede disminuir o aumentar dependiendo de cómo se ejecute la PrEP. La PrEP debe promoverse como una elección positiva entre las personas para las que es adecuada y sus comunidades, junto con otros servicios e intervenciones de prevención apropiados, incluidos los servicios de salud sexual y reproductiva.

La OMS publicará en el 2016 una orientación integral para la implementación de la PrEP. La orientación incluirá sugerencias prácticas para la utilización de los recursos humanos, el seguimiento de laboratorio, los servicios de farmacia, la compra de fármacos, el asesoramiento, la comunicación, la participación de las comunidades, la coordinación de los servicios (incluidos los servicios de realización de pruebas, tratamiento, PrEP, PEP y otros servicios de salud sexual y reproductiva) y la gestión de programas. A continuación se tratan varios aspectos de la implementación.

Capacitación de los prestadores de atención de salud

Los prestadores de atención de salud deben recibir capacitación y apoyo para que puedan estudiar el comportamiento de riesgo de las personas, tanto en lo que respecta a las relaciones sexuales como al consumo de drogas inyectables, y ayudarlas a que consideren que corren el riesgo de contraer la infección por el VIH y que existe una serie de opciones de prevención, incluida la PrEP. Esto implica la prestación respetuosa e inclusiva de los servicios, el conocimiento de técnicas para comentar conductas que pueden ser delicadas y una sólida relación prestador-paciente que permita comentar los factores facilitadores y los obstáculos para la participación en los servicios de

atención de salud, la adhesión y el autocuidado. Los prestadores de servicios deben ser conscientes del trauma psíquico y del traumatismo físico que pueden haber sufrido las personas con un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH (35). La capacidad de trabajar respetuosamente con las personas que han sufrido algún trauma implica comunicación y desarrollo de aptitudes. Los servicios que son apropiados para la población joven —especialmente las mujeres jóvenes y los grupos de población clave— son esenciales para el éxito de todos los programas de tratamiento y prevención de la infección por el VIH, incluida la PrEP.

Implicación de las comunidades

Satisfacer las necesidades de los grupos poblacionales que presentan un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH requiere la plena participación de las comunidades en la elaboración y la aplicación de los programas. Las siguientes son buenas prácticas participativas.

- Reconocer el liderazgo y la resiliencia de los grupos de población clave al abordar la epidemia de infección por el VIH tanto en el nivel local como en el mundial, y mantener su participación mediante el financiamiento suficiente y el apoyo adecuado a las organizaciones comunitarias.
- Garantizar el acceso a conocimientos e información precisos sobre la PrEP y el tratamiento temprano mediante el fortalecimiento de la capacidad de las organizaciones comunitarias en lo que respecta a la educación y capacitación de sus comunidades acerca del uso de la PrEP.
- Promover y ampliar los servicios comunitarios, especialmente los dirigidos por grupos de población clave.
- Asegurarse de que la PrEP se ofrezca como una elección, sin coacción y con acceso a otras estrategias de prevención que quizá prefieran las personas con un riesgo significativo de infección por el VIH.
- Aumentar el compromiso político con los derechos, incluidos los derechos de los grupos de población clave, mediante la despenalización de la actividad sexual consentida y la expresión de género.

Vinculación de la PrEP con otros servicios de salud y servicios comunitarios

Con frecuencia, las personas con un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH no están suficientemente atendidas desde el punto de vista médico, tienen pocas alternativas eficaces de prevención de la infección por el VIH y suelen enfrentarse a problemas sociales y legales. La provisión de la PrEP puede brindar la oportunidad de un mayor acceso a otros servicios de salud y apoyo social, como la vacunación contra la hepatitis B, los servicios de salud sexual y reproductiva (incluido el abordaje de las ITS), los servicios de salud mental, los servicios de atención primaria de salud y los servicios legales.

Las organizaciones comunitarias, especialmente las que trabajan con grupos de población clave, deben desempeñar una función importante en el despliegue de la PrEP, haciendo que se involucren las personas con un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH, proporcionando información sobre la disponibilidad y el uso de la PrEP, y promoviendo vínculos entre los prestadores de la PrEP y otros servicios de salud y de apoyo social y comunitario.

La PrEP como parte de la prevención combinada

Siempre debe proporcionarse la PrEP junto con otras opciones de prevención de la infección por el VIH. Las intervenciones de reducción de daños —incluido el acceso a materiales de inyección estériles o nuevos— son la piedra angular de la prevención de la transmisión del VIH por prácticas

de inyección peligrosas, y tales suministros deben ponerse a disposición de los consumidores de drogas o medicamentos inyectables. Se debe hacer que preservativos y lubricantes estén disponibles, incluso para los trabajadores sexuales, a los que se debe empoderar para que insistan en su uso (36).

Se espera que las nuevas recomendaciones sobre el inicio temprano del tratamiento y de la PrEP que se presentan en estas directrices faciliten la identificación de las personas que contrajeron recientemente la infección por el VIH. Siempre que sea posible, se ofrecerán los servicios de realización de pruebas de detección, tratamiento y prevención de la infección por el VIH a las personas de sus redes sociales y sexuales. Se debe plantear el uso de la PEP y la PrEP, en combinación con otros servicios de prevención, para las parejas que no tienen la infección por el VIH de personas recientemente diagnosticadas.

Realización de pruebas de detección del VIH

Es preciso realizar pruebas de detección del VIH antes de ofrecer la PrEP y con regularidad mientras se toma la PrEP. Las personas con resultados seronegativos en las pruebas de detección del VIH pero que refieren encontrarse en alto riesgo pueden ser vinculadas a los servicios de prevención, donde se puede evaluar la posibilidad de usar la PrEP. Las pruebas de detección del VIH deben realizarse antes de ofrecer la PrEP y repetirse regularmente (por ejemplo, cada 3 meses) mientras se toma la PrEP. En teoría, la realización frecuente de las pruebas mientras se utiliza la PrEP también debe convertirse en una oportunidad para la detección y el abordaje de las ITS. Es importante utilizar pruebas de detección del VIH con garantía de calidad; el uso de pruebas más sensibles tiene múltiples ventajas, como el diagnóstico y el tratamiento más tempranos de la infección por el VIH, el mejor asesoramiento a las personas con infección aguda por el VIH y la reducción al mínimo del riesgo de farmacoresistencia durante la PrEP y la PEP. Se comercializan pruebas rápidas de tercera generación para la determinación de anticuerpos contra el VIH en el punto de atención que utilizan sangre entera obtenida mediante un pinchazo en el dedo o por punción venosa y que son preferibles al uso de las pruebas de saliva o de segunda generación cuando se inicia la PrEP. Es esencial derivar a los servicios de tratamiento a las personas con resultados VIH+ en las pruebas de detección del VIH.

Vigilancia de la función renal

En todos los ensayos de la PrEP se examinó la función renal determinando la creatinina sérica antes de comenzar la PrEP y al menos una vez por trimestre en el curso de la misma; los resultados de esta prueba se usaron para seleccionar a los participantes en los ensayos y para suspender la medicación del estudio en el caso de que tuvieran resultados anormales que se confirmaran al repetir los análisis. La función renal se normalizó tras suspender la PrEP, excepto en unas pocas personas que tenían comorbilidades de fondo, como hipertensión arterial sistémica y diabetes. A menos que se disponga de más datos, se prefiere la determinación de la creatinina antes de iniciar la PrEP, trimestralmente durante los 12 primeros meses de PrEP y posteriormente cada año. Existen pruebas para la determinación de la creatinina y la detección del VIH en el punto de atención y en el laboratorio.

Hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) es endémico en muchas partes del mundo donde se transmite el VIH. Los medicamentos que se usan para la PrEP son activos contra el VHB. La suspensión del tratamiento activo contra el VHB puede provocar una recaída virológica y clínica. En los ensayos que incluyeron a personas con infección crónica por el VHB, no se produjo ninguna recaída clínica durante la PrEP o después (6, 8). En estos ensayos se excluyó a los pacientes con cirrosis hepática

clínica y a las personas con elevaciones significativas de los parámetros de las pruebas de la función hepática. Es preferible determinar el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en los usuarios de la PrEP. Las personas con HBsAg detectable y una concentración de alanina-transaminasa (ALT) elevada más de 2 veces por encima del límite superior de la normalidad o con signos clínicos de cirrosis hepática pueden beneficiarse del tratamiento a largo plazo de la infección por el VHB. Se comercializan pruebas rápidas para determinar el HBsAg en el punto de atención.

Adhesión

El apoyo a la adhesión debe incluir información acerca de que la PrEP es sumamente eficaz cuando se usa. Puede ser útil una orientación breve centrada en el paciente que vincule el uso diario de los medicamentos con algún hábito cotidiano (como despertarse, ir a dormir o tomar alguna de las comidas diarias). Quizá se necesiten programas especiales para facilitar la adhesión en grupos específicos, como la población joven y las mujeres. Los grupos de apoyo a usuarios de la PrEP, incluidos los grupos de redes sociales (por ejemplo, <https://www.facebook.com/grupos/PrEPFacts>), pueden ser útiles para el intercambio de experiencias y retos entre pares.

Quienes comienzan la PrEP pueden notificar efectos secundarios en las primeras semanas de uso. Estos efectos secundarios, como las náuseas, los cólicos abdominales o la cefalea, remiten espontáneamente, suelen ser leves y no requieren la retirada de la PrEP. Las personas que comienzan la PrEP y a las que se ha advertido acerca de este síndrome de inicio pueden tener mayor adhesión.

La PrEP puede retirarse si la persona que la toma ya no está en riesgo y si es probable que esta situación se mantenga. Participar en grupos comunitarios de apoyo es importante para que sea más fácil reconocer las circunstancias que implican un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH. Es probable que la PrEP solo sea necesaria durante los períodos de riesgo, y no de por vida. Tales períodos de riesgo pueden empezar y concluir con cambios en el estado respecto a una relación, el consumo de alcohol y de drogas, la salida de la escuela, la salida del hogar, los traumas, la migración u otros eventos (37, 38).

Se debe informar a los usuarios de la PrEP de que esta proporciona protección al cabo de 7 dosis (39). Hay estudios farmacológicos que indican que la protección total puede requerir 4 dosis en el caso de las relaciones sexuales anales y 7 dosis en caso de relaciones sexuales vaginales (39, 40).

Se considerará el uso de la PEP en aquellas personas que indiquen que han estado expuestas al VIH antes de lograr la protección completa de la PrEP (41). Como ocurre con la PEP, la PrEP se puede retirar 28 días después de la última exposición posible al VIH si la persona no corre un riesgo significativo continuo de contraer la infección por el VIH.

Embarazo

El embarazo se asocia a un mayor riesgo de contraer la infección por el VIH, y la infección por el VIH contraída durante el embarazo o la lactancia materna se asocia a un mayor riesgo de transmisión del VIH al lactante. En los ensayos sobre la PrEP, la exposición a la PrEP que contenía TDF durante el primer trimestre del embarazo no se asoció a desenlaces adversos del embarazo o del lactante. Cada vez hay más evidencia de la seguridad del TDF y del FTC + TDF durante el embarazo y la lactancia materna cuando se utilizan para tratar la infección materna por el VIH o el VHB (42). Cuando se presten servicios de PrEP a las mujeres se debe contar con servicios de anticoncepción, abordaje más seguro de la concepción y vinculación a la atención prenatal. Se debe hablar acerca de los riesgos, los beneficios y las alternativas para seguir usando la PrEP durante el embarazo y la lactancia materna con cada persona. Es necesario hacer más investigaciones para evaluar plenamente el uso de la PrEP durante el embarazo y la lactancia materna.

Lagunas en la investigación

Es preciso hacer investigaciones sobre la ejecución en diversos entornos para suscitar la demanda de los servicios de prevención (incluida la PEP y la PrEP) y para identificar e involucrar a las personas que corren un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH. Es necesario hacer investigaciones adicionales acerca de la manera de apoyar la adhesión, especialmente en el caso de los adolescentes, las mujeres jóvenes y las personas transgénero. Tales investigaciones deben generar conocimientos prácticos y aptitudes a través de la implementación.

La toxicidad grave a largo plazo del uso del TDF en el tratamiento de la infección por el VIH es rara. La vigilancia del uso a gran escala de la PrEP podría detectar eventos adversos clínicos raros pero importantes. En lo que respecta a los resultados con pocos eventos (farmacorresistencia y resultados en materia de salud reproductiva), está justificado ampliar la vigilancia activa durante la PrEP. En la sección 4.6.3 se abordan cuestiones relacionadas con la toxicidad del TDF.

El impacto de la PrEP sobre las prácticas sexuales puede variar según el contexto social y cultural. La ejecución de la PrEP en diversas situaciones brindará oportunidades para comprender cómo influye la PrEP en las prácticas sexuales, lo cual puede incluir la mejora de la salud sexual y del bienestar emocional, la disminución de la estigmatización y la discriminación de las personas con infección por el VIH o el aumento del uso de otros métodos de prevención de la infección por el VIH. También es posible que se produzcan resultados adversos conductuales y sociales, aunque hasta la fecha no se han observado. El papel de las normas de género puede influir asimismo en la aceptación de los servicios de prevención y tratamiento, incluida la PrEP, y podría ser una prioridad útil de la investigación cualitativa sobre la ejecución.

El ensayo IPERGAY mostró la gran eficacia de la administración de la PrEP antes y después de tener relaciones sexuales con hombres que refirieron mantener una actividad sexual frecuente (31). En el ensayo HPTN 067 se compararon aleatoriamente recomendaciones de esquemas de PrEP con administración diaria y no diaria, y se encontró que la recomendación de administración diaria se asoció a mayores concentraciones del fármaco, a una mayor adhesión y a una elevada cobertura de los eventos sexuales con la administración previa y posterior a la exposición en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (Bangkok y Nueva York) y en mujeres (Ciudad del Cabo) (19, 31, 32). La necesidad y el uso de la medicación también fueron mayores en los participantes asignados aleatoriamente al uso diario. La administración diaria fue la opción preferida por la mayoría de los usuarios. Un objetivo importante de la investigación adicional sobre la ejecución es la mejor manera de adaptar las recomendaciones sobre la PrEP a prácticas sexuales diversas y cambiantes.

Los costos de la PrEP no se limitan al costo de los medicamentos; incluyen los costos de personal de los consultorios, la realización de pruebas de laboratorio, los servicios de farmacia, la educación de la comunidad, la formación, el seguimiento y la evaluación de los prestadores de atención de salud. La investigación sobre la ejecución para reducir al mínimo los costos debe incluir la evaluación de estrategias que no comprometen la seguridad, la efectividad o la calidad de la información proporcionada a los futuros usuarios de la PrEP. Se pueden conseguir menores precios de los medicamentos y las pruebas de laboratorio si se compran por volumen. La PrEP se presta a la atención algorítmica, lo que permitiría la delegación de funciones con personal menos costoso y más diverso.

Es necesario realizar investigaciones para determinar si el estado frente al VIH y la función renal pueden vigilarse con menor frecuencia sin aumentar el riesgo de resultados clínicos adversos. Las recomendaciones óptimas sobre el comienzo y la suspensión de la PrEP para potenciar al máximo el uso durante los períodos de riesgo significativo reducirían la necesidad de medicación y aumentarían el impacto sobre la transmisión del VIH.

Es preciso hacer investigaciones adicionales sobre la mejor manera de integrar la PrEP con otros servicios. La PrEP es compatible con las pruebas de detección del VIH, los servicios de tratamiento de la infección por el VIH, los servicios de salud sexual, la provisión de preservativos, el asesoramiento conductual, la reducción de daños, los programas de empoderamiento, los servicios de anticoncepción, los servicios de salud reproductiva y de atención primaria de salud. Se puede pasar de la PrEP iniciada después de la exposición reciente al VIH a la PrEP al cabo de 28 días si existe un riesgo significativo continuo. No se sabe cuál es el mejor modo de integrar la PrEP en los servicios existentes, y esto puede variar en diferentes entornos.

3.2 Profilaxis posterior a la exposición

Antecedentes

Las directrices más recientes de la OMS sobre la PEP se publicaron en diciembre del 2014 (43). Estas directrices, que reconocen la necesidad de mejorar la captación y las tasas de finalización de la PEP, no distinguen entre las fuentes de exposición, sino que formulan recomendaciones relativas a todas las exposiciones. En esta sección se resumen sus principales recomendaciones y consideraciones clínicas. Las directrices completas brindan información más detallada, incluidos el abordaje de la posible exposición a otras afecciones —como las hepatitis virales, las ITS, el tétanos— y del embarazo.

Evaluación de la admisibilidad

La PEP debe ofrecerse e iniciarse lo antes posible en todas las personas que hayan tenido una exposición con posibilidad de transmisión del VIH, preferentemente en un plazo de 72 horas. En el caso de las personas que es posible que no obtengan acceso a los servicios en ese plazo, los prestadores de atención de salud deben considerar toda la serie de intervenciones y derivaciones esenciales que se deben ofrecer a los usuarios que acuden después de 72 horas.

La evaluación de la admisibilidad debe basarse, siempre que sea posible, en el estado frente al VIH de la fuente, y puede tener en consideración la prevalencia y los perfiles epidemiológicos locales.

Entre las exposiciones que pueden justificar la PEP se encuentran las siguientes:

- Líquidos y secreciones corporales: sangre, saliva manchada con sangre, leche materna, secreciones genitales, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, peritoneal, sinovial, pericárdico o pleural. Aunque estos líquidos y secreciones conllevan un riesgo alto de tener la infección por el VIH, esta lista no es exhaustiva. Todos los casos han de evaluarse clínicamente, y el personal de salud debe tomar decisiones sobre si la exposición real implica un riesgo significativo.
- Tipos de exposición: 1) a través de mucosas, es decir, la exposición sexual; salpicaduras en los ojos, la nariz o la cavidad bucal; y 2) por vía parenteral.

Entre las exposiciones que no requieren PEP se encuentran las siguientes:

- cuando la persona expuesta ya es positiva frente al VIH;
- cuando se ha determinado que la fuente es negativa frente al VIH; y
- exposiciones a líquidos y secreciones corporales que no entrañan un riesgo importante, es decir, las lágrimas, la saliva no manchada con sangre, la orina y el sudor.

En los casos que no requieren PEP, la persona expuesta debe recibir asesoramiento sobre la reducción del riesgo de exposición en el futuro. Aunque no es preciso realizar pruebas de detección del VIH, se pueden hacer si así lo desea la persona expuesta.

Recomendación

- Un esquema para la profilaxis posterior a la exposición (PEP) que contenga dos fármacos es eficaz, pero es preferible utilizar tres fármacos (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).

Regímenes de ARV para la PEP en adultos y adolescentes:

- Se recomienda el uso de TDF + 3TC (o FTC) como esquema de tratamiento de base^a para la PEP en adultos y adolescentes (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- Se recomienda LPV/r o ATV/r como tercer fármaco preferido para la PEP en adultos y adolescentes (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja). De estar disponibles, se pueden considerar como opciones alternativas RAL, DRV/r o EFV.

Esquemas de ARV para la PEP en los niños ≤10 años:

- Se recomienda el uso de AZT + 3TC como esquema de tratamiento de base para la PEP de los niños de hasta 10 años. Se pueden considerar como opciones alternativas los siguientes esquemas: ABC + 3TC o TDF + 3TC (o FTC) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- Se recomienda utilizar LPV/r como tercer fármaco preferido para la PEP en los menores de 10 años (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja). Se puede determinar un esquema alternativo adecuado para la edad entre estos fármacos: ATV/r, RAL, DRV, EFV y NVP.

Consideraciones clínicas

La nevirapina no debe usarse en los niños mayores de 2 años.

Prácticas de prescripción

- Después de la evaluación inicial del riesgo, se deben recetar ARV para la PEP durante un total de 28 días (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- Se sugiere brindar asesoramiento a todas las personas que inician la PEP para mejorar la adhesión^b (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).

^a Se entiende por esquema de tratamiento de base el componente de dos INRT de un esquema de TAR (que normalmente consta de 3 ARV).

^b El asesoramiento para favorecer la adhesión incluye la evaluación inicial de las necesidades de la persona, sesiones de asesoramiento y educación para favorecer la adhesión, y llamadas telefónicas de seguimiento.

Fuente: Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach—December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).

Consideraciones clínicas

Como ocurre con la PrEP, existe preocupación acerca del riesgo de recrudescimiento de la afección hepática en personas con infección crónica por el VHB una vez que se suspende la PEP que incluya TDF, 3TC o FTC. La evaluación del estado respecto a la infección por VHB no debe ser una condición previa para ofrecer la PEP que incluya TDF, 3TC o FTC, pero se debe vigilar a las personas con infección crónica confirmada por el VHB para detectar el recrudescimiento de la afección

hepática tras suspender la PEP. En las personas cuyo estado frente al VHB se desconozca, y cuando se puedan realizar fácilmente pruebas de detección del VHB, se harán pruebas de detección del VHB a aquellas personas que hayan iniciado la PEP a base de TDF, 3TC o FTC, con el fin de detectar una infección activa por el VHB y la necesidad de tratamiento continuo de la infección por el VHB tras retirar la PEP.

La NVP no debe utilizarse para la PEP en los adultos, los adolescentes y los niños mayores, dado el riesgo de eventos adversos graves potencialmente mortales observado en adultos seronegativos frente al VIH que usan este fármaco.

El EFV es de amplia disponibilidad como tercer agente, pues este fármaco se utiliza como parte del esquema de primera línea con ARV. El EFV se acepta bien cuando se emplea en el tratamiento, pero su aceptabilidad es limitada cuando se utiliza como PEP, dada la inquietud que suscita administrar un fármaco asociado a eventos adversos neuropsiquiátricos tempranos a personas sin infección por el VIH que pueden tener ansiedad relacionada con la exposición al VIH.

La NVP se ha utilizado ampliamente para impedir la transmisión del VIH de las madres a los lactantes sin infección por el VIH, y debe usarse en los bebés prematuros o con menos de 2 semanas de edad, en los que no se puede usar la formulación líquida de LPV/r por vía oral. No obstante, como el perfil de toxicidad de la NVP después de los 2 años de edad sigue sin estar claro, se debe evitar su uso en los niños mayores de 2 años.

En el documento *Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children del 2014* (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en) se brinda orientación completa sobre el tratamiento de otras afecciones asociadas a la posible exposición al VIH.

3.3 Prevención combinada de la infección por el VIH

Los programas de prevención combinada utilizan una mezcla de intervenciones biomédicas, conductuales y estructurales para satisfacer las necesidades actuales de prevención de la infección por el VIH de determinadas personas y comunidades de modo que tengan el mayor impacto posible en la reducción de las nuevas infecciones. Los programas de prevención combinada bien diseñados se adaptan cuidadosamente a las necesidades y las condiciones locales. Centran los recursos en la mezcla de medidas programáticas y de política necesarias para abordar tanto los riesgos inmediatos como la vulnerabilidad subyacente. Deben planificarse y gestionarse a conciencia para operar de manera sinérgica y coherente en múltiples niveles (por ejemplo, en el nivel individual, de las relaciones, la comunidad y la sociedad) y durante un período de tiempo adecuado. La prevención combinada moviliza a las comunidades, al sector privado, a los gobiernos y los recursos mundiales en una empresa colectiva. Necesita la asociación y la coordinación mejoradas y se beneficia de ellas, y debe incorporar mecanismos de aprendizaje, aumento de la capacidad y flexibilidad para permitir el mejoramiento y la adaptación continuos a un entorno cambiante.

Los ARV desempeñan una función clave en la prevención de la infección por el VIH. Es muy improbable que las personas que toman ARV y logran una supresión viral óptima transmitan el VIH a sus parejas sexuales. Los ARV administrados como PrEP o PEP a personas sin infección por el VIH son sumamente eficaces en la prevención de la transmisión del VIH.

Otras **intervenciones biomédicas** que reducen las prácticas de riesgo de contraer la infección por el VIH o la probabilidad de la transmisión del virus por eventos de contacto son las siguientes:

- **Preservativos masculinos y femeninos y lubricante compatible con los preservativos:** Se calcula que los preservativos masculinos reducen la transmisión del VIH por relaciones heterosexuales al menos en 80% y que ofrecen una protección de 64% en caso de relaciones sexuales anales en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, siempre que se utilicen correcta y sistemáticamente (44, 45). Hay menos datos sobre la eficacia de los preservativos femeninos, pero la evidencia indica que pueden tener un efecto preventivo similar (46).
- **Programas de distribución de agujas y jeringas:** Están estrechamente asociados a la reducción de la transmisión del VIH por medio del consumo de drogas inyectables (47).
- **Tratamiento de sustitución con opioides (con metadona o buprenorfina):** Es la forma más eficaz de tratamiento de la dependencia de los opiáceos y tiene el beneficio adicional de reducir eficazmente el comportamiento de riesgo de contraer la infección por el VIH y la transmisión por medio del consumo de drogas inyectables. El tratamiento de sustitución con opioides también fortalece la adhesión de las personas que reciben TAR (48, 49).
- **Circuncisión masculina médica voluntaria:** Tres ensayos clínicos aleatorizados realizados en África demostraron una reducción del riesgo de transmisión sexual del VIH de mujeres a hombres de aproximadamente 60% (50-52). En los entornos con carga elevada, la OMS y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) recomendaron que se incluyera la circuncisión masculina médica voluntaria como otra estrategia importante para la prevención de la infección por el VIH contraída por varones a través de relaciones heterosexuales. Se debe ofrecer la circuncisión masculina como parte de un conjunto integral de medidas de prevención de la infección por el VIH que abarque la educación sobre prácticas sexuales menos peligrosas, la provisión y promoción del uso de los preservativos, la prestación de servicios de detección del VIH y la vinculación con la atención de las personas que lo necesiten, así como la atención de las ITS. Esta intervención ha llegado a más de 10 millones de hombres en África oriental y meridional (53).

Las **intervenciones conductuales**, entre las que se encuentran las que se indican a continuación, pueden reducir la frecuencia de los posibles eventos de transmisión.

- **Información y educación dirigidas a grupos específicos:** Se trata de programas que usan diversos enfoques de comunicación, como la educación sexual en la escuela, el asesoramiento por pares, el asesoramiento comunitario e interpersonal, incluidas intervenciones breves para difundir mensajes de tipo conductual. Estos mensajes alientan a las personas a reducir los comportamientos de riesgo y a aumentar los comportamientos protectores (como el consumo de drogas más seguro, el retraso del inicio de la vida sexual activa, la reducción de la frecuencia de las relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas, el uso de los preservativos masculinos y femeninos correcta y sistemáticamente y el conocimiento del estado personal frente al VIH y el de la pareja). Cada vez se reconoce más que las redes sociales y la tecnología de telefonía móvil son herramientas importantes que pueden integrarse en los programas de prevención de la infección por el VIH, y pueden ser particularmente importantes a la hora de informar sobre los servicios de prevención y prestar dichos servicios a grupos poblacionales como el de los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.
- **Intervenciones estructurales y de apoyo:** Pueden aumentar el acceso a intervenciones conductuales y biomédicas y su aceptación, así como la adhesión a dichas intervenciones. Tales intervenciones abordan los principales elementos facilitadores de tipo social, legal, político y ambiental que contribuyen a la transmisión del VIH, incluidas las reformas legales y de políticas, las medidas para reducir la estigmatización y la discriminación (incluso en el

sector de la salud). Además, abarcan la promoción de la igualdad de género y la igualdad de las personas homosexuales, bisexuales, transgénero e intersexuales, así como la prevención de la violencia de género y contra las personas homosexuales, bisexuales, transgénero e intersexuales, el empoderamiento económico, y el acceso a la escolarización y a intervenciones de apoyo diseñadas para mejorar la derivación, la adhesión, la retención y la movilización comunitaria.

Prevención combinada para grupos de población clave

En relación con la infección por el VIH, la OMS brinda un conjunto integral de recomendaciones basadas en la evidencia para todos los grupos de población clave. Dicho conjunto de recomendaciones abarca las intervenciones clínicas y una serie de elementos facilitadores fundamentales que son necesarios para la aplicación exitosa de programas para los cinco grupos de población clave (recuadro 3.2).

Recuadro 3.2 Conjunto integral de recomendaciones para la prevención de la infección por el VIH en los grupos de población clave

a) Intervenciones esenciales del sector de la salud

1. Programas integrales de distribución de preservativos y lubricantes
2. Intervenciones de reducción de daños relacionadas con el consumo de drogas (en particular, programas de distribución de agujas y jeringas, tratamiento de sustitución con opioides y naloxona)
3. Intervenciones comportamentales
4. Servicios de realización de pruebas para la detección del VIH
5. Tratamiento y atención de la infección por el VIH
6. Prevención y tratamiento de las coinfecciones y otras comorbilidades, como las hepatitis virales, la tuberculosis y los trastornos mentales
7. Intervenciones en materia de salud sexual y reproductiva

b) Estrategias esenciales en pro de un entorno favorable

1. Legislación de apoyo, compromiso político y económico, incluida la despenalización de ciertos tipos de comportamiento de los grupos de población clave
2. Abordaje de la estigmatización y la discriminación, haciendo que los servicios de salud estén disponibles, sean accesibles y aceptables, entre otras cosas
3. Empoderamiento de la comunidad
4. Abordaje de la violencia contra las personas que forman parte de grupos de población clave

Fuente: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>).

Referencias

1. Baeten JM, Heffron R, Kidoguchi L, Mugo N, Katabira E, Bukusi E et al. Partners Demonstration Project Team. Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington, EUA), 23-26 de febrero del 2015 [resumen 24] (http://depts.washington.edu/nwaetc/presentations/uploads/187/croi_2015_hiv_prevention_updates.pdf, consultado el 19 de noviembre del 2015).
2. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:820-9.
3. Martin MT, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock P, Leethochawalit M et al. Preliminary follow-up of injecting drug users receiving preexposure prophylaxis. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington, EUA), 23-26 de febrero del 2015 [resumen 971] (<http://www.croiconference.org/sessions/preliminary-follow-injecting-drug-users-receiving-preexposure-prophylaxis>, consultado el 8 de diciembre del 2015).
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367:399-410.
5. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:2083-90.
6. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363:2587-99.
7. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2015;372:509-18.
8. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials.* 2007;2:e27.
9. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012;367:423-34.
10. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012;367:411-22.
11. McCormack S, Dunn D. Pragmatic open-label randomised trial of preexposure prophylaxis: the PROUD Study. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington, EUA), 23-26 de febrero del 2015 [resumen 22LB] (<http://www.croiconference.org/sessions/pragmatic-open-label-randomised-trial-preexposure-prophylaxis-proud-study>, consultado el 19 de noviembre del 2015).
12. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64:79-86.

13. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in the context of demonstration projects. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/guidance_prep/en, consultado el 25 de agosto del 2015).
14. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>, consultado el 25 de agosto del 2015).
15. Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH et al. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society - USA Panel. *JAMA*. 2014;312:390-409.
16. Fonner G, Grant R, Baggaley R. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: a systematic review and meta-analysis of effectiveness, safety, and sexual and reproductive health outcomes. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, consultado el 11 de febrero del 2016).
17. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1055-64.
18. Wilton J, Senn H, Sharma M, Tan DH. Pre-exposure prophylaxis for sexually-acquired HIV risk management: a review. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*. 2015;7:125-36.
19. Bekker LG, Grant R, Hughes J, Roux S, Amico R, Hendrix P et al. HPTN 067/ADAPT Cape Town: a comparison of daily and nondaily PrEP dosing in African women. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington, EUA), 23-26 de febrero del 2015 [resumen 978LB].
20. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Gvetadze RJ et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study - Thailand, 2005-2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59:716-24.
21. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Liu AY et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2014;28:851-9.
22. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*. 2011;6:e23688.
23. van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS*. 2013;27:2943-51.
24. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*. 2013;8:e81997.
25. Guest G, Shattuck D, Johnson L, Akumatey B, Clarke EE, Chen PL et al. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sex Transm Dis*. 2008;35:1002-8.
26. Gomez GB, Borquez A, Case KK, Wheelock A, Vassall A, Hankins C. The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies. *PLoS Med*. 2013;10:e1001401.

27. Hoagland B, Veloso VG, De Boni RB, Madruga JV, Kallas EG, Fernandes NM, et al. Awareness and willingness to take pre-exposure prophylaxis (PrEP) among men who have sex with men and transgender women: preliminary findings from the PrEP Brasil study. En: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver (Canadá); 19-22 de julio del 2015.
28. Untangling the web of antiretroviral price reductions, 17.^a edición. Ginebra: Médicos Sin Fronteras; 2014 (https://www.msffaccess.org/sites/default/files/MSF_UTW_17th_Edition_4_b.pdf, consultado el 31 de octubre del 2015).
29. Koechlin F. Values and preferences on the use of pre-exposure prophylaxis (PrEP) - a systematic review of the literature 2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, consultado el 11 de febrero del 2016).
30. Henderson FL, Taylor AW, Chirwa LI, Williams TS, Borkowf CB, Kasonde M et al. Characteristics and oral PrEP adherence in the TDF2 open-label extension in Botswana. En: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver (Canadá); 19-22 de julio del 2015.
31. Mannheimer S, Hirsch-Moverman Y, Loquere A, Franks J, Hughes J, Ou SS et al. HPTN 067/ADAPT study: a comparison of daily and intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) dosing for HIV prevention in men who have sex with men and transgender women in New York city. En: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver (Canadá); 19-22 de julio del 2015.
32. Holtz TH, Chitwarakorn A, Curlin ME, Hughes J, Amico KR, Hendrix C et al. HPTN 067/ADAPT study: a comparison of daily and non-daily pre-exposure prophylaxis dosing in Thai men who have sex with men, Bangkok, Thailand. En: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver (Canadá); 19-22 de julio del 2015.
33. Liu A, Cohen S, Vittinghoff E, Anderson P, Doblecki-Lewis S, Bacon O et al. Adherence, sexual behavior and HIV/STI incidence among men who have sex with men (MSM) and transgender women (TGW) in the US PrEP demonstration (Demo) project. En: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver (Canadá); 19-22 de julio del 2015.
34. Hosek S, Rudy B, Landovitz R, Kapogiannis B, Siberry G, Liu N et al. An HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) demonstration project and safety study for young men who have sex with men in the United States (ATN 110). En: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; Vancouver (Canadá); 19-22 de julio del 2015.
35. Machtinger EL, Cuca YP, Khanna N, Rose CD and Kimberg LS. From treatment to healing: the promise of trauma-informed primary care. *Womens Health Issues*. 2015;25:193-7.
36. Bekker LG, Johnson L, Cowan F, Overs C, Besada D, Hillier S et al. Combination HIV prevention for female sex workers: what is the evidence? *Lancet*. 2015;385:72-87.
37. Haberer JE, Bangsberg DR, Baeten JM, Curran K, Koechlin F, Amico KR et al. Defining success with HIV pre-exposure prophylaxis: a prevention-effective adherence paradigm. *AIDS*. 2015;29:1277-85.
38. Carlo Hojilla J, Koester KA, Cohen SE, Buchbinder S, Ladzekpo D, Matheson T et al. Sexual behavior, risk compensation, and HIV prevention strategies among participants in the San Francisco PrEP demonstration project: a qualitative analysis of counseling notes. *AIDS Behav*. 2015, publicado en línea el 3 de abril del 2015. [Publicación electrónica anterior a su publicación impresa] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835463>, consultado el 19 de noviembre del 2015).

39. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2015;60:804-10.
40. Cottrell ML, Yang KH, Prince HMA, Sykes C, White N, Malone S et al. Predicting effective Truvada® PrEP dosing strategies with a novel PK-PD model incorporating tissue active metabolites and endogenous nucleotides (EN). R4P, Cape Town, South Africa, 28-31 October 2014. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(Suppl 1):A60. DOI: 10.1089/aid.2014.5107a.abstract
41. Ford N, Mayer KH for the World Health Organization Postexposure Prophylaxis Guideline Development Group. World Health Organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: recommendations for a public health approach. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl 3):S161-S164.
42. Ehrhardt S, Xie C, Guo N, Nelson K, Thio CL. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence. *Clin Infect Dis*. 2015;60:275-9.
43. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach—December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/december2014supplementARV.pdf>, consultado el 16 de octubre del 2015).
44. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 68(3):337- 44.
45. Weller SC, Davis-Beatty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003255.
46. French PP, Latka M, Gollub EL, Rogers C, Hoover DR, Stein ZA. Use-effectiveness of the female versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sex Transm Dis*. 2003;30(5):433-9.
47. Evidence for Action Technical Papers. Effectiveness of sterile needle and syringe programming in reducing HIV/AIDS among injecting drug users. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2004 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/effectivenesssterileneedle.pdf?ua=1, consultado el 19 de noviembre del 2015).
48. Evidence for Action Technical Papers. Effectiveness of drug dependence treatment in preventing HIV among injecting drug users. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005 (www.who.int/entity/hiv/pub/idu/drugdependencefinaldraft.pdf, consultado el 16 de octubre del 2015).
49. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, consultado el 19 de octubre del 2015).
50. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*. 2005;2(11):e298. doi:10.1371/journal.pmed.0020298.
51. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:643-56.

52. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet*. 2007;369:657-66.
53. Male Circumcision for HIV Prevention. WHO Technical advisory group on innovations in male circumcision, meeting report. 30 de septiembre a 2 de octubre del 2014, Ginebra (Suiza). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/171780/1/9789241508803_eng.pdf?ua=1, consultado el 31 de octubre del 2015).

DIRECTRICES CLÍNICAS: TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

4

| | | |
|-----|---|-----|
| 4.1 | Preparación de las personas seropositivas frente al VIH para el TAR | 78 |
| 4.2 | ¿Qué se puede esperar en los primeros meses del TAR? | 80 |
| 4.3 | ¿Cuándo se debe iniciar el TAR? | 80 |
| 4.4 | ¿Con cuál esquema de TAR se debe comenzar? TAR de primera línea | 106 |
| 4.5 | Seguimiento de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso terapéutico | 136 |
| 4.6 | Farmacovigilancia de los ARV y sustituciones por toxicidad | 147 |
| 4.7 | Principales interacciones farmacológicas de los ARV | 158 |
| 4.8 | ¿Por cuál esquema se debe cambiar el TAR de primera línea? (TAR de segunda y tercera línea) | 163 |

4 DIRECTRICES CLÍNICAS: TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

4.1 Preparación de las personas seropositivas frente al VIH para el TAR

Antes comenzar el tratamiento antirretroviral (TAR), los prestadores de atención de salud deben conversar detenidamente con el paciente acerca de su voluntad y disposición a iniciar el TAR, el esquema de administración de los fármacos antirretrovirales (ARV), la posología, la planificación del tratamiento, los posibles beneficios y efectos adversos, y las consultas exigidas de seguimiento y supervisión. Cuando se trate de niños, se hablará directamente con la persona encargada de su cuidado y se abordará además el tema de la revelación de su estado frente a la infección por el VIH. Se recomienda repetir la prueba diagnóstica a todas las personas con un resultado VIH+ antes de iniciar el TAR, a fin cerciorarse del diagnóstico correcto de la infección por el VIH. En el momento de comenzar el TAR siempre se debe examinar el estado nutricional del paciente, investigar si existen comorbilidades o si recibe otros medicamentos con el propósito de evaluar las posibles interacciones, las contraindicaciones y de ser necesario ajustar la posología.

La decisión de aceptar o rechazar el TAR corresponde en última instancia a la persona o su cuidador y, si deciden diferir su inicio, se ofrecerá de nuevo el TAR en las consultas siguientes. Cuando la persona sufre trastornos de salud mental, trastornos debidos al consumo de drogas o cuando existen otros factores que puedan obstaculizar el inicio del TAR o alterar la adhesión se prestará el apoyo adecuado y se evaluará periódicamente la disposición para comenzar el tratamiento. El apoyo comunitario y la ayuda entre pares pueden contribuir a que la persona se prepare y tome la decisión de iniciar el TAR.

Es primordial informar a las personas que comienzan el tratamiento y a sus cuidadores que el primer TAR es el que ofrece la mejor oportunidad de una supresión virológica efectiva y de recuperar la función inmunitaria y que, en consecuencia, es indispensable tomar toda la medicación según se ha prescrito para lograr los beneficios clínicos y el éxito del TAR. Es importante reconocer que en algunas situaciones la postergación del inicio del TAR puede tener consecuencias negativas, sobre todo en los pacientes con tuberculosis o inmunodepresión avanzada, que presentan un alto riesgo de muerte. Se debe explicar a las personas que muchos de los efectos adversos son pasajeros o se pueden tratar, y que a menudo los fármacos ARV que provocan reacciones adversas se pueden reemplazar. Durante la preparación para comenzar el tratamiento, es importante evaluar la necesidad de apoyo psicosocial con miras a optimizar la adhesión al tratamiento. Además, se debe preguntar con frecuencia a los pacientes que reciben TAR y a los cuidadores sobre la toma de otros medicamentos, incluidos los remedios herbarios y los suplementos nutricionales.

4.1.1 Inicio acelerado del TAR

NUEVA

Indicación de buenas prácticas

Se debe hacer lo posible por acortar el lapso entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el inicio del TAR, teniendo en cuenta la evaluación de la disposición de la persona.

Con frecuencia el inicio del TAR se considera como una intervención que no es urgente y se utilizan diversos métodos que ayudan a preparar a las personas para el tratamiento. Sin embargo, cada vez se acepta más la utilidad de un comienzo acelerado del TAR, por ejemplo, en las embarazadas, con el fin de evitar las tasas de pérdida durante el seguimiento después del diagnóstico de la infección, que son inaceptablemente altas. Aun así, persiste la preocupación de que al acelerar el inicio del TAR las personas comiencen el tratamiento sin estar preparadas, con consecuencias adversas sobre la adhesión y los desenlaces del tratamiento.

La experiencia actual en cuanto a la implementación del inicio rápido del TAR se deriva en gran parte de las enseñanzas extraídas de la aplicación de la opción B+ (TAR durante toda la vida en las embarazadas y las mujeres lactantes). Aunque el inicio del TAR en estos programas no tiene lugar necesariamente el mismo día de la prueba diagnóstica, la mayoría de las mujeres comienza el tratamiento en un lapso corto. En cerca de 22 000 mujeres que iniciaron el TAR con la opción B+ en Malawi, 17% se habían perdido durante el seguimiento seis meses después de haberlo comenzado. La pérdida durante el seguimiento fue más alta en las mujeres que habían empezado el TAR en consultorios de gran afluencia el día en que conocieron su diagnóstico de infección por el VIH (1).

En una revisión sistemática (2) se encontraron dos estudios en curso que evaluaban el inicio acelerado del TAR, incluido el inicio en el mismo día del diagnóstico, a fin de disminuir las pérdidas durante el seguimiento. En un estudio sobre el inicio rápido del TAR con el objeto de promover el tratamiento temprano de la infección por el VIH/sida en Sudáfrica (RapIT), se asignaron de manera aleatoria los participantes para seguir un inicio rápido del tratamiento o la atención corriente (3). Los datos preliminares ponen de manifiesto un riesgo relativo de 1,33 para el inicio del TAR dentro de los primeros 90 días, con una diferencia entre riesgos de 24% (73% en el grupo de atención corriente, en comparación con 97% en el grupo de inicio rápido). En el ensayo clínico START de agilización del inicio del TAR se está examinando el inicio acelerado del TAR en Uganda (4). El estudio START contiene los siguientes elementos: 1) el recuento inmediato de los linfocitos CD4 en el lugar de atención; 2) la transferencia dirigida de conocimientos a los profesionales de salud; y 3) la retroinformación y la notificación al consultorio y los prestadores de atención.

Los resultados de los procesos de consultas comunitarias revelan que el inicio temprano del TAR es aceptable, pero se considera que comenzar en forma generalizada el TAR el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH plantea problemas debidos a la gran variabilidad del grado de comprensión que tienen las personas sobre las implicaciones de los resultados de la prueba y de su preparación para comenzar un tratamiento de por vida (5). Se percibe una diferencia en la motivación para iniciar el TAR cuando se está enfermo y cuando se está sano.

Si bien es cierto que las presentes directrices recomiendan el inicio del TAR en todas las personas con infección por el VIH sin tener en cuenta la cifra de linfocitos CD4 ni el estadio clínico de la enfermedad y que los datos preliminares indican la viabilidad de un inicio acelerado del TAR, los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para respaldar en las presentes directrices una recomendación en favor del inicio del TAR en el mismo día del diagnóstico o un inicio acelerado de alguna manera.

Los siguientes principios pueden contribuir a fundamentar las directrices futuras.

- El tratamiento se debe comenzar con base en la decisión consciente de iniciar el TAR por parte de la persona.
- Es importante llevar a cabo intervenciones encaminadas a eliminar los obstáculos para el inicio del TAR una vez que se diagnostica la infección por el VIH en una persona.
- Los programas contra la infección por el VIH deben fomentar los conocimientos básicos sobre el tratamiento en todas las personas VIH+, incluida la información sobre la utilidad de un tratamiento temprano, la exigencia de un compromiso de por vida, los riesgos de postergar el tratamiento y el apoyo disponible para mejorar la adhesión.
- Es preciso capacitar a los prestadores de atención de salud para que brinden apoyo a la adopción conjunta de las decisiones.
- Aunque el inicio del TAR rara vez es urgente, puede ser necesario acelerarlo en determinadas circunstancias, como un estado grave de salud y en las embarazadas en trabajo de parto cuyo resultado de la prueba del VIH sea positivo.

4.2 ¿Qué se puede esperar en los primeros meses del TAR?

Aunque el TAR significa un compromiso de por vida, los primeros meses del tratamiento son muy importantes. Cuando las personas tienen una buena adhesión al TAR, se prevé una mejoría clínica e inmunológica y la supresión del virus, pero pueden aparecer infecciones oportunistas o el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI), además de reacciones adversas a los medicamentos tempranas como la hipersensibilidad, sobre todo en los primeros tres meses de tratamiento. Si bien el TAR disminuye de manera significativa la mortalidad general, las tasas de mortalidad durante los tres primeros meses del tratamiento son también las más altas. Estas complicaciones son más frecuentes cuando las personas que inician el TAR presentan ya una infección avanzada con inmunodeficiencia grave, coinfecciones y comorbilidades, anemia, índice bajo de masa corporal (IMC), cifras de linfocitos CD4 muy bajas o desnutrición grave (6,7). Una adhesión deficiente al tratamiento durante este período se asocia también con el riesgo de fracaso terapéutico temprano y el rápido surgimiento de farmacoresistencia.

4.3 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR?

4.3.1 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR en adultos (mayores de 19 años de edad)?

NUEVA

Recomendaciones

- **El TAR se debe iniciar en todos los adultos con infección por el VIH, sin tener en cuenta el estadio clínico según la clasificación de la OMS y sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4 (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).**
- El TAR se debe iniciar con carácter prioritario en todos los adultos con infección por el VIH grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 según la OMS) y en los adultos con cifras de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Fuentes:

Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>).

Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

Desde su publicación inicial en el 2002, las directrices de la OMS sobre el TAR han evolucionado a medida que ha aumentado el cúmulo de pruebas científicas que respalda el inicio más temprano del tratamiento (8). En las directrices de la OMS del 2013 sobre los ARV se recomendaba iniciar el TAR en todos los adultos con infección por el VIH y cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 500 células/mm³, sin tener en cuenta el estadio clínico de la OMS, dando prioridad a las personas con enfermedad grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS) o con cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 350 células/mm³ (9). Esta recomendación fuerte se fundamentó en la evidencia de calidad moderada procedente de tres ensayos clínicos aleatorizados (10–12) y 21 estudios de observación (13–34), que indicaban que al iniciar el TAR con un umbral de linfocitos CD4 igual o inferior a 500 células/mm³, en comparación con un inicio posterior, se reducía el riesgo de progresión hacia el sida o la muerte y de sufrir tuberculosis o alguna enfermedad no definitiva del sida, y se aumentaba la probabilidad de recuperación inmunitaria. Además, la evidencia de calidad alta procedente de un ensayo clínico aleatorizado indicó que un TAR más temprano puede reducir de manera considerable el riesgo de transmisión sexual a los miembros seronegativos en las parejas heterosexuales serodiscordantes (11).

La modelización matemática y los estudios ecológicos indicaron además que iniciar el TAR más temprano podría modificar la incidencia de infección por el VIH a nivel poblacional cuando la aceptación de la prueba diagnóstica, la cobertura del TAR y la retención en la atención son altas y sostenidas (35–39). Las directrices del 2013 recomendaban iniciar el TAR en las personas con determinadas enfermedades (como la tuberculosis, la coinfección por el virus de la hepatitis B [VHB] que necesitara tratamiento contra este virus, y durante el embarazo y la lactancia materna) y en las parejas serodiscordantes frente al VIH, independientemente del estadio clínico de la OMS o de la cifra de linfocitos CD4.

La cobertura mundial del TAR en todas las personas con infección por el VIH alcanzó cerca de 41% o sea 15 millones de personas, en marzo del 2015 (40). Según la base de datos de la OMS de información de los países, en junio del 2014, 60% de los 58 países de atención preferente con respecto al VIH de la OMS habían adoptado un umbral de linfocitos CD4 de 500 células/mm³ o menos para iniciar el TAR y 7% ya lo había modificado a más de 500 células/mm³ (41). Aunque la mediana del número de células CD4 en el momento de iniciar el TAR está aumentando, sigue

siendo muy inferior a 350 células/mm³ en casi todos los entornos, incluidos los países de altos ingresos (42,43). Una primera consulta tardía en busca de tratamiento se asocia con tasas altas de mortalidad temprana, mayores costos directos de atención de salud y una deficiente retención en la atención (44–46). En muchos entornos sigue siendo difícil mejorar el conocimiento del estado frente al VIH, fortalecer los vínculos entre los servicios de pruebas diagnósticas y los de atención, y modificar los sistemas de salud con miras a gestionar los volúmenes de pacientes y procurar una retención en la atención y una adhesión terapéutica óptimas a largo plazo (47).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Inicio del TAR en todos los adultos con infección por el VIH sin tener en cuenta el estadio clínico de la OMS o sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4

Desde el 2013, las pruebas científicas y la experiencia programática siguen favoreciendo el inicio más temprano del TAR, puesto que da lugar a la disminución de la mortalidad, la morbilidad y la transmisión del VIH. Cada vez existen más datos fidedignos de revisiones sistemáticas y de análisis de cohortes que indican además que la infección por el VIH sin tratar se puede asociar con la aparición de varias enfermedades no definitorias del sida, como las enfermedades cardiovasculares, las nefropatías, las hepatopatías, diversos tipos de cáncer y trastornos neurocognitivos (48–51), y que al iniciar el TAR más temprano se disminuyen estos eventos y se mejora la supervivencia. Asimismo, datos recientes de un extenso ensayo aleatorizado muestran que como se ha demostrado con las parejas heterosexuales serodiscordantes, el TAR disminuye de manera notable la transmisión sexual a los miembros seronegativos de las parejas homosexuales (52).

La recomendación de iniciar el TAR sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4 se fundamentó en una revisión sistemática con perfiles de evidencia del sistema de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE), que examinó la fuerza y la calidad de la evidencia de un ensayo clínico aleatorizado (53) y 17 estudios de observación (18, 19, 22–26, 28, 30, 34, 37, 54–59) que comunicaban resultados clínicos, inmunológicos y virológicos, y datos de transmisión del VIH.

En el análisis de los datos de un solo ensayo clínico aleatorizado (TEMPRANO), la evidencia de calidad moderada (se redujo la calidad de alto grado debido a la imprecisión) puso en evidencia que iniciar el TAR con una cifra de linfocitos CD4 por encima de 500 células/mm³, a falta de otras indicaciones de tratamiento, tiene como resultado una morbilidad por el VIH menos grave (criterio compuesto de muerte, sida y enfermedades graves que no pertenecen al sida como las neoplasias malignas y las enfermedades bacterianas), en comparación con iniciar el tratamiento cuando la cifra de linfocitos CD4 es igual o inferior a 500 células/mm³ (53).

Los datos de otro ensayo clínico aleatorizado (estudio START), aunque respaldaban las nuevas recomendaciones, no se habían publicado cuando tuvo lugar la reunión del grupo de formulación de las directrices clínicas (60). La finalización del estudio START se había planificado en el 2018, pero después de un análisis intermedio a mediados del 2015, la junta de vigilancia y de seguridad de los datos de los ensayos clínicos aconsejó la difusión inmediata de los resultados, en conformidad con las reglas predefinidas de interrupción. Los datos de este estudio no se pudieron incorporar en la revisión sistemática ni el cuadro GRADE porque los grupos de comparación no correspondían con los términos de las preguntas de población, intervención, comparación y resultado (PICO por su sigla en inglés) de la revisión y por consiguiente no se podían tener en cuenta en relación con la calidad de la evidencia. En el recuadro 4.1 se resumen los principales resultados del estudio.

Recuadro 4.1. Estudio de sincronización estratégica del tratamiento antirretroviral (START)

Se inscribieron en el estudio 4685 personas con cifras de linfocitos CD4 por encima de 500 células/mm³ en 215 centros de 35 países. Veintisiete por ciento de los participantes eran mujeres y cerca de la mitad eran hombres que mantenían relaciones sexuales con hombres. En el estudio se examinaron las tasas de enfermedades graves definitivas del sida o de muerte en personas escogidas de manera aleatoria para recibir TAR inmediato o TAR diferido (hasta cuando sus linfocitos CD4 descendieran por debajo de 350 células/mm³). La mediana de la cifra inicial de linfocitos CD4 fue de 651 células/mm³ en el grupo de intervención que inició el TAR en el momento de la inscripción. En el grupo de TAR diferido, la mediana de la cifra de linfocitos CD4 al comienzo del TAR fue de 408 células/mm³. El seguimiento duró en promedio 3 años. En las personas con un comienzo diferido del TAR se registraron 86 eventos (muerte, eventos graves relacionados con el sida y eventos graves diferentes del sida) y se registraron 41 eventos en las personas que comenzaron el tratamiento de inmediato, lo cual representa una disminución de 57% de desenlaces desfavorables en los pacientes tratados temprano. En ambos grupos, la mayoría de los eventos ocurrió cuando la cifra de linfocitos CD4 era superior a 500 células/mm³. El estudio indicó además que el TAR inmediato disminuyó los eventos graves relacionados con el sida y también los eventos graves independientes del sida, pero el beneficio fue mayor con respecto a los eventos conexos. La tuberculosis, el sarcoma de Kaposi y el linfoma, que son los eventos relacionados con el sida más frecuentes, ocurrieron todos con menor frecuencia en el grupo que recibió el TAR de inmediato. Las tasas de cáncer (neoplasias malignas conexas o independientes del sida combinadas) fueron inferiores en el grupo de TAR inmediato, pero los índices de enfermedades cardiovasculares fueron equivalentes en ambos grupos. La aparición de eventos adversos relacionados con los medicamentos no mostró una diferencia significativa entre los grupos. Estos efectos fueron homogéneos en los países con diferentes niveles de ingresos y en todas las regiones geográficas.

El análisis de los estudios de observación encontró un riesgo significativamente menor de progresión de la infección por el VIH (57) y la modelización de los datos del ensayo clínico aleatorizado TEMPRANO reveló posibles tasas inferiores de transmisión del VIH a las parejas sexuales no infectadas (53), pero la evidencia se calificó como de calidad baja en ambos casos. Sin embargo, los datos preliminares del ensayo clínico HPTN 052 indicaron que el TAR temprano es sumamente eficaz para prevenir la transmisión sexual del VIH (61). Al igual que los datos del estudio START, los datos pertinentes del ensayo HPTN 052 eran inéditos en el momento de la reunión de examen de las directrices y no se incorporaron en la revisión sistemática, debido a un comparador diferente del comparador de la revisión. En el recuadro 4.2 se resumen estos datos.

Recuadro 4.2. Estudio HPTN 052 de la red de ensayos sobre la prevención del VIH (HPTN)

En el estudio HPTN se inscribieron 1763 parejas serodiscordantes frente al VIH en 13 centros de nueve países y se realizó un seguimiento durante cerca de 4 años. Noventa y siete por ciento de las parejas eran heterosexuales. Los miembros seropositivos de las parejas participantes se asignaron de manera aleatoria a un inicio inmediato del TAR o a un inicio diferido hasta que sus cifras de linfocitos CD4 descendieran por debajo de 250 células/mm³ o se les diagnosticara una enfermedad relacionada con el sida. Todos los participantes en ambos grupos recibieron asesoramiento sobre las prácticas sexuales sin riesgo, los preservativos gratuitos, el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS), las pruebas de detección del VIH y la evaluación de rutina y el tratamiento de toda complicación relacionada con el VIH. La mediana del número de linfocitos CD4 al comienzo del estudio fue de 436 células/mm³. Setenta y ocho miembros de las parejas que eran inicialmente seronegativos contrajeron la infección por el VIH y en 46 de 70 (66%) se confirmó su vínculo, es decir que se estableció el vínculo entre su infección por el VIH y la infección de su pareja seropositiva mediante el análisis filogénico.

Tres de las 46 infecciones con vínculo establecido ocurrieron en el grupo del TAR temprano y 43 en el grupo del TAR diferido, lo cual equivale a una disminución de un 93% del riesgo de transmisiones vinculadas. En el análisis final, todas las infecciones vinculadas de la pareja que se diagnosticaron después del inicio del TAR ocurrieron cuando el esquema terapéutico no había suprimido el virus (cuatro de ocho casos en total). No ocurrieron infecciones vinculadas cuando el TAR suprimió de manera estable el virus de la pareja seropositiva. Los resultados ponen de manifiesto que el TAR es sumamente eficaz para evitar la transmisión heterosexual del VIH cuando se alcanza la supresión del virus y se la mantiene.

La evidencia de calidad moderada del ensayo TEMPRANO indicó que iniciar el TAR con cifras de linfocitos CD4 superiores a 500 células/mm³ no se asocia con un mayor riesgo de aparición de eventos adversos de grado 3 o 4 (53). La evidencia de calidad baja de los estudios observacionales mostró un mayor riesgo de aparición de cualquier evento adverso grave de laboratorio y de eventos adversos hepáticos en las personas que iniciaban el TAR con un número de linfocitos CD4 superior a 500 células/mm³, aunque este hecho no se asoció con interrupción del tratamiento (55).

Los datos programáticos de varios países que están ofreciendo un TAR más temprano, ya sea a todas las personas con infección por el VIH o a grupos poblacionales específicos, han mostrado aumentos significativos de la aceptación del TAR y la retención en la atención, un acortamiento del lapso entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el inicio del TAR sea cual fuere la cifra inicial de linfocitos CD4 y un aumento de la mediana de la cifra de células CD4 al comienzo del TAR. La retención en la atención no ha diferido entre las personas que comienzan tratamiento con cifras de linfocitos CD4 superiores a 500 células/mm³ y las personas que lo inician según las normas corrientes de atención (62–64).

Inicio del TAR con carácter prioritario en los adultos con infección por el VIH grave o avanzada o con una cifra de linfocitos CD4 igual o inferior a 350 células/mm³

Los beneficios de iniciar el TAR son mayores en las personas con infección por el VIH sintomática o en quienes presentan cifras inferiores de linfocitos CD4. La fuerza y la calidad de la evidencia para esta recomendación formulada en la guía de la OMS de Tratamiento antirretroviral de la infección

por el VIH en adultos y adolescentes del 2010 (65) no han sufrido cambio alguno. La calidad moderada de la evidencia de dos ensayos clínicos aleatorizados y varios estudios de observación indican que el TAR iniciado cuando las cifras de linfocitos CD4 son iguales o inferiores a 350 células/mm³ disminuye de manera significativa la mortalidad, la progresión de la enfermedad y la incidencia de infecciones oportunistas, sobretodo de tuberculosis y enfermedades no definitorias del sida (66). Además, diversos estudios y datos programáticos indican que el diagnóstico tardío (a menudo definido como una cifra de linfocitos CD4 igual o inferior a 350 células/mm³) y el inicio tardío del tratamiento son muy frecuentes, incluso en los entornos de ingresos altos (67,68).

Relación entre los beneficios y los efectos nocivos

Entre los beneficios de iniciar el TAR más temprano se cuentan menos eventos causados por morbilidad grave asociada con el VIH y por progresión de la enfermedad, mejor aceptación y vinculación inicial a los servicios de atención, mayor recuperación inmunitaria y disminución de la transmisión del VIH. Aunque tienen significación estadística, las diferencias comparativas de resultado en los grupos del estudio con cifras iniciales más altas de linfocitos CD4 (por ejemplo, cifras de CD4 entre 350 y 500 células/mm³, con respecto a cifras superiores a 500 células/mm³) fueron moderadas. Además, no todos los estudios de observación demostraron de manera constante un efecto favorable del inicio del TAR con cifras de linfocitos CD4 iguales o superiores a 500 células/mm³ sobre la mortalidad, la incidencia de episodios inflamatorios ajenos al sida y sobre la persistencia de la replicación del virus, en comparación con el inicio del TAR con cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 500 células/mm³. Otra fuente de inquietud consiste en que por causa de la limitación de recursos, el tratamiento muy temprano pueda dar lugar a que algunas personas que necesitan con urgencia el tratamiento sean desplazadas por otras, en quienes el tratamiento sería benéfico pero no lo necesitan con tanta urgencia. Es preciso vigilar con cuidado el perfil de seguridad del TAR a largo plazo y las repercusiones de un inicio temprano del tratamiento sobre la farmacorresistencia, la toxicidad de los medicamentos, la adhesión terapéutica y la retención en la atención. Se necesitará un seguimiento que permita evaluar los eventuales efectos nocivos y los beneficios del TAR administrado durante toda la vida.

Cada vez se acepta más que en los entornos con carga alta de la infección por el VIH y la tuberculosis, la cobertura del TAR se asocia con una disminución de las notificaciones de casos de tuberculosis y es probable que el efecto sea mayor cuando el TAR se comienza más temprano.

En un estudio de modelización matemática a partir de datos de cohortes nacionales de cuatro países en África subsahariana se concluyó que los logros programáticos y la disminución de la mortalidad aumentaban al eliminar el período previo al TAR, lo cual indica que el hecho de que el tratamiento esté al alcance de todos fortalecerá el proceso asistencial integral (69).

Costo y costo-efectividad

El mismo estudio de simulación matemática indica que al ampliar los criterios de selección del TAR a las personas con cifras de linfocitos CD4 por encima de 500 células/mm³ o sea cual fuere esta cifra y reforzando el vínculo a los servicios de atención de la infección por el VIH se podría disminuir de 6% a 14% la mortalidad por causas relacionadas con el VIH en el próximo decenio (69). En este estudio, la mayor parte de la repercusión se debe a la simplificación programática, por la cual más personas inician el TAR de manera oportuna evitando así desenlaces adversos durante el período previo al TAR, en lugar de la obtención de beneficios terapéuticos directos. El aumento del costo debido a un inicio más temprano del TAR se compensaría en parte al disminuir los costos posteriores (por disminución de las hospitalizaciones y aumento de la productividad) y al evitar que las personas contraigan nuevas infecciones por el VIH. La modelización indica que un cambio de este tipo puede ser costo-efectivo en muchos entornos si las personas que inician el TAR adhieren al tratamiento y permanecen en la

atención. El aumento de los costos será considerable, pero mucho menor que si se incluyen además las intervenciones extrainstitucionales suplementarias que son necesarias para retener a las personas en la atención previa al TAR.

Según las estimaciones del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA), se prevé que la ampliación del TAR a todas las personas seropositivas evitará 21 millones de muertes relacionadas con el sida y 28 millones de nuevas infecciones para el 2030 (70). No obstante, estas ventajas dependen de una gran aceptación de las pruebas diagnósticas, cobertura alta del tratamiento, adhesión terapéutica sostenida y tasas altas de retención en la atención. Las repercusiones en los costos a escala regional y nacional también pueden variar y habría que investigarlas mejor, pues en los países existen diferentes grados de cobertura del tratamiento actual y aspectos locales en materia de costos según el contexto y los recursos.

Equidad y aceptabilidad

La revelación del estado frente a la infección por el VIH es fundamental para acceder al apoyo a la adhesión terapéutica y puede resultar especialmente difícil para las personas que nunca han estado enfermas. Por este motivo, en las presentes directrices se recomienda con carácter prioritario el inicio del TAR en los adultos con infección por el VIH grave o avanzada o con cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 350 células/mm³. Otras inquietudes sobre la utilización de mecanismos obligatorios o coercitivos en los grupos marginados en riesgo de contraer la infección, destacan la importancia de la información adecuada de los pacientes, el consentimiento informado, la capacitación adecuada de los profesionales de salud y los marcos jurídicos fundamentados en los derechos, que faciliten el acceso.

En una consulta mundial a nivel de la comunidad, se examinó la aceptabilidad de un inicio más temprano del TAR con cifras más altas de linfocitos CD4 para las personas con la infección por el VIH, los cuidadores y los prestadores de atención de salud, y se encontró que el inicio más temprano se consideraba aceptable (5). Los participantes subrayaron la necesidad de una adopción conjunta de las decisiones con los prestadores de servicios a fin de lograr que la decisión de iniciar el TAR corresponda en última instancia a la persona que ha contraído la infección por el VIH. La motivación para comenzar y adherirse al tratamiento puede ser más difícil de lograr en las personas que se sienten bien y tienen cifras más altas de linfocitos CD4, que en las personas que están enfermas o lo estuvieron en algún momento. El estigma y la discriminación siguen siendo obstáculos al acceso al tratamiento y a la adhesión. Los elementos fundamentales al promover un compromiso continuo con la atención y la adhesión terapéutica incluyen la garantía de un suministro estable de ARV asequible o sin costo, la existencia de establecimientos de salud de fácil acceso y que ofrezcan confidencialidad, profesionales comprensivos y un apoyo adecuado a la adhesión terapéutica.

Una revisión bibliográfica cualitativa indicó que la aceptabilidad de un tratamiento más temprano es mayor cuando las personas saben que el tratamiento reduce el riesgo de mortalidad. Los prestadores de atención de salud reconocen los beneficios clínicos y preventivos del TAR más temprano y la necesidad de iniciarlo con anterioridad en las personas asintomáticas. En las personas con infección por el VIH, la aceptación también aumenta cuando sufren enfermedades o afecciones que se asocian con un mayor riesgo de transmisión del VIH. Los aspectos citados en las publicaciones científicas respaldan los temas destacados en las consultas comunitarias (71).

Viabilidad

Según los datos de cohortes y de los programas nacionales, el número de personas que necesitan tratamiento podría aumentar hasta un 35% si se inicia el TAR en cualquier cifra de linfocitos CD4, en lugar de hacerlo cuando estas cifras son iguales o inferiores a 500 células/mm³ (70). Las

estimaciones de las simulaciones matemáticas pronostican que este aumento sería inferior, entre 7% y 21% en cinco años, porque no se diagnostica a todas las personas con infección por el VIH y, por consiguiente, sería poco probable que todas inicien la atención y el tratamiento de inmediato. La experiencia de los países también ha revelado que desplazar el umbral para iniciar el TAR a cifras más altas de linfocitos CD4 no genera necesariamente un aumento considerable e inmediato del número de personas que en realidad acceden al tratamiento, a menos que aumente al mismo tiempo la aceptación de las pruebas diagnósticas, se creen vínculos más sólidos con el sistema de atención, se practique un seguimiento adecuado del tratamiento y se ofrezca apoyo sostenido a la adhesión terapéutica. La presentación tardía en busca de tratamiento es todavía frecuente y en la mayoría de los entornos la mediana de la cifra de linfocitos CD4 en el momento de iniciar el TAR es inferior a 350 células/mm³, incluidos los países de ingresos altos (66,67).

Consideraciones relacionadas con la implementación

Con independencia del tipo de epidemia y la carga de enfermedad, se debe dar prioridad a las personas con una infección por el VIH sintomática o con cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 350 células/mm³, quienes presentan un alto riesgo de muerte y en quienes es más probable lograr un beneficio del TAR a corto plazo.

Iniciar el TAR con cifras de linfocitos CD4 por encima de 500 células/mm³ puede conllevar la necesidad de mayores recursos humanos, infraestructura y recursos económicos. Los países difieren en la capacidad de su sistema de salud y presentan diferentes grados de cobertura del TAR y de calidad del programa. Puede ser preciso un método progresivo de aplicación, sobre todo en los entornos con carga alta de la infección por el VIH, cobertura baja del TAR, tasas bajas de aplicación de las pruebas, una escasa atención previa al TAR, recursos humanos insuficientes, capacidad limitada en materia de laboratorio, restricciones presupuestarias u otras prioridades concurrentes de salud. En estos entornos, se debe orientar la aplicación teniendo en cuenta aspectos relacionados con la equidad y asignando la prioridad a las personas que más necesitan el tratamiento (véase la sección 8.2 "Difusión e implementación").

La mayor necesidad de TAR que genera el inicio temprano puede imponer exigencias al sistema de salud en algunos entornos, lo que puede aumentar el riesgo de farmacoresistencia, como en el caso de desabastecimientos de medicamentos, preparación insuficiente de los pacientes y una adhesión terapéutica precaria. Con el propósito de potenciar al máximo la eficacia real del TAR de primera línea a largo plazo y conseguir que las personas reciban el esquema más eficaz, la ampliación de la escala del TAR debe aunarse a medidas encaminadas a supervisar y mejorar la calidad de los servicios a nivel del centro y del programa (véanse las secciones 6.12 "Mejora de la calidad de los servicios relacionados con la infección por el VIH" y 6.13 "Gestión de los sistemas de compra y suministro de productos de salud relacionados con el VIH").

En todos los entornos, se precisará un seguimiento continuo del perfil de toxicidad de los ARV a largo plazo y de las repercusiones del inicio más temprano sobre la farmacoresistencia, la toxicidad y la adhesión. Además, sigue siendo esencial abordar los obstáculos estructurales y sociales al acceso al tratamiento que afrontan los grupos de población clave, como son la penalización, el estigma y la discriminación (72–74).

Lagunas en la investigación

Varios estudios de implementación en curso están evaluando la viabilidad, la aceptabilidad, la eficacia en función de los costos y la repercusión del tratamiento inmediato en todas las personas VIH+, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4, a escala poblacional (estudios SEARCH y MaxART)

(75,76). Los resultados de los principales criterios de valoración no se prevén antes del 2017 o el 2018. Tres grandes ensayos clínicos aleatorizados están examinando el efecto poblacional del inicio temprano del TAR sobre la incidencia y la mortalidad de la infección por el VIH (un estudio sobre la prevención combinada en Botswana, HPTN-071 [PopART] y el ensayo 12249 ANRS TasP), cuyos resultados se esperan después del 2016 (77–79).

Otras prioridades de investigación consisten en evaluar la incidencia de eventos adversos graves a corto plazo y largo plazo que ocurren como consecuencia de una mayor exposición al TAR, los obstáculos y los elementos facilitadores de la adhesión terapéutica y la retención en la atención a largo plazo, la repercusión del inicio temprano del TAR en la cascada de atención y la magnitud del beneficio de prevención, sobre todo en los grupos de población clave y en los adolescentes.

4.3.2 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR en mujeres embarazadas y lactantes?

Antecedentes

Recomendación

NUEVA

El TAR se debe iniciar en todas las mujeres embarazadas y lactantes seropositivas frente al VIH, independientemente del estadio clínico de la OMS y sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4, y es necesario continuarlo durante toda la vida (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Fuente: HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).

Los programas de prevención de la transmisión materno-infantil (PTMI) fueron de las primeras intervenciones de salud pública que utilizaron los fármacos ARV con el fin de disminuir el riesgo contraer la infección por el VIH. En un principio, los esquemas recomendados por la OMS consistían en ciclos cortos o dosis únicas de ARV administrados a la madre y al lactante durante los primeros días de vida. Con la ampliación de escala de los programas nacionales contra el VIH a partir del 2003, las pautas de la OMS dieron un giro importante, al recomendar que se evalúe en las embarazadas seropositivas si cumplen los criterios para recibir el tratamiento y que se ofrezca a las mujeres que los cumplan un TAR combinado durante toda la vida, en beneficio de su propia salud, y a las mujeres que no cumplan los criterios, que se les propongan ciclos cortos de profilaxis con ARV con fines de PTMI. Aunque los criterios de selección han cambiado y los esquemas preferidos de TAR y de profilaxis en la PTMI han evolucionado, esta distinción entre tratamiento y profilaxis se ha convertido en un elemento permanente de los programas de PTMI.

En el 2013, las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH de la OMS (9) recomendaban iniciar el TAR a todas las embarazadas y las mujeres lactantes, sin tener en cuenta los criterios clínicos de selección. Esta recomendación estaba respaldada por la experiencia programática (incluida la de Malawi, que fue pionera en el acceso universal al TAR de todas las embarazadas), según la cual la profilaxis en la PTMI (con diferentes medicamentos en momentos diferentes en el curso del embarazo, el trabajo de parto y el parto, además de la profilaxis de larga duración al lactante mientras dura la lactancia materna) era más difícil de aplicar en la práctica que la administración de TAR a todas las embarazadas (sobre todo cuando el TAR consistía en un comprimido de una combinación de fármacos en dosis fijas administrado una vez al día). No obstante, las directrices de la OMS del 2013 (9) ofrecían aun a los programas la opción, ya sea de continuar el TAR de por vida en todas las mujeres (opción B+) o de interrumpir el TAR después del período de riesgo de transmisión

maternoinfantil, en las mujeres que no reunían los criterios de selección por otras razones (opción B). Se consideraba que la opción B+ ofrecía los mayores beneficios en ambientes con alta prevalencia de infección por el VIH, alta fecundidad y una lactancia materna prolongada, donde el hecho de iniciar el TAR a todas las embarazadas y las mujeres lactantes reduciría la incidencia de infección por el VIH y prevendría la transmisión del virus durante el embarazo actual y los embarazos futuros.

Después de la publicación de las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH por la OMS en el 2013 (9), muchos países adoptaron la opción B+ como el método preferido en los programas de PTMI de los entornos con prevalencia baja y alta. En el informe mundial sobre el progreso de la respuesta contra el sida del 2014-2015 se mostró que en la actualidad la mayoría de los países, incluidos casi todos los 22 países de alta prioridad que forman parte del plan mundial para la eliminación de las nuevas infecciones por el VIH en los niños para el 2015 y para mantener vivas a las madres (80), está realizando pruebas piloto o aplicando a escala nacional el TAR de por vida en todas las embarazadas y las mujeres lactantes con la infección por el VIH. Existe una lista de verificación de la preparación que contiene orientaciones dirigidas a los países que planifican esta transición (anexo 9).

El aumento continuo de la evidencia a favor de un inicio más temprano del TAR en todos los adultos, sumado a la adopción generalizada de la opción B+ y a los nuevos datos programáticos sobre su éxito en la práctica, respaldan una recomendación revisada del 2015 que se aleja de las "opciones" del PTMI y, en cambio, promueve que todas las embarazadas y las mujeres lactantes con la infección por el VIH inicien el TAR y lo continúen durante toda la vida, sin tener en cuenta la cifra de linfocitos CD4 ni el estadio clínico de la enfermedad.

El hecho de suministrar el TAR a todas las embarazadas y las mujeres lactantes VIH+ contribuye a tres finalidades sinérgicas, a saber: 1) mejorar la salud de la madre; 2) prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH; y 3) impedir la transmisión del VIH de la madre a su pareja sexual. Es importante señalar que estas recomendaciones son pertinentes en todos los ámbitos epidémicos, aunque su aplicación dependerá del contexto. Dado que el TAR ofrece ventajas individuales para la salud de todas las personas con infección por el VIH, la recomendación se aplica tanto a las mujeres que practican la lactancia materna como a las que no lo hacen.

Fundamentos y evidencia de apoyo

El grupo de formulación de las directrices clínicas analizó los datos sobre las opciones B y B+ y la repercusión clínica e inmunológica de suspender el TAR en las mujeres después del parto, con el propósito de enriquecer los datos que respaldan las ventajas del TAR en todos los estadios de la infección por el VIH y la recomendación de iniciarlo en todos los adultos seropositivos frente al VIH, cualquiera que sea la cifra de linfocitos CD4.

En una revisión sistemática (81), se buscó comparar las opciones B y B+ en cuanto a los resultados de salud materna. No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados o estudios de observación que compararan directamente los resultados de las opciones B y B+. Sin embargo, 18 estudios comunicaban resultados de la opción B, entre ellos cuatro ensayos clínicos aleatorizados (82–85), tres ensayos con un solo grupo (86–88) y 11 estudios de cohortes (89–99) y, por otra parte, diez estudios de cohortes comunicaban resultados relacionados con la opción B+ (100, 101–108). Todos los estudios que evaluaban la opción B+ indicaban que las mujeres lograban efectos benéficos para su salud en relación con los criterios inmunológicos y clínicos. Ninguno de los estudios incluidos en el examen notificaba el efecto de la opción B+ sobre las tasas de transmisión del VIH a la pareja, pese a que este es un importante beneficio probable en las mujeres que reciben el TAR durante toda la vida.

Dado que la diferencia central entre la opción B y la opción B+ no consiste en el momento de iniciar el TAR sino en el momento de interrumpirlo, en una revisión bibliográfica diferente se evaluó también la repercusión clínica e inmunológica de la interrupción del TAR en las mujeres durante el período

puerperal. Se encontraron cinco estudios de cohortes y un ensayo clínico aleatorizado que evaluaban las modificaciones clínicas e inmunológicas después de la interrupción de los ARV. En la mayoría de estos estudios se aplicaba el umbral histórico (recomendaciones del 2010) de inicio del TAR con una cifra de linfocitos CD4 inferior a 350 células/mm³ y en varios casos las madres estaban recibiendo profilaxis con ARV en lugar de TAR, pero todos los artículos revelaban una disminución gradual de la función inmunitaria después de haber suspendido los ARV. Aplicando un lapso de seis meses después de la interrupción, de 6% a 20% de las mujeres con una cifra inicial de linfocitos CD4 inferior a 500 células/mm³ alcanzaron el umbral de admisibilidad de 350 células/mm³. Una cifra inicial más baja de células CD4 se asociaba también con un riesgo 2,5 veces mayor de aparición de eventos clínicos del estadio 2 o 3 de la OMS (109).

Aparte de la repercusión sobre los resultados clínicos e inmunológicos, la interrupción de los ARV en las mujeres después del parto genera consecuencias programáticas. En un estudio de cohortes de Malawi, la pérdida durante seguimiento después del parto fue mucho más alta en las mujeres con cifras iniciales de linfocitos CD4 superiores a 350 células/mm³ (que no eran aptas para el tratamiento), que en las mujeres con cifras inferiores a 350 células/mm³ (que cumplían con los requisitos e iniciaban el TAR) (110). Los resultados fueron equivalentes en una cohorte sudafricana donde la probabilidad de pérdida durante el seguimiento hasta 6 meses después del parto en las mujeres que no se consideraron aptas para iniciar el TAR fue dos veces mayor que en las mujeres que habían comenzado el tratamiento (111). Un problema importante en la aplicación de la opción B estriba en la dificultad de diferenciar, antes de iniciar el TAR, a las mujeres que reúnen las condiciones del tratamiento de por vida de las mujeres que no las reúnen.

Cada vez aumenta más el conjunto de pruebas científicas sobre las ventajas del TAR de por vida en las embarazadas y las mujeres lactantes, y se añaden a los datos concluyentes de ensayos clínicos aleatorizados (53,60) que indican que todos los adultos con infección por el VIH se benefician con el TAR, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4, sin tener en cuenta el estadio clínico de su enfermedad.

Relación entre los beneficios y los efectos nocivos

La mayoría de los países avanza hacia la adopción del TAR generalizado en todas las mujeres durante el embarazo y la lactancia. Los beneficios consisten en mejores resultados en materia de salud, menores tasas de transmisión maternoinfantil y la posibilidad de disminuir la transmisión horizontal del VIH. Aunque no existen pruebas documentadas de esta reducción de la transmisión horizontal, las tasas de discordancia serológica en las parejas son altas. En un estudio de parejas en cinco países africanos, de 30% a 40% de las mujeres con infección por el VIH formaban parte de relaciones serodiscordantes (112). En una reciente encuesta demográfica de salud en Kenya se notificaron tasas de discordancia superiores a 50% (113). Otra posible ventaja importante del TAR generalizado durante el embarazo y la lactancia materna consiste en que estas mujeres exhiben menor probabilidad de abandonar la atención después de terminado el período de riesgo de transmisión, y se pueden evitar así algunos aspectos clínicos y operativos complejos de los ciclos repetidos de interrupción y reinicio del TAR durante los embarazos sucesivos.

El posible inconveniente de ofrecer el TAR de por vida a todas las embarazadas y las mujeres lactantes con infección por el VIH (en lugar de ofrecerlo solo a las mujeres que “reúnen los criterios”) comprende una eventual toxicidad farmacológica acumulativa y la posibilidad de adhesión precaria con una utilización a largo plazo, que puede dar lugar al surgimiento de la farmacoresistencia. En general, estos riesgos en las embarazadas y las mujeres lactantes son equivalentes a los riesgos de todas las mujeres adultas no embarazadas. El TAR antes de la concepción se puede asociar con riesgos adicionales relacionados con los resultados obstétricos y también con la morbilidad de los recién nacidos. Hasta la fecha, los datos existentes no indican un aumento significativo del riesgo de

anomalías congénitas asociadas con los esquemas de ARV de primera línea que se recomiendan en la actualidad (114). Los aspectos especiales de vigilancia toxicológica que deben tenerse en cuenta en las mujeres durante el embarazo y la lactancia se tratan en la sección 4.6 “Farmacovigilancia de los ARV y sustituciones por toxicidad”.

En general, las ventajas en materia de salud de la administración generalizada del TAR a las mujeres durante el embarazo y la lactancia superan los posibles efectos nocivos, pero la decisión de iniciar el tratamiento sigue siendo una opción personal que se debe adoptar sobre la base del consentimiento informado.

Viabilidad y utilización de los recursos

Del mismo modo que ocurre en todos los grupos poblacionales, los costos asociados con la aplicación generalizada del TAR en las mujeres durante el embarazo y la lactancia exigirán mayores recursos, sobre todo a corto plazo. En un ejercicio de simulación con modelización de los costos, se estimó que el costo total (incluidos los fármacos, los medios de diagnóstico y la prestación de servicios) de mantener a una mujer con la opción B+ es de U\$S 2069 durante cinco años (115). Sin embargo, dado que el hecho de mantener a una mujer sin TAR también genera costos de vigilancia y seguimiento, el costo diferencial de pasar de la opción B a la opción B+ fue relativamente bajo y osciló entre U\$S 92 y U\$S 605, según la cifra inicial de linfocitos CD4 y la situación con respecto a la lactancia materna. Varios análisis sobre la base de modelos han evaluado la eficacia en función de los costos de las estrategias de PTMI del VIH, y en muchos se ha encontrado que las opciones B y B+ ahorran costos o son sumamente costo-efectivas, en comparación con la opción A (AZT para la madre durante el embarazo, dosis única de NVP más AZT y 3TC para la madre en el momento del parto, que se continúa durante una semana después del parto y 6 semanas de profilaxis con NVP en el lactante). Cuando se tienen en cuenta otros resultados además de la transmisión maternoinfantil del VIH, como la salud materna, la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en los embarazos futuros y la prevención de la transmisión horizontal, se ha observado que la opción B+ es sumamente eficaz en función de los costos, comparada con la opción B (116,117).

Equidad y aceptabilidad

Una revisión bibliográfica cualitativa sobre la aceptabilidad de la opción B+ indicó una alta aceptación del TAR de por vida en las embarazadas y las mujeres lactantes, al igual que por parte de los prestadores de atención de salud (71). Las mujeres han planteado inquietudes sobre la toxicidad de los ARV para ellas mismas y sus hijos lactantes, pero en general aprecian los beneficios en materia de salud y la capacidad de proteger del VIH a sus hijos y su pareja (118,119). La revisión destacó también algunas de las dificultades del tratamiento de por vida, como la revelación a las parejas y los empleadores, el estigma, la falta de apoyo, y los costos y el tiempo de ausencia laboral que generan las consultas y las recogidas de la medicación en el consultorio.

La experiencia inicial del programa en Sudáfrica indica que las embarazadas encuentran aceptable el inicio del TAR en el mismo día (iniciar el TAR en el día del diagnóstico de la infección por el VIH), sobre todo porque en este entorno es posible que muchas mujeres ya conozcan su estado, cuenten con muy buenos conocimientos básicos del tratamiento y tengan acceso a los servicios de apoyo (120). En cambio, el inicio del TAR en el mismo día del diagnóstico en Malawi, durante los primeros años del despliegue de la opción B+, se asoció con una tasa alta de pérdida temprana durante el seguimiento, pues muchas mujeres no regresaban a la segunda consulta (1). Para los programas nacionales, es importante lograr un equilibrio entre iniciar sin demora el tratamiento a las embarazadas y lograr que las mujeres cuenten con una preparación adecuada, acepten el TAR de por vida y tengan acceso a los sistemas de apoyo, incluido el respaldo por pares, a fin de fomentar la adhesión al tratamiento.

Aunque el TAR generalizado a todas las personas con infección por el VIH suele ser aceptable, existen inquietudes legítimas sobre el acceso al tratamiento de por vida, la estrecha gama de opciones de tratamiento y la sostenibilidad a largo plazo del TAR. A medida que los países ponen en práctica estas recomendaciones, sigue siendo primordial respetar el derecho de la mujer al consentimiento informado con relación a todos los servicios médicos, incluido el inicio del TAR. Es probable que un enfoque de aplicación del TAR que se fundamente en los derechos y ofrezca a las mujeres la oportunidad de tomar una decisión fundamentada, logre una mayor aceptabilidad y mejores resultados en materia de salud.

Consideraciones relacionadas con la implementación

Muchas de las preocupaciones que surgen con la recomendación de suministrar el TAR de por vida a todas las embarazadas y las mujeres lactantes se relacionan con la implementación. Si bien las pruebas sistemáticas de detección en los entornos de atención prenatal están bien establecidas y siguen siendo recomendadas por la OMS, la meta debería consistir en practicar la prueba a las embarazadas en la primera consulta de atención prenatal, con el fin de potenciar al máximo el beneficio del TAR temprano. Cuando se pone en práctica esta recomendación, los directores de programas deben velar por la calidad y la exactitud de las pruebas de detección del VIH e incluir la repetición de la prueba a todas las mujeres con un resultado positivo antes de iniciar el TAR. Es necesario asesorar a las mujeres con diagnóstico reciente acerca de los beneficios del tratamiento de por vida y la importancia de la adhesión al TAR y el seguimiento periódico. Aunque el TAR se debe iniciar sin demora, es importante permitir que las mujeres tomen una decisión fundamentada. La experiencia de Malawi y otros programas nacionales que fueron los primeros en incorporar la opción B+ indica que se puede realizar una descentralización eficaz de los servicios de suministro del TAR y prestarlos en las consultas de salud maternoinfantil y del niño (véase la sección 6.10.1 "Prestación del TAR en los entornos de atención de la salud maternoinfantil").

La integración de los servicios ofrece beneficios a las madres y a sus hijos, y es viable en los entornos con carga alta de la infección por el VIH. Sin embargo, una integración efectiva dependerá del contexto y los recursos existentes en materia de tiempo del personal y de espacio físico. En un estudio de cohortes retrospectivo en Malawi, 45% de las mujeres entrevistadas refirieron que, aunque habían comenzado el TAR en un consultorio de atención prenatal, poco después del parto las habían remitido a otros servicios de suministro del TAR (106). No existe un modelo uniforme sobre el momento de transferir a las madres que reciben el TAR a un servicio diferente del servicio maternoinfantil, pero un estudio de cohortes (121) en Sudáfrica reveló la importancia de este punto como factor adicional de pérdidas en la cascada de atención. En una revisión retrospectiva de las mujeres referidas a las consultas de TAR durante el período puerperal, hasta un 25% no permanecía en la atención cinco meses después de la remisión (121). El despliegue del TAR a todas las embarazadas debe aunarse a la elaboración de mensajes, a la implementación de medidas de extensión a la comunidad destinadas a destacar los beneficios del TAR, incluso en las personas asintomáticas, y a la importancia de permanecer en el seguimiento incluso después de haber terminado el período de riesgo de transmisión maternoinfantil. Estos mensajes se deben armonizar con los mensajes sobre el inicio temprano del TAR en todas las personas con infección por el VIH.

Aunque el seguimiento del tratamiento mediante la carga viral es importante en todas las personas que reciben el TAR, puede adquirir un interés especial en las embarazadas y las mujeres lactantes, en quienes existe el beneficio agregado de la PTMI. En las presentes directrices se recomienda la profilaxis reforzada con ARV a los lactantes expuestos al VIH que presentan un mayor riesgo de contraer la infección. Una carga viral materna por encima de 1000 copias/ml durante las últimas semanas antes del parto es un factor determinante fiable de mayor riesgo de transmisión. La

determinación de la carga viral durante el embarazo sería un instrumento útil en la toma de decisiones clínicas y, a medida que esta prueba se introduce a escala nacional, será importante acordar prioridad de acceso a las embarazadas y las mujeres lactantes.

Además de los aspectos relacionados con la prestación de servicios, otros elementos importantes que deben considerar los programas nacionales incluyen la necesidad de contar con sistemas fortalecidos de datos que localicen a las mujeres que reciben TAR en los múltiples centros de prestación de atención, un mejor apoyo de laboratorio (incluido el acceso a la determinación de la carga viral) e intervenciones encaminadas a mejorar la adhesión y la retención en la atención (véanse las secciones 6.4 “Vinculación de las pruebas de detección del VIH al registro en la atención”, 6.5 “Retención en la atención” y 6.6 “Adhesión”). Las mujeres que comienzan el TAR de por vida, sobre todo las que tienen hijos pequeños, pueden afrontar dificultades considerables para buscar una atención periódica de la infección por el VIH y mantener la adhesión al esquema de tratamiento. Las iniciativas destinadas a ampliar la escala de tratamiento deben adoptar un enfoque holístico de la vida de las mujeres e invertir al mismo tiempo en el apoyo comunitario destinado a mejorar los conocimientos básicos de las mujeres sobre el tratamiento, la preparación y la capacidad de permanecer en el seguimiento y adherir al tratamiento.

Lagunas en la investigación

Persisten aun importantes lagunas en los conocimientos sobre la mejor manera de poner en práctica el TAR generalizado, y la forma de responder a las dificultades de retención en la atención y el seguimiento de la pareja madre-lactante. La integración del suministro de fármacos ARV en los servicios de atención prenatal y de atención materno-infantil (en contraposición a la remisión a los consultorios de TAR) exige mayor experiencia en materia de aplicación y mejor evaluación. Con el transcurso del tiempo, una proporción cada vez mayor de mujeres con infección por el VIH estará recibiendo el TAR antes de la concepción. Esta situación brinda una oportunidad para comprender la repercusión de este cambio en la epidemia sobre las tasas de transmisión materno-infantil y también sobre otros resultados obstétricos como el parto prematuro y el peso bajo al nacer.

Las adolescentes y las jóvenes VIH+ encuentran dificultades específicas en relación con la prevención de la transmisión del VIH a sus hijos y la atención de sus propias necesidades de salud, que incluyen el acceso deficiente a los servicios de salud reproductiva, la escasa aceptación de la prueba diagnóstica y la baja retención en la atención (122). Es urgente llevar a cabo investigaciones sobre la implementación con el objeto de reconocer los factores que determinan los resultados deficientes en las adolescentes, definir la forma de prestar servicios de salud materno-infantil adaptados a este grupo etario y elaborar estrategias específicas encaminadas a mejorar la retención en la atención.

Aunque el TAR durante el embarazo y la lactancia materna ofrece beneficios evidentes de salud pública con respecto a la salud materna y la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH, se precisan nuevas investigaciones sobre los posibles efectos del TAR (sobre todo el TAR antes de la concepción) en los resultados obstétricos. Además, no se ha elucidado plenamente el posible efecto nocivo a largo plazo de la exposición del feto y el lactante a la medicación materna. La probabilidad de aparición de anomalías congénitas es baja con los ARV de primera línea que se recomiendan en la actualidad, pero se sabe poco acerca de los fármacos más nuevos y los eventuales efectos sobre el crecimiento, el desarrollo y la maduración de los órganos que pueden surgir tras la exposición al TAR absorbido a través de la placenta y la leche materna.

4.3.3 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR en adolescentes (de 10 a 19 años de edad)?

NUEVAS

Recomendaciones

- El TAR se debe iniciar en todos los adolescentes seropositivos frente al VIH, independientemente del estadio clínico de la OMS y sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4 (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).
- Se debe iniciar el TAR con carácter prioritario en todos los adolescentes con infección por el VIH grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS) y en los adolescentes con cifras de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Fuentes:

Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>).

Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

Se calcula que en el 2013 la infección por el VIH afectaba a cerca de 2,1 millones de adolescentes (de 10 a 19 años de edad) en todo el mundo. Se estima que las defunciones relacionadas con el VIH en los adolescentes se han triplicado desde el año 2000 y que el VIH es la segunda causa de muerte en este grupo a escala mundial (123).

La adolescencia se caracteriza por rápidos cambios del desarrollo neurológico, al igual que físicos, emocionales y sociales (124). Aunque no se cuenta con datos mundiales exactos sobre la mortalidad causada por el VIH en este grupo etario, es claro que los adolescentes representan un grupo subatendido por los servicios que se ocupan de la infección por el VIH. Los adolescentes tienen mucho menos acceso al TAR y una cobertura notoriamente inferior a la de los adultos, muestran un riesgo alto de pérdida durante el seguimiento (125–127) y una adhesión deficiente al TAR, y precisan condiciones específicas de atención integral, como el apoyo psicosocial y la atención de la salud sexual y reproductiva (128–130). Asimismo, los adolescentes encuentran importantes obstáculos para acceder a los servicios básicos de salud y de apoyo, debido sobre todo a los obstáculos normativos y jurídicos relacionados con la edad del consentimiento (131).

La probabilidad de presentar enfermedades crónicas y retrasos del desarrollo neurológico, del crecimiento y de la pubertad es mayor en los adolescentes infectados durante el período perinatal que en sus pares emparejados con respecto a la edad. Los adolescentes mayores, que contraen la infección por el VIH por su comportamiento, no presentan las mismas características clínicas, pero afrontan dificultades que pueden ser mayores, como el estigma y la falta de apoyo familiar y comunitario para obtener acceso a la atención.

Las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013 (9) armonizaron los criterios clínicos e inmunológicos de admisibilidad de los adolescentes al TAR con los criterios de los adultos (iniciar el tratamiento en los estadios clínicos 3 o 4 de la OMS o cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 500 células/mm³) con la intención de reforzar la sencillez programática y evitar los retrasos en el inicio del tratamiento durante la evaluación de la admisibilidad.

Fundamentos y evidencia de apoyo

La revisión de la evidencia científica, los datos programáticos, las consideraciones operativas y los valores y las preferencias expresadas por la población joven con infección por el VIH dio lugar a la formulación de una recomendación específica dirigida a los adolescentes en el 2015. Esta recomendación destaca los elementos importantes que se deben considerar en materia de inicio del TAR, provisión de tratamiento y prestación de atención a los adolescentes seropositivos.

La recomendación se basa en las sólidas ventajas operativas y programáticas de alinear los criterios de inicio del TAR en los adultos y los niños, y en los beneficios clínicos revelados por la evidencia de los estudios en adultos (53). Existen algunas limitaciones a la extrapolación de los datos obtenidos en los adultos o los niños y cierto grado de incertidumbre acerca de los posibles beneficios que puede ofrecer el inicio inmediato del TAR sobre los resultados en materia de salud de los adolescentes, habida cuenta de los problemas específicos que pueden surgir al buscar la adhesión a largo plazo y la retención en la atención en este grupo etario.

En una revisión sistemática de los artículos publicados no se encontraron estudios dedicados a investigar las estrategias específicas de inicio del TAR en los adolescentes. Este subgrupo tampoco se incorporó a los estudios que comparaban los resultados clínicos del inicio inmediato y diferido del TAR en los adultos (132, 133). Por este motivo, la calidad general de la evidencia sobre el tratamiento de todos los adolescentes seropositivos frente al VIH se calificó como baja, pues utilizaban datos indirectos provenientes de los adultos.

Con el propósito de evaluar los posibles beneficios de comenzar más temprano el TAR, se llevó a cabo una modelización causal de los datos de África occidental y meridional y de Europa. En el estudio se examinaron 4553 adolescentes con edades de 10 a 15 años (mediana de la edad 12,4 años) infectados durante el período perinatal y que nunca habían recibido TAR, de los cuales el 14% acudió con cifras de linfocitos CD4 superiores a los umbrales de admisión vigentes de 500 células/mm³. En el análisis, la mediana del período de seguimiento fue de 656 días. La mortalidad fue más alta cuando el TAR se inició muy tarde. Sin embargo, después de cuatro años de seguimiento, la diferencia entre iniciar el TAR de inmediato o iniciarlo cuando las cifras de linfocitos CD4 eran iguales o inferiores a 500 células/mm³ no fue significativa. Estas diferencias fueron análogas en los adolescentes que acudieron con cifras de linfocitos CD4 por encima de 500 células/mm³. En términos generales, el estudio no reveló ningún beneficio claro en materia de supervivencia ni de crecimiento con el inicio temprano del tratamiento en este grupo poblacional (134).

La evidencia indirecta muestra que los adolescentes infectados durante el período perinatal, en quienes el inicio del tratamiento se retrasó hasta los 10 años de edad, tienen poca probabilidad de normalizar sus cifras de linfocitos CD4 (135) y tras la aparición de una neumopatía crónica no recuperan plenamente la función respiratoria (136). Esto indica que los adolescentes infectados durante el período perinatal que sobrevivieron la niñez sin tratamiento, posiblemente ganen poco con el inicio inmediato del TAR, en comparación con el inicio del tratamiento en los niños más pequeños.

El riesgo alto de pérdida durante el seguimiento en este grupo etario, sobre todo en los adolescentes de 15 a 19 años (137–141), es un factor importante cuando se comparan los riesgos y los beneficios de un inicio más temprano del TAR. Se sabe además que las tasas de adhesión al tratamiento de los adolescentes son inferiores a las tasas de los adultos y de los niños más pequeños (142). Dos revisiones sistemáticas sobre la adhesión terapéutica y la supresión viral pusieron de manifiesto tasas variables en los adolescentes (143, 144), y en un análisis de cohortes múltiples se observó un fracaso terapéutico en 10% de 1007 niños infectados durante el período perinatal, con un riesgo mayor cuando llevaban más tiempo recibiendo TAR y cuando el tratamiento se había iniciado en la adolescencia (145).

La evidencia indirecta sobre los adolescentes infectados durante el período perinatal se extrajo de estudios de cohortes pediátricas, pero no se encontraron datos que abordaran de manera específica las principales características clínicas de los adolescentes con una infección contraída por el comportamiento con respecto al momento de iniciar el TAR.

Es limitada la evidencia clínica que respalda un inicio más temprano del tratamiento en los adolescentes ya sea con infección perinatal o con infección contraída por el comportamiento. Aunque los fármacos ARV pueden provocar efectos adversos sobre los huesos, el cerebro y otros órganos que se encuentran aún en período de desarrollo, y existen inquietudes sobre el riesgo de farmacoresistencia debida a una adhesión terapéutica deficiente, la experiencia hasta la fecha indica que el hecho de armonizar los criterios de inicio con los adultos contribuirá a simplificar la programación y a ampliar más la cobertura del TAR (146). La uniformización ofrecerá además importantes oportunidades de vincular los adolescentes infectados por el VIH a los servicios de atención de la infección.

Equidad y aceptabilidad

En las consultas comunitarias, los adolescentes, los prestadores de servicios de salud, los padres y los cuidadores destacaron la importancia de procurar que se otorgue prioridad a los adolescentes que más necesitan el tratamiento, además de la dificultad de la adhesión terapéutica (5, 147–149). Los principales problemas reconocidos fueron el olvido de tomar la medicación, la inestabilidad de la vida que no favorece la toma diaria de la medicación, el temor a la revelación y la relativa falta de firmeza al adoptar la decisión del tratamiento. Estos resultados acentúan aún más la importancia de obtener mejores presentaciones que ofrezcan mejor tolerabilidad a fin de favorecer el éxito del tratamiento.

Viabilidad y utilización de los recursos

El inicio más temprano del TAR en los adolescentes puede ser viable en el marco de los sistemas de salud existentes. Debido a un diagnóstico tardío (150), es probable que muchos adolescentes ya cumplan los criterios para recibir tratamiento según los criterios de inicio de la OMS del 2013 y, por consiguiente, el aumento del número total de adolescentes que comenzarían tratamiento sería relativamente pequeño (147). Un incremento del número de pacientes registrados, no obstante, aumentaría las demandas a las cadenas de suministro y el volumen de trabajo de los profesionales. La experiencia de algunos programas nacionales ha indicado que, aunque se puede tratar a todos los adolescentes de 10 a 15 años de edad, la dificultad radica en procurar la disponibilidad de los productos básicos, reforzar los sistemas de laboratorio y capacitar a los prestadores de atención de salud (148).

Una mayor demanda de productos básicos, recursos humanos e infraestructura exige financiamiento adicional. Un análisis de determinación de costos indica que los fármacos ARV pueden ser el principal factor determinante de los costos (151). Los productos básicos de laboratorio pueden constituir el segundo elemento de los costos totales, seguido por los recursos humanos y el cotrimoxazol.

Consideraciones relacionadas con la implementación

Lograr el diagnóstico y el tratamiento oportuno de los adolescentes exigirá la creación de servicios de salud adaptados a los adolescentes (véase la sección 6.11 “Prestación de servicios relacionados con la infección por el VIH a adolescentes”), capacitar a los profesionales y elaborar programas apropiados que insistan con firmeza en el apoyo a la adhesión y la retención en la atención, con medidas como el apoyo entre pares. También se deben abordar los obstáculos específicos que encuentran los adolescentes, como el estigma y la desigualdad en materia de género.

Lagunas en la investigación

Es preciso investigar mejor de qué manera un inicio más temprano del TAR modifica la retención en la atención, la adhesión y el surgimiento de la farmacoresistencia del VIH en los adolescentes con una enfermedad menos avanzada. También es necesario mejorar la calidad del desglose en función de la edad de los datos de cohortes y de vigilancia existentes, a fin de facilitar una mayor comprensión de los problemas y las necesidades propias de los adolescentes.

4.3.4 ¿Cuándo se debe iniciar el TAR en menores de 10 años de edad?

Recomendaciones

El TAR se debe iniciar en todos los niños seropositivos frente al VIH, independientemente del estadio clínico de la OMS y sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4:

- los lactantes diagnosticados durante el primer año de vida (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada);
- **los niños seropositivos frente al VIH de 1 año a menos de 10 años de edad (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).**

NUEVAS

El TAR se debe iniciar con carácter prioritario en todos los niños hasta los 2 años de edad o en los menores de 5 años de edad en un estadio clínico 3 o 4 de la OMS o con cifras de linfocitos CD4 ≤ 750 células/mm³ o un porcentaje de linfocitos CD4 $< 25\%$, y en los niños a partir de los 5 años de edad con infección por el VIH en estadio clínico 3 o 4 de la OMS o cifras de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Fuentes:

Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).

Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

Los lactantes y los niños pequeños con infección por el VIH tienen un riesgo excepcionalmente alto de registrar resultados desfavorables, pues hasta un 52% de los niños nacidos con el VIH fallecen antes de los 2 años si no reciben ninguna intervención (152). Cuando llegan a los 5 años de edad sin tratamiento, el riesgo de mortalidad y de progresión de la enfermedad alcanza tasas equivalentes a las de los adultos jóvenes (153, 154). El mejor acceso al diagnóstico temprano en el lactante aumentó la detección de lactantes con infección por el VIH, pero las tasas de inicio del TAR en estos niños, que deberían todos comenzar el tratamiento, siguen siendo insuficientes. En general, la mayoría de los niños que reúnen los criterios para iniciar el TAR no recibe tratamiento, y la cobertura del TAR en los niños permanece muy por detrás de los adultos: 32% frente a 40% a escala mundial en el 2014 (155).

El diagnóstico de los niños expuestos o con infección por VIH y su retención en la atención plantea dificultades específicas debido a su dependencia de un cuidador. La pérdida durante el seguimiento

ha sido especialmente alta (156) y la retención en la atención difícil, sobre todo en los niños que acuden a la atención de la infección por el VIH pero que no están recibiendo el TAR (157).

Las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013 (9) armonizaron los criterios clínicos e inmunológicos de admisibilidad al TAR en los niños mayores de 5 años y los adultos: es decir, se recomendó el tratamiento con una enfermedad en estadio clínico 3 o 4 de la OMS o cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 500 células/mm³. El TAR se recomendó además en todos los menores de 5 años de edad con infección por el VIH, con independencia del estadio clínico o inmunológico, fundamentado en gran parte en las ventajas operativas. En los niños entre 1 y 5 años de edad se recomendó acordar prioridad a los menores de 2 años de edad con una enfermedad clínica del estadio 3 o 4 de la OMS, porcentaje de linfocitos CD4 inferior a 25% o cifras de linfocitos CD4 inferiores a 750 células/mm³. En los menores de 1 año de edad, se mantuvo la recomendación fuerte de tratar con independencia de las condiciones clínicas e inmunológicas, aunque se reconocieron las dificultades de tratar a los lactantes durante las primeras 2 semanas de vida, debido a que no existen opciones de tratamiento para las cuales se haya definido una posología segura y eficaz, y a la falta de experiencia a escala mundial. El tratamiento se complica aún más por las altas tasas de prematuridad y el peso bajo al nacer en los países de ingresos bajos y medianos.

Los países con carga alta de la infección por el VIH en los niños adoptaron rápidamente los criterios de inicio del tratamiento de la OMS del 2013 (155) y algunos han decidido ampliar la escala del TAR a todos los niños y adolescentes menores de 15 años, con el objeto de simplificar el suministro del tratamiento (158).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Una revisión de los datos científicos, junto con los datos programáticos y las consideraciones operativas, dio lugar a las recomendaciones revisadas en el 2015 de iniciar el TAR en todos los niños con infección por el VIH, que armonizaron la recomendación dirigida a los niños con la recomendación de los adultos y los adolescentes.

En una revisión sistemática (132) realizada en el 2013 y actualizada en el 2015 se encontró solo un ensayo aleatorizado, el estudio PREDICT, que evaluaba la utilidad clínica de un inicio más temprano del TAR en los niños (159). En el ensayo se incluyeron 300 niños (de 1 año a 12 años de edad, mediana de la edad 6,4 años) con un porcentaje de linfocitos CD4 superior a 15% y cuya enfermedad no alcanzaba el estadio C de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), y se asignaron de manera aleatoria para recibir un tratamiento temprano o un tratamiento diferido cuando el porcentaje de linfocitos CD4 llegaba a ser inferior a 15%. No se observó ninguna diferencia entre los grupos con respecto a los resultados de supervivencia sin sida ni del desarrollo neurológico, pero el aumento de estatura fue mayor en el grupo de inicio temprano del TAR (160).

En una modelización causal (161), actualizada también en el 2015 con una serie más amplia de datos prospectivos, se evaluaron los resultados de 7358 niños de 5 años a 10 años de edad (mediana de la edad 7,2 años) que nunca habían recibido TAR, de los cuales 26% (1903) acudieron con cifras de linfocitos CD4 que excedían el umbral vigente de admisibilidad de 500 células/mm³. En este análisis, después de cinco años de seguimiento, el inicio temprano del TAR reveló un beneficio leve pero significativo con respecto a la mortalidad, en comparación con la espera hasta que la cifra de linfocitos CD4 fuese inferior a 500 células/mm³. El análisis de modelización causal también puso de manifiesto una respuesta de crecimiento significativamente mejor en los niños que comenzaban el TAR de inmediato (134).

Otros datos indican que el inicio más temprano del TAR podría atenuar los efectos negativos de la infección por el VIH sobre el crecimiento y el desarrollo puberal y del sistema nervioso (135, 162–167).

El inicio más temprano del TAR también puede favorecer la recuperación inmunitaria. En un estudio de cohortes retrospectivo sobre los efectos del TAR a largo plazo en materia de evolución de los linfocitos CD4 en los niños que reciben TAR según el criterio de inicio de la OMS del 2010, la recuperación de los niños con un mayor grado de inmunodepresión al inicio del estudio no fue suficiente para alcanzar los valores normales (más de 25% de linfocitos CD4) incluso después de cinco años de TAR, en contraste con los niños que comenzaron TAR con cifras más altas de células CD4, cuyo porcentaje de linfocitos CD4 se normalizó en el primer año de estar recibiendo el tratamiento (168). Como lo revela la normalización de los marcadores de la inflamación, es probable que el inicio más temprano del TAR también disminuya la activación inmunitaria crónica inducida por el VIH y, con ello, se pueda limitar la aparición de neumopatía crónica y el mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, para las cuales aún no se cuenta con indicadores clínicos en los niños (169).

La recomendación de comenzar el TAR de inmediato es condicional en los niños con infección por el VIH de 1 año a menos de 10 años de edad, debido a la escasa evidencia que respalde el inicio del TAR sin tener en cuenta la situación clínica e inmunológica en esta población (134). Sin embargo, se prevé que esta estrategia aporte ventajas programáticas considerables, sobre todo en los entornos con acceso limitado a las pruebas inmunológicas, carga alta de morbilidad por el VIH y cobertura baja del TAR en los niños.

Relación entre los beneficios y los efectos nocivos

Además de las consideraciones clínicas, es probable que el inicio más temprano del TAR amplíe la cobertura en este grupo etario. Una evaluación rápida de la aplicación de una política de tratamiento de todos los menores de 15 años en Uganda mostró un aumento de 74% del número de niños con inicio reciente del TAR y una ampliación de 22% a 32% de la cobertura del TAR en los niños del 2013 al 2014 (146). No se detectó ninguna disminución en cuanto a la realización de pruebas ni en la cobertura del TAR en los lactantes, y la proporción de niños que recibían TAR en los establecimientos de salud de nivel más periférico aumentó de 29% a 35%, lo cual indica que la simplificación de los criterios de inicio del tratamiento también podría contribuir de manera eficaz a descentralizar los servicios de suministro del TAR. Además, también se redujo significativamente el lapso entre la admisibilidad y el inicio del TAR, lo cual está en favor de que los criterios más sencillos para indicar el TAR favorecen un inicio más rápido del tratamiento. La experiencia programática indica que la retención en la atención de los niños que reciben el tratamiento es mejor que la permanencia de los niños inscritos en la atención, pero que no reciben el TAR (146). En Uganda, las tasas de retención en la atención fueron comparables en los niños que comenzaron el TAR cuando eran aptos o cuando las cifras de linfocitos CD4 fueron superiores a 500 células/mm³, pero se observó una disminución de la retención a los 6 meses, lo cual destaca la necesidad de velar por que los niños y los cuidadores reciban asesoramiento y apoyo apropiados a fin de lograr la retención en la atención (145).

Entre los posibles efectos nocivos de un inicio más temprano del TAR se cuentan los efectos colaterales a corto plazo que pueden predisponer los niños a una adhesión deficiente al TAR y el consecuente fracaso terapéutico (170, 171), junto con el surgimiento de la farmacoresistencia y la necesidad de utilizar esquemas de segunda y tercera línea, cuyas opciones apropiadas para los niños son todavía limitadas. En el análisis de cohortes múltiples se observó un fracaso terapéutico en 10% de los casos y el riesgo fue mayor cuanto más prolongada era la administración del TAR y cuanto mayor había sido la edad del inicio del TAR (145).

El aumento de las exigencias al sistema de salud, los desabastecimientos de fármacos y la consecuente

interrupción del tratamiento también pueden contribuir a agravar el fracaso terapéutico y la farmacoresistencia del VIH. Los efectos colaterales a largo plazo y las enfermedades crónicas pueden ocasionar una mayor morbilidad y alterar la calidad de vida en la edad adulta. En conjunto, los posibles beneficios clínicos y programáticos de iniciar más temprano el TAR pueden contrarrestar estos eventuales tipos de efectos nocivos.

Equidad y aceptabilidad

Se prevé que ampliar el TAR a todos los niños con infección por el VIH favorecerá la equidad y será bien aceptada. En las consultas comunitarias, la aceptabilidad del tratamiento más temprano de los niños con infección por el VIH, desde la perspectiva de los padres, los cuidadores y los prestadores de atención de salud, dependió de los beneficios percibidos para la salud del niño. Sin embargo, se destacó el apoyo psicosocial a los padres y los cuidadores, sobre todo con respecto a la revelación, como un elemento fundamental para facilitar el inicio del tratamiento y mejorar la adhesión terapéutica (172).

Viabilidad y utilización de los recursos

La puesta en práctica de esta recomendación es muy viable, pues representa un aumento relativamente pequeño de la carga a los sistemas de salud actuales (146). El diagnóstico tardío sigue siendo frecuente (150) y se estima que 80% o más de los niños detectados como seropositivos frente al VIH reunirían ya los requisitos del TAR según las recomendaciones de la OMS del 2013. Sin embargo, un mayor número de niños que reciben TAR también puede acentuar la demanda a los sistemas de la cadena de suministro y aumentar el volumen de trabajo de los profesionales. Será necesario fortalecer el seguimiento de laboratorio, con el fin de vigilar la eficacia del tratamiento y reconocer el fracaso terapéutico en los niños. La experiencia de algunos programas nacionales ha demostrado que es posible tratar a todos los niños con infección por el VIH, pero destaca la importancia de contar con suministros seguros de los productos básicos, una adecuada capacitación de los profesionales de salud y la necesidad de garantizar la sostenibilidad de los recursos (146).

La mayor demanda de productos básicos, recursos humanos y de infraestructuras relacionados con el VIH puede necesitar un aumento del financiamiento. Un análisis de determinación de los costos en Zambia reveló que los fármacos ARV pueden ser el principal factor determinante de los costos, pues representan 81% de los costos totales en los niños de 0 a 14 años de edad. Los productos básicos de laboratorio pueden constituir el segundo elemento de los costos totales, seguido por los recursos humanos y el cotrimoxazol (151).

Consideraciones relacionadas con la implementación

A medida que se amplía la escala del TAR a todos los niños sin tener en cuenta su situación clínica e inmunológica, es importante asignar la prioridad del tratamiento a determinados grupos de niños. Estos grupos son los menores de 2 años, los niños con una enfermedad del estadio 3 o 4 de la OMS, un porcentaje de linfocitos CD4 inferior a 25%, una cifra de linfocitos CD4 igual o inferior a 750 células/mm³ (en los menores de 5 años) y una cifra de linfocitos CD4 igual o inferior a 350 células/mm³ (en los mayores de 5 años). La razón es que estos niños corren un mayor riesgo de muerte y de rápida progresión de la enfermedad.

Las estrategias de aplicación deben aprovechar las oportunidades de suministro del TAR a los niños en los entornos de atención de la salud maternoinfantil y del niño (173).

La ampliación de los servicios de suministro del TAR dirigidos a los niños exigirá estrategias que mejoren la retención en la atención y el apoyo a la adhesión. Un cuidadoso seguimiento clínico sigue siendo fundamental en la evaluación del riesgo de sufrir un fracaso terapéutico, pero la falta de seguimiento de laboratorio no debe constituir una barrera al inicio del tratamiento (174).

Lagunas en la investigación

Se precisan nuevas investigaciones que diluciden en qué forma el inicio más temprano del TAR influye sobre la retención en la atención, la adhesión y la posible farmacoresistencia del VIH en los niños con una enfermedad menos avanzada. También hacen falta modelos óptimos de prestación de servicios que procuren una rápida detección e inicio del TAR en los lactantes y los niños infectados por el VIH, además de estrategias que ofrezcan un conjunto de servicios de atención que disminuya la mortalidad general en la niñez.

4.3.5 Sincronización del TAR en adultos y niños con diagnóstico de tuberculosis

Recomendaciones

- **El TAR se debe comenzar en todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y seropositivos frente al VIH, cualquiera que sea la cifra de linfocitos CD4 (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).^a** 
- El tratamiento antituberculoso se debe iniciar primero, seguido cuanto antes del TAR en las primeras 8 semanas de tratamiento (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).^a
- Los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y seropositivos frente al VIH que presentan una inmunodepresión profunda (por ejemplo, cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm³) deben recibir el TAR en las primeras 2 semanas después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso.^a
- El TAR se debe comenzar cuanto antes en todo niño con tuberculosis activa y en las primeras 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso, cualquiera que sea la cifra de linfocitos CD4 y el estadio clínico (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

^a La apreciación de la calidad de la evidencia para esta recomendación se ascendió a alta en el 2015.

Fuente (niños):

Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

El inicio temprano del TAR en los pacientes con tuberculosis asociada con la infección por el VIH es primordial con el fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad. Desde el 2010, la OMS ha recomendado que se inicie cuanto antes el TAR en todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y seropositivos frente al VIH, cualquiera que sea la cifra de linfocitos CD4, en las primeras 8 semanas del tratamiento antituberculoso. Desde entonces, se han publicado nuevos

resultados de ensayos clínicos aleatorizados. En el 2015 se llevó a cabo una revisión sistemática con el objeto de evaluar de nuevo el momento óptimo de iniciar el TAR en las personas con infección por el VIH y tuberculosis activa a fin de reducir al mínimo la mortalidad, los eventos definitorios del sida y los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento del SIRI.

Fundamentos y evidencia de apoyo

La revisión de la evidencia se centró en los beneficios relativos de un TAR temprano iniciado en las primeras 2 semanas (definido como "inicio más temprano") o en las primeras 8 semanas (definido como "inicio temprano") después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso, en comparación con el TAR iniciado después de 8 semanas (definido como "inicio diferido"). El inicio temprano y el inicio más temprano también se compararon con el TAR diferido, iniciado después de 8 semanas, pero antes de la finalización del tratamiento antituberculoso. Se concedió una atención especial a las personas con inmunodepresión profunda (cifra de linfocitos CD4 inferior a 50 células/mm³).

La evidencia de calidad alta de ocho ensayos clínicos (175–182) mostró que, en las diferentes categorías de cifras de linfocitos CD4, el TAR temprano (iniciado en las primeras 8 semanas del tratamiento antituberculoso) se asocia con una disminución de la mortalidad general, en comparación con el TAR iniciado después de las 8 semanas de haber comenzado tratamiento antituberculoso o después de haberlo completado. En un subanálisis de los pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm³, la reducción de la mortalidad alcanzó significación estadística (175, 178, 183, 184). Asimismo, la evidencia de calidad alta de cuatro ensayos clínicos reveló una disminución de la mortalidad cuando el TAR se comenzó en las primeras 2 semanas del tratamiento antituberculoso, en comparación con un inicio diferido pero durante el tratamiento de la tuberculosis, en todas las categorías de cifras de linfocitos CD4 (175–177, 181). De manera análoga, el TAR más temprano administrado a los pacientes con una cifra de linfocitos CD4 inferior a 50 células/mm³ se asoció con una reducción de la mortalidad (175, 184). Además, en un ensayo clínico se observó una disminución significativa del resultado compuesto de enfermedad definitoria del sida o muerte en este grupo (185).

En general, la revisión sistemática reveló tasas equivalentes de eventos adversos de grado 3 o 4 diferentes del SIRI en los pacientes con un inicio temprano o más temprano del TAR, en todos los niveles de cifras de linfocitos CD4, comparados con el inicio diferido (186). El subanálisis de los pacientes con un recuento de células CD4 inferior a 50 células/mm³ demostró resultados equivalentes cuando se comparó el TAR temprano con el TAR diferido en las primeras 24 semanas después de haber comenzado el tratamiento antituberculoso.

Los datos indicaron una tendencia hacia la disminución de las enfermedades definitorias del sida en todos los estratos de linfocitos CD4, cuando se comparó el TAR temprano y el TAR más temprano con el inicio diferido durante el tratamiento antituberculoso. El subanálisis de los pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm³ reveló resultados análogos con el TAR temprano (175) y el TAR más temprano, en comparación con el TAR diferido, iniciado en las primeras 24 semanas después de haber comenzado el tratamiento de la tuberculosis.

Sin embargo, se encontró una incidencia global más alta de SIRI, con significación estadística, en los pacientes que iniciaron el TAR en las primeras 8 semanas, comparados con el inicio diferido en todos los estratos de cifras de linfocitos CD4 y en el subanálisis de los pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm³. Se realizó un subanálisis separado de la evidencia de calidad alta de cinco ensayos clínicos aleatorizados con el objeto de evaluar la mortalidad relacionada con el SIRI. Aunque se observó un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad asociada con el SIRI con el inicio temprano del TAR, el número de defunciones fue bajo (9 de 335) en comparación con el número global de defunciones (177, 178, 180, 182, 187, 188).

Según estos datos, el TAR se debe comenzar en todos los pacientes seropositivos frente al VIH con diagnóstico de tuberculosis, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4, debido al beneficio global del tratamiento temprano con ARV. No fue posible realizar una comparación directa del efecto de comenzar el TAR en las primeras 2 semanas o iniciarlo después de 2 semanas pero en las primeras 8 semanas de tratamiento antituberculoso. Sin embargo, el inicio del TAR en las primeras 2 semanas es importante en las personas con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm³, pues la mortalidad en este grupo es particularmente alta. La incapacidad de determinar las cifras de linfocitos CD4 no debe constituir un obstáculo al inicio más temprano del TAR.

Los datos de los estudios examinados se referían sobre todo a adultos y adolescentes y no estaban desglosados por la edad, de manera que no fue posible medir el efecto del TAR temprano en los niños con tuberculosis asociada con la infección por el VIH. Sin embargo, los datos de un estudio de observación en Sudáfrica revelaron una mortalidad más alta y una menor respuesta virológica en los niños con tuberculosis coinfectados por el VIH cuando el TAR se inició después de 8 semanas de haber comenzado el tratamiento antituberculoso, en especial en los niños con inmunodepresión grave (189). Por consiguiente, en las presentes directrices se mantiene la recomendación fuerte vigente, formulada en el 2010 a partir de una evidencia de calidad baja.

Es preciso tener cuidado en las personas VIH+ con meningitis tuberculosa, pues el inicio inmediato del TAR se asocia de manera significativa con una mayor frecuencia de eventos adversos graves, en comparación con un inicio del TAR 2 meses después de haber comenzado el tratamiento antituberculoso (190).

Viabilidad y utilización de los recursos

De los pacientes seropositivos frente al VIH con diagnóstico de tuberculosis detectados en todo el mundo en el 2013, el 70% recibió el TAR durante el tratamiento antituberculoso, lo cual pone de manifiesto la viabilidad general de la intervención (191). Los datos corrientes sobre el momento de iniciar el TAR no se notifican en todo el mundo. Sin embargo, algunos países recopilan datos mediante encuestas especiales. Por ejemplo, los resultados de una encuesta emprendida en 22 centros de suministro del TAR seleccionados de manera aleatoria en todo el territorio de la India revelaron la viabilidad del TAR temprano en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis, pues 70% de los pacientes recibieron el TAR en los primeros 30 días y 88% en los primeros 2 meses (Rewari, OMS India, datos inéditos de junio del 2015). No se prevé una diferencia importante en materia de utilización de recursos cuando se compara el inicio temprano y el inicio diferido del TAR en los pacientes con tuberculosis, pues cabe esperar que todos los pacientes comiencen el TAR en unos pocos meses. Sin embargo, la mayor incidencia de SIRI asociada con el inicio temprano del TAR puede exigir recursos adicionales, destinados a diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Consideraciones relacionadas con la implementación

Es necesario practicar un seguimiento estrecho de los pacientes con el fin de evaluar la aparición de efectos colaterales causados por el tratamiento simultáneo y por el SIRI asociado con la tuberculosis, que es frecuente en los pacientes con tuberculosis que comienzan el TAR pero suele remitir espontáneamente. Los interesados directos y los prestadores de servicios de salud deben crear mecanismos que procuren que las personas con infección por el VIH reciban el tratamiento antituberculoso al mismo tiempo que el TAR, haciendo hincapié en una atención integrada y centrada en el paciente y de preferencia en el mismo establecimiento (véase la sección 6.10.2 "Prestación del TAR en los entornos de tratamiento de la tuberculosis y prestación del tratamiento antituberculoso en los entornos de atención de la infección por el VIH").

Lagunas en la investigación

Las lagunas en la investigación incluyen los aspectos que abordan el momento óptimo de iniciar el TAR en los niños con infección por el VIH que reciben tratamiento antituberculoso y en los pacientes con tuberculosis farmacorresistente. Existe además la necesidad de estudios que comparen el efecto de comenzar el TAR durante las primeras 2 semanas y de la segunda hasta la octava semana del tratamiento antituberculoso. Asimismo, se precisan nuevas investigaciones sobre el momento óptimo de iniciar el TAR en adultos y niños con meningitis tuberculosa.

4.3.6 Diagnóstico y tratamiento de la infección reciente por el VIH

La infección reciente por el VIH se define como el período hasta 6 meses después haber contraído el VIH, durante el cual los anticuerpos específicos contra el virus alcanzan una concentración que pueden detectar las pruebas serológicas (seroconversión) y cuando se suele llegar a un nivel estacionario de la carga viral (punto de estabilización) y se establecen los reservorios de virus (192–194). Durante las primeras semanas de esta fase, las personas recién infectadas por el VIH pueden (pero no siempre) presentar un síndrome clínico agudo causado por un incremento inicial y súbito de la carga viral, que se caracteriza por la presencia de algunos signos y síntomas clínicos como fiebre, mialgias, faringitis y exantema que suelen desaparecer espontáneamente en 2 a 4 semanas (195). Durante esta fase inicial de la infección por el VIH, también comienza la alteración del sistema inmunitario y la persona, que con frecuencia no conoce su estado seropositivo, atraviesa el período más contagioso para los demás (196–198).

Con la disponibilidad cada vez mayor de pruebas diagnósticas más exactas, farmacoterapias más eficaces y una mejor comprensión de la dinámica de la transmisión del VIH y de los reservorios de virus, se considera que el diagnóstico temprano tras la infección reciente por el VIH representa una oportunidad de tratamiento e intervenciones preventivas, que pueden tener una importante repercusión de salud pública (11).

Algunos estudios clínicos han mostrado que el inicio del TAR durante una infección reciente por el VIH puede disminuir el tamaño del reservorio de virus latentes y retrasar el rebote de la carga viral después de interrumpir el TAR (199–203). Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento de las personas con infección muy temprana por el VIH constituyen aspectos fundamentales de la investigación sobre la curación de la infección por el VIH, pues es muy probable que estas personas alberguen reservorios más pequeños, presenten una replicación viral disminuida y menor diversidad genética, una función conservada de los linfocitos T y las células B, y mayor potencial de restauración inmunitaria. Además, en esta fase las personas carecen de respuestas inflamatorias extensas y de la concomitancia prolongada de otras enfermedades que se asocian con las infecciones crónicas y no han estado expuestos a los ARV o su exposición ha sido limitada (11). Varios ensayos clínicos en curso abordan este tema (204–208).

La transmisión del virus se puede amplificar de manera considerable durante la infección reciente (209,210), dado que las cepas del VIH fundadoras que causan la infección temprana son muy contagiosas (211) y la carga viral es excepcionalmente alta (212). Por consiguiente, el diagnóstico y el tratamiento de las personas con infección reciente por el VIH pueden representar una intervención de salud pública de gran importancia. Sin embargo, la proporción de eventos de transmisión atribuibles a una infección reciente es difícil de estudiar y calcular, debido a la dificultad del

diagnóstico. Las consecuencias de la transmisión del VIH durante las fases iniciales de la infección se han simulado en modelos matemáticos en diversos entornos y diferentes grupos poblacionales, pero los estudios ofrecen resultados muy divergentes, que indican que una proporción entre 2% y 89% de la transmisión del VIH ocurre durante esta etapa de la infección (209,213–222). Esta gran variabilidad entre los estudios se puede explicar por la variación de diversos factores fundamentales como la duración de la infección, los comportamientos, la utilización de métodos de barrera, la agrupación en conglomerados y la fase de la epidemia, los cuales modifican la proporción de las transmisiones que pueden tener lugar durante la infección temprana por el VIH en diferentes entornos, pero que es necesario comprender mejor.

La detección de las personas con infección reciente por el VIH se hace más complejo por la fugacidad de esta fase, la inespecificidad de los síntomas propios de la infección aguda y la ausencia inicial de anticuerpos contra el virus. Dado que las pruebas diagnósticas convencionales y las pruebas inmediatas en el lugar de atención no detectan con exactitud la fase más temprana de la infección, su diagnóstico depende de la detección directa del virus, la cual es difícil, costosa y no está ampliamente disponible. Ha resultado sumamente difícil detectar a las personas con infección reciente, ya sea en las cohortes longitudinales de personas con gran riesgo de contraer el virus o mediante un tamizaje transversal, por lo que con frecuencia se pasa por alto la oportunidad del diagnóstico durante esta fase (223). Existen además importantes obstáculos económicos, técnicos y logísticos que se relacionan con el diagnóstico, la vinculación a la atención y el tratamiento (224,225).

Habida cuenta de las oportunidades y las dificultades, la OMS todavía no ha establecido una estrategia de diagnóstico ni una recomendación específica sobre la detección o el tratamiento de las personas durante esta fase de la infección. Sin embargo, se han reconocido importantes dominios de investigación que contribuirán a orientar la vigilancia, el diagnóstico y la atención de la infección reciente por el VIH, sobre todo en los países de ingresos bajos y medianos. Los futuros progresos técnicos y los nuevos conocimientos sobre la patogénesis de las fases iniciales de la infección por el VIH son fundamentales para lograr una detección más eficaz de las personas con infección reciente, mejorar los resultados del tratamiento y evitar la transmisión del VIH.

4.4 ¿Con cuál esquema de TAR se debe comenzar? TAR de primera línea

Cuadro 4.1. Esquemas de TAR de primera línea para adultos, mujeres durante el embarazo o la lactancia, adolescentes y niños

| TAR de primera línea | Esquemas de primera línea preferidos | Esquemas de primera línea alternativos ^{a,b} |
|--|--------------------------------------|---|
| Adultos | TDF + 3TC (o FTC) + EFV | AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF + 3TC (o FTC) + DTG ^c TDF + 3TC (o FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,d,e} TDF + 3TC (o FTC) + NVP |
| Mujeres durante el embarazo o la lactancia | TDF + 3TC (o FTC) + EFV | AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF + 3TC (o FTC) + NVP |
| Adolescentes | TDF + 3TC (o FTC) + EFV | AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF (o ABC) + 3TC (o FTC) + DTG ^{c,d} TDF (o ABC) + 3TC (o FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,d,e} TDF (o ABC) + 3TC (o FTC) + NVP |
| Niños de 3 años a menos de 10 años de edad | ABC + 3TC + EFV | ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF + 3TC (o FTC) + EFV (o NVP) |
| Menores de 3 años de edad | ABC (o AZT) + 3TC + LPV/r | ABC (o AZT) + 3TC + NVP |

^a En los adultos y los adolescentes se debe abandonar la utilización de d4T como una opción en el tratamiento de primera línea.

^b En circunstancias especiales se pueden utilizar el ABC o los IP potenciados (ATV/r, DRV/r, LPV/r).

^c Todavía no se cuenta con datos sobre la seguridad y la eficacia de la utilización del DTG y el EFV400 en las embarazadas, las personas coinfectadas por el VIH y la tuberculosis, y los adolescentes menores de 12 años de edad.

^d Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada.

^e EFV en la dosis más baja (400 mg/día).

3TC lamivudina, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudina, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabina, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r ritonavir, TDF tenofovir.

4.4.1 TAR de primera línea para adultos

Recomendaciones

- El TAR de primera línea para adultos^a debe consistir en dos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) más un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT) o un inhibidor de la integrasa (II).
- Como opción preferida para iniciar el TAR se recomienda TDF + 3TC (o FTC) + EFV en una combinación de fármacos de dosis fijas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- En caso de que la combinación TDF + 3TC (o FTC) + EFV esté contraindicada o no esté disponible, se recomienda una de las siguientes opciones alternativas:
 - AZT + 3TC + EFV
 - AZT + 3TC + NVP
 - TDF + 3TC (o FTC) + NVP
 (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

- **TDF + 3TC (o FTC) + DTG o TDF + 3TC (o FTC) + EFV 400 mg/día se pueden utilizar como opciones alternativas para iniciar el TAR (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).** NUEVAS
- Los países deben abandonar la utilización de d4T en los esquemas de primera línea debido a su reconocida toxicidad metabólica (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

^a Los adultos incluyen las embarazadas y las mujeres lactantes, para quienes se presenta una directriz complementaria en el recuadro 4.3.

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Cuadro 4.2. TAR de primera línea para adultos (véase la posología en el anexo 11)

| | |
|--|---|
| Esquema preferido | TDF + 3TC (o FTC) + EFV |
| Esquemas alternativos | AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF + 3TC (o FTC) + DTG ^a TDF + 3TC (o FTC) + EFV ₄₀₀ ^b TDF + 3TC (o FTC) + NVP |
| Circunstancias especiales^{c,d} | Esquemas que contienen ABC e IP potenciados. |

^a Los datos de seguridad y eficacia del DTG en las mujeres durante el embarazo y la lactancia y en caso de coinfección por tuberculosis están todavía pendientes.

^b Los datos de eficacia del EFV en una dosis más baja de 400 mg/día en el caso de las mujeres durante el embarazo y la lactancia y la coinfección por tuberculosis están todavía pendientes.

^c Las circunstancias especiales pueden consistir en situaciones en las cuales los esquemas preferidos o alternativos pueden no estar al alcance o ser inapropiados debido a efectos tóxicos notables, interacciones farmacológicas previstas, problemas de gestión de la compra y el suministro de medicamentos o por otras razones.

^d Se debe abandonar la utilización de la estavudina (d4T) como una opción en el tratamiento de primera línea.

3TC lamivudina, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudina, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabina, IP inhibidor de la proteasa, NVP nevirapina, TDF tenofovir.

Antecedentes

La OMS promueve un enfoque de salud pública del TAR que incluye esquemas ARV menos tóxicos, más cómodos y simplificados, con un número limitado de opciones de primera línea preferidas, que se pueden utilizar en una variedad de grupos poblacionales. Otras condiciones consisten en que deben ser farmacológicamente compatibles con los tratamientos recomendados para las coinfecciones y las enfermedades concomitantes que suelen afectar a las personas con infección por el VIH (226–232).

Las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013 (9) recomendaban: tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) (o emtricitabina [FTC]) + efavirenz (EFV) como el esquema de primera línea preferido para iniciar el tratamiento en los adultos que nunca han recibido TAR, de preferencia en una combinación de fármacos en dosis fijas (CFDF). Este enfoque ofrece beneficios clínicos, operativos y programáticos en comparación con otras opciones que contienen INNRT e IP (9,233). Las directrices del 2013 destacaban también la importancia de abandonar el uso de la estavudina (d4T) en los esquemas de primera línea, debido a sus reconocidos efectos tóxicos mitocondriales a largo plazo (234–238).

Cerca de 70% de todas las personas que recibían TAR de primera línea estaban utilizando esta combinación preferida a fines del 2014, pero solo en 60% de los casos consistía en una CFDF. La eliminación progresiva a escala mundial de d4T como una opción preferida en el TAR de primera línea ha sido notable, pues en la actualidad menos de 5% de las personas infectadas por el VIH que reciben TAR están utilizando este fármaco (239).

Un gran cúmulo de evidencia clínica y programática que representa cerca de 15 millones de personas-años de experiencia respalda el empleo de EFV 600 mg en una diversidad de entornos cuando se combina con TDF y 3TC (o FTC) (240–242). Estos datos ofrecen un grado de certeza que no existe con las alternativas actualmente disponibles, incluida la eficacia real de esta posología en los pacientes que reciben simultáneamente un tratamiento antituberculoso con rifampicina y la eficacia de este esquema durante el embarazo. Sin embargo, varios estudios de observación indican que hasta cerca de la mitad de las personas que reciben EFV puede presentar efectos colaterales del sistema nervioso central (SNC) como mareos, trastornos del sueño, sueños anormales y depresión. Puede existir una superposición importante de estos efectos colaterales con otras manifestaciones neuropsiquiátricas causadas por el VIH, lo cual dificulta la determinación de la causa real y de la frecuencia de estos eventos en los pacientes que reciben EFV (243). Un análisis reciente de los datos de un ensayo clínico encontró una duplicación del riesgo de suicidio cuando el tratamiento inicial consistía en un esquema que contenía EFV, comparado con los esquemas sin EFV (244). Sin embargo, ninguna asociación evidente se encontró en otros estudios (245–247).

Nuevos progresos en materia de fármacos y formas farmacéuticas de los ARV incluyen la introducción de nuevas clases de fármacos y los estudios de disminución de las posologías de algunos de los principales ARV de primera línea que revelan un menor riesgo de efectos tóxicos con una eficacia terapéutica equivalente o mayor, en comparación con las opciones corrientes del tratamiento actual. Estos avances podrían ampliar los beneficios y la durabilidad de los tratamientos contra el VIH (248–254).

Fundamentos y evidencia de apoyo

TDF + 3TC (o FTC) + EFV como el TAR de primera línea preferido

Las revisiones sistemáticas realizadas con el propósito de definir el TAR de primera línea preferido en las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013 (9) encontraron una evidencia de calidad moderada que indicaba que la administración una vez al día de la combinación TDF + 3TC (o FTC) + EFV se asocia con menor frecuencia de eventos adversos graves y procura una mejor respuesta virológica y terapéutica, en comparación con otros esquemas administrados una vez o dos veces diarias que comportan INNRT o IP (255). Además, la combinación TDF + 3TC (o FTC) + EFV ofrece la oportunidad de armonizar los esquemas en diferentes grupos poblacionales, pues TDF + FTC o TDF + 3TC es el INNRT básico preferido en las personas coinfectadas por el VIH y el VHB, y se puede utilizar en las personas coinfectadas por la tuberculosis y en las embarazadas. El EFV es también el INNRT preferido en las personas con infección por el VIH y tuberculosis, habida cuenta de su compatibilidad farmacológica con los medicamentos antituberculosos y en las personas coinfectadas por el VIH y el VHB, debido a un menor riesgo de toxicidad hepática. Un metanálisis publicado y un análisis más actualizado que comparaban la utilización del EFV y otros ARV durante el primer trimestre del embarazo no revelaron ningún aumento del riesgo de aparición de anomalías congénitas, con lo cual se confirma la conveniencia de administrar el EFV a las embarazadas (114,256,257).

En el 2015, se llevó a cabo una revisión sistemática de la toxicidad comparativa de los esquemas que contienen EFV y su repercusión sobre los eventos adversos del SNC. Según la revisión, 90% de

los pacientes seguían recibiendo los esquemas basados en EFV (con una mediana de seguimiento de 78 semanas). Aunque el riesgo relativo de abandono debido a los acontecimientos adversos fue mayor cuando se comparó con otras opciones de primera línea (TDF, abacavir [ABC], dolutegravir [DTG], raltegravir [RAL], rilpivirina [RIL], la diferencia absoluta fue baja (<5%). En este análisis comparativo no se observó ninguna diferencia en cuanto a los eventos adversos graves (247).

Otros datos recientes sobre la toxicidad del TDF y el EFV durante el embarazo son también tranquilizadores y confirman los estudios analizados durante la elaboración de las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS en el 2013 (257,258). No hubo indicios de un mayor riesgo de aparición de anomalías congénitas con TDF o EFV, en comparación con otros ARV (259,260). El riesgo de aparición de un defecto del tubo neural asociado con el EFV sigue siendo bajo y es equivalente al riesgo de la población general en los Estados Unidos (259,261). (Se puede consultar información complementaria sobre la toxicidad del TDF y el EFV en la sección 4.6 "Farmacovigilancia de los ARV y sustituciones por toxicidad".)

La disponibilidad de este esquema en forma de CFDF genérica y la disminución considerable de su precio en los últimos años respalda también la persistencia de TDF + 3TC (o FTC) + EFV como la opción preferida para iniciar el TAR.

DTG y EFV 400 mg/día como nuevas alternativas en los esquemas de primera línea

En el 2015 se realizó una revisión sistemática y un metanálisis en red, con el propósito de evaluar la evidencia comparativa directa e indirecta de la eficacia y la seguridad de los II, el DTG, el RAL y elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI) además del EFV en la dosis más baja de 400 mg/día en los adultos seropositivos frente al VIH (262). Se incluyeron en la revisión 76 ensayos clínicos que contaron con 35 270 pacientes aleatorizados en 171 grupos de tratamiento. La evidencia comparativa directa se obtuvo a partir de siete ensayos clínicos aleatorizados (263–269). El análisis ofreció evidencia de calidad moderada de que dos INRT + II constituía en general un esquema más eficaz (que procuraba una mayor supresión del virus, tasas más altas de recuperación de los linfocitos CD4 y un menor riesgo de interrupción del tratamiento) que dos INRT + EFV en la dosis corriente de 600 mg/día en los adultos que nunca habían recibido TAR y que el DTG tiene un efecto comparable al efecto del RAL pero mejor que el efecto de EVG + COBI en cuanto a la supresión viral y la interrupción del tratamiento. Se observó una tendencia hacia una mayor supresión viral con el DTG comparado con el EFV en la dosis más baja de 400 mg/día, pero no alcanzó significación estadística.

En la misma revisión sistemática, se encontró una evidencia de calidad moderada en favor de que el EFV 400 mg/día era equivalente al EFV 600 mg/día con respecto a la supresión viral, pero era superior en cuanto a la recuperación de las cifras de linfocitos CD4 y ofrecía un efecto protector de la interrupción del tratamiento por eventos adversos. Además, todos los esquemas de tratamiento fueron equivalentes con respecto a la mortalidad o las enfermedades definitivas del sida (evidencia de calidad baja) y la aparición de acontecimientos adversos graves, con excepción de la nevirapina (NVP) (evidencia de calidad moderada).

El DTG aporta además otras ventajas clínicas y programáticas comparado con el EFV 600 mg, que incluyen una menor posibilidad de interacciones farmacológicas, una mediana más corta del lapso hasta la supresión viral y una mayor barrera genética a la resistencia, comparado con el EFV y otros ARV. La prolongada semivida, el bajo costo y la dosis baja significan que es factible incluir este fármaco en una pequeña CFDF administrada una vez al día (270). Se ha documentado la actividad in vitro y clínica del DTG contra la infección por el VIH-2, que es naturalmente resistente al EFV (271,272). Cuando se compara con la dosis corriente de EFV, el EFV 400 mg/día se asocia también con menos efectos tóxicos, bajo costo y comprimidos de menor tamaño.

No se ha definido la seguridad y la eficacia del DTG y el EFV 400 mg/día durante el embarazo y en los pacientes coinfectados por el VIH y la tuberculosis que reciben rifampicina. Los estudios farmacocinéticos revelan que el tratamiento basado en la rifampicina provoca disminuciones a corto plazo de la concentración de EFV en la dosis corriente de 600 mg/día durante las primeras 2 semanas de tratamiento, pero se han observado aumentos constantes de la concentración de EFV en diversos estudios farmacocinéticos después del tratamiento a más largo plazo junto con combinaciones basadas en rifampicina (273). Sin embargo, no es claro si se alcanzará la misma eficacia constante con la dosis más baja de 400 mg de EFV. Asimismo, se sabe que la rifampicina disminuye de manera significativa las concentraciones plasmáticas de DTG y puede ser necesario aumentar la pauta posológica a dos veces al día, pero los estudios son muy escasos y la experiencia clínica limitada con esta combinación, sobre todo en los pacientes coinfectados con tuberculosis (274).

Dos estudios recientes indicaron que durante el embarazo se pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de EFV (275,276), pero una revisión reciente de seis estudios concluyó que existía un efecto limitado sobre la farmacocinética del EFV en la dosis corriente de 600 mg una vez al día durante el tercer trimestre del embarazo (277). Las tasas de transmisión vertical del VIH en estos estudios fueron bajas. No existen datos publicados de seguridad o eficacia sobre los resultados del tratamiento con DTG durante el embarazo y la lactancia materna. Además, los aportes complementarios de calcio o hierro utilizados con frecuencia durante el embarazo podrían disminuir considerablemente las concentraciones de DTG (278). En este momento se planifican o están en curso estudios farmacocinéticos del EFV 400 mg/día y el DTG durante el embarazo y cuando se administran de manera simultánea con los medicamentos antituberculosos (279,280).

Se prevé que las formulaciones únicas y las CFDF que contienen estas dos nuevas opciones estarán a disposición en el 2017 y el 2018 respectivamente, y se pronostican buenas perspectivas de una disminución de los precios, como resultado de la competencia de los medicamentos genéricos en el futuro (281,282).

Los posibles beneficios programáticos y clínicos del DTG y el EFV 400 mg/día en la mayoría de los pacientes justifican que se incluyan como nuevas opciones alternativas en el TAR de primera línea. Sin embargo, se precisan nuevas investigaciones que definan su idoneidad durante el embarazo y el tratamiento antituberculoso simultáneo con rifampicina.

Otros esquemas alternativos de ARV de primera línea

Dado que es poco probable contar con presentaciones independientes y CFDF que contengan DTG y EFV 400 mg/día en los próximos años, se conservan los esquemas alternativos recomendados en el 2013 que comportan la zidovudina (AZT) y la NVP. Cuando no se puede administrar TDF + 3TC (o FTC) + EFV, se pueden utilizar otras pautas que contienen INNRT una o dos veces al día (AZT + 3TC + EFV, AZT + 3TC + NVP y TDF + 3TC [o FTC] + NVP) como esquemas de primera línea alternativos en las personas que nunca han recibido TAR, pero exhiben posibles desventajas clínicas y programáticas cuando se comparan con la opción preferida y los nuevos esquemas alternativos que contienen DTG y EFV 400 mg/día. En circunstancias especiales el ABC y los IP potenciados son aceptables como posibles opciones de reserva, pero no se recomiendan como alternativas preferidas; se deben utilizar solo cuando no se cuenta con otras opciones.

Persisten inquietudes sobre un mayor riesgo de aparición de eventos adversos graves con la NVP, comparada con el EFV y otros ARV, sobre todo en los pacientes que nunca han recibido TAR y presentan altas cifras iniciales de linfocitos CD4 (283–286). Una revisión sistemática realizada durante la elaboración de las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH de la OMS en el 2013 reveló que, en comparación con las personas tratadas con EFV, las que reciben NVP tienen una probabilidad dos veces mayor de interrumpir el tratamiento debido a los eventos adversos (256). La revisión de las nuevas opciones de TAR de primera línea realizada en

el 2015 confirmó este resultado, con evidencia de calidad moderada según la cual todas las pautas de tratamiento investigadas eran equivalentes con respecto a la aparición de acontecimientos adversos graves, con excepción de la NVP (262). Algunos estudios revelaron un mayor riesgo de reacciones hepáticas y cutáneas graves al utilizar la NVP, sobre todo en las embarazadas (287–290). Sin embargo, otros estudios, incluida una revisión sistemática sobre el riesgo de efectos tóxicos causados por la NVP en las embarazadas, indican que la frecuencia de eventos adversos es mayor, pero no supera la toxicidad que se observa en la población general adulta con infección por el VIH (291–294). Por consiguiente, el conjunto actual de pruebas científicas confirma un mayor riesgo de eventos adversos asociados con la utilización de la NVP. La NVP se debe administrar con cautela como una alternativa en las personas con altas cifras iniciales de linfocitos CD4, incluidas las embarazadas y las mujeres que podrían estarlo. Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de utilizar otros fármacos alternativos que ofrezcan mejores perfiles globales de toxicidad. Se necesitan aún más estudios sobre este aspecto. (Se puede consultar más información sobre los efectos tóxicos de la NVP en la sección 4.6.5 “Farmacovigilancia de otros ARV en adultos, adolescentes y niños”.)

La OMS recomienda abandonar la utilización de esquemas que contengan d4T (295). En los entornos donde aún se administran esquemas con d4T al iniciar el TAR, se deben introducir o acelerar los planes encaminados a eliminarla gradualmente, con miras a reemplazarla por esquemas de primera línea basados en TDF (296).

Lagunas en la investigación

Se precisan nuevas investigaciones que determinen la seguridad del DTG y la eficacia del EFV 400 mg/día en las personas coinfectadas por el VIH y la tuberculosis y en las mujeres durante el embarazo y la lactancia. El EFV exhibe una notable variabilidad farmacocinética interindividual de origen genético, que puede dificultar la realización de análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos exactos. Es necesario llevar a cabo esta modelización en grupos poblacionales africanos y no africanos, y en las personas que no tienen el genotipo CYP2B6.

Recuadro 4.3. TAR en las mujeres durante el embarazo y la lactancia, y estrategias de PTMI

Las presentes directrices aportan recomendaciones sobre el tratamiento a todas las personas sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4 y en cualquier estadio de la enfermedad, armonizadas a todos los grupos poblacionales, incluidas las mujeres durante el embarazo y la lactancia. El esquema de primera línea preferido también se armoniza en todas las mujeres adultas y adolescentes, ya sea durante el embarazo o no, pero existen algunas diferencias importantes en cuanto a los esquemas alternativos de TAR de primera línea. Aunque no haya ningún dato indicativo de toxicidad fetal con alguno de los II, incluido el DTG, este fármaco no se ha estudiado suficientemente en las embarazadas para poder recomendarlo como una alternativa en este grupo poblacional, a menos que los beneficios percibidos superen los posibles riesgos. Además, no se ha estudiado la eficacia del EFV en dosis bajas durante el embarazo. En consecuencia, el TAR de primera línea alternativo en las mujeres durante el embarazo y la lactancia incluye solo NVP en lugar de EFV y AZT en lugar de TDF. En las embarazadas que reciben TAR de segunda línea, las opciones son las mismas que en las mujeres adultas que no están embarazadas y comportan IP potenciados como lopinavir/ritonavir (LPV/r) y atazanavir (ATV)/r, pero es digno de mención que un subanálisis de mujeres que recibían LPV/r en el ensayo clínico PROMISE (297) señala que existe una asociación entre la utilización de IP potenciados y la prematuridad (véase la sección 4.6.6 “Consideraciones especiales de farmacovigilancia durante el embarazo y la lactancia materna”).

El TAR generalizado es un elemento importante de la PTMI, pero con el fin de lograr la eliminación de las infecciones nuevas en los niños, los programas de PTMI deben incorporar una gama de actividades que incluyan la prevención de la infección por el VIH en las mujeres seronegativas, el acceso a la planificación familiar a fin de evitar los embarazos no deseados, la prueba diagnóstica en todas las embarazadas al comienzo de la atención prenatal e iniciativas de apoyo que fomenten en las mujeres VIH+ la adhesión al TAR y la retención en la atención durante todo el embarazo y la lactancia materna y luego de por vida. En el caso de las mujeres con un resultado seronegativo frente al VIH que viven en entornos con carga alta de infección por este virus, se debe repetir la prueba diagnóstica más adelante durante el embarazo y la lactancia con el objeto de detectar una infección por el VIH recién adquirida.

Además de recibir TAR, es preciso ofrecer a las embarazadas VIH+ el conjunto de medidas recomendado durante la atención del embarazo y otras intervenciones como la detección sistemática de las ITS (como la hepatitis B y la sífilis), el apoyo nutricional, el asesoramiento sobre la alimentación del lactante y la orientación sobre planificación familiar. Se aconseja una vigilancia cuidadosa de la aparición de hipertensión arterial y preeclamsia inducidas por el embarazo, sobre todo en las mujeres que recibían TAR antes de la concepción.

Durante todo el embarazo, se deben cumplir los principios y las prácticas fundamentales en materia de maternidad sin riesgo, incluido el refuerzo de las consultas prenatales recomendadas y el parto institucional atendido por personal competente. Es preciso evitar toda manipulación instrumental a menos que sea indispensable y se debe lavar toda la sangre residual en el recién nacido y prestarle atención con técnicas incruentas en la medida de lo posible. Los profesionales de salud deben cumplir las precauciones universales en todos los partos, incluidos los partos de mujeres con infección por el VIH. Se deben adoptar medidas especiales encaminadas a prestar una atención obstétrica comprensiva y sin estigmatización a las mujeres VIH+.

Aunque se ha demostrado que la cesárea programada protege contra la transmisión del VIH, sobre todo cuando no se están utilizando ARV o en el caso de una carga viral alta, la OMS no recomienda este procedimiento específicamente por la infección por el VIH en los entornos con recursos limitados; se prefiere recomendarla en caso de otras indicaciones obstétricas y médicas.

La profilaxis del recién nacido sigue siendo un aspecto importante de la PTMI y, en las madres que comienzan el TAR al final del embarazo, las presentes directrices recomiendan una profilaxis reforzada, que exige una duración más prolongada de la profilaxis y la utilización de múltiples fármacos (véase la sección 4.4.7 "Profilaxis en el lactante".)

Fuentes:

Packages of interventions: family planning, safe abortion, maternal, newborn, child health. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010. (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/fch_10_06/en).

Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/924159084X/en).

IMAII/IMPAC clinical training for integrated PMTCT services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/hiv/topics/mctct/training/en>).

Option B/B+ toolkit, updated version May 2015. Ginebra: Interagency Task Team on the Prevention and treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Children; 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/toolkit>).

Monitoring & evaluation framework for antiretroviral treatment for pregnant and breastfeeding women living with HIV and their infants. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/mctct/iatt-me-framework/en>).

WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/postnatal-care-recommendations/en).

4.4.2 Esquemas con combinaciones de fármacos en dosis fijas y administrados una sola vez al día

Recomendación

NUEVA

Se prefieren como TAR los esquemas con combinaciones de fármacos en dosis fijas y administrados una sola vez al día (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Antecedentes

La OMS ha reconocido los posibles beneficios de los esquemas de TAR con combinaciones de fármacos en dosis fijas (CFDF) administrados una vez al día desde el 2003. La OMS recomienda las CFDF en los ámbitos de atención de otras enfermedades como la tuberculosis y la malaria, como una manera de mejorar la adhesión terapéutica, simplificar la prescripción y las compras, y disminuir los errores de prescripción (298, 299). Se cuenta ahora con nuevos fármacos ARV y formas farmacéuticas que respaldan una base ampliada de la evidencia, pues permiten una evaluación rigurosa de la repercusión clínica y programática de los esquemas con CFDF que se administran una sola vez al día.

Fundamentos y evidencia de apoyo

En dos revisiones sistemáticas se evaluaron los beneficios de los esquemas con CFDF (233) y administrados una vez al día (300).

En la primera revisión se encontraron 21 estudios y reveló que en comparación con los comprimidos individuales los pacientes que recibían CFDF tendían a presentar tasas más altas de adhesión terapéutica en los ensayos clínicos aleatorizados y también en las cohortes de observación (233). Se observó además la tendencia a una mayor supresión viral en los pacientes que recibían CFDF en ambos tipos de estudios. En todos los estudios que comunicaban la preferencia de los pacientes, se prefería la CFDF. La calidad general de la evidencia se calificó como moderada en los ensayos clínicos aleatorizados y baja en los estudios de observación. La segunda revisión de 19 ensayos clínicos aleatorizados encontró que la adhesión promedio era más alta con los esquemas administrados una vez al día, que con las pautas que se administraban dos veces al día (300). La calidad general de la evidencia se consideró moderada debido a la posibilidad de sesgo.

El grupo de formulación de las directrices operativas concluyó que la recomendación que favorece los esquemas con CFDF que se administran una vez al día debe ser fuerte, en vista de la clara predilección de los pacientes, medida en función de la mejor calidad de vida (301–304), la satisfacción de los pacientes (302,304–306), la preferencia de los pacientes (302,303,307,308) y la facilidad de utilización del esquema (309). Los directores de programas y los encargados de compras también reconocieron las ventajas (310).

Consideraciones relacionadas con la implementación

Algunos de los esquemas preferidos recomendados por la OMS no existen en forma de CFDF en la actualidad, sobre todo los destinados a los niños más pequeños, por lo que se promueve que los fabricantes exploren la posibilidad de formulaciones conjuntas. Puede ocurrir que los pacientes necesiten cambiar de formulación farmacológica y recibir comprimidos separados en los casos de sustitución de medicamentos por intolerancia, contraindicaciones o por el surgimiento de resistencia; en estos casos, puede ser necesario reforzar el asesoramiento y la supervisión en materia de adhesión

terapéutica con el fin manejar este cambio. Por último, en algunos países los esquemas con CFDF son más costosos que los esquemas equivalentes en comprimidos separados, con lo cual los donantes y los encargados de compras tendrán que contrapesar los costos y los beneficios.

4.4.3 TAR de primera línea para adolescentes

Recomendaciones

El TAR de primera línea para adolescentes debe constar de dos INRT más un INNRT o un II:

- TDF + 3TC (o FTC) + EFV como una combinación en dosis fijas se recomienda como la opción preferida para iniciar el TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- **TDF + 3TC (o FTC) + DTG o TDF + 3TC (o FTC) + EFV₄₀₀^a se pueden utilizar como opciones alternativas para iniciar el TAR (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).**

NUEVA

Cuando los esquemas preferidos estén contraindicados o no estén al alcance, se recomienda una de las siguientes opciones alternativas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada):

ABC + 3TC + EFV

ABC + 3TC + NVP

AZT + 3TC + EFV

AZT + 3TC + NVP

TDF + 3TC (o FTC) + NVP

^a EFV en una dosis más baja (400 mg/día).

Cuadro 4.3. Resumen de los esquemas de TAR de primera línea para adolescentes

| | |
|---|--|
| Esquema preferido ^a | TDF + 3TC (o FTC) + EFV |
| Esquemas alternativos | TDF (o ABC) + 3TC (o FTC) + DTG TDF (o ABC) + 3TC (o FTC) + EFV ₄₀₀ ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP |
| Circunstancias especiales ^{b, c} | Esquemas que contienen IP potenciados |

^a Hasta la fecha, la experiencia es limitada con la utilización de EFV en dosis bajas y DTG en los adolescentes. Si bien no existe ninguna restricción de edad ni peso para la administración de EFV 400 mg/día, que se puede administrar a partir de un peso de 20 kg (anexo 11c), la utilización de DTG solo está aprobada en los adolescentes mayores de 12 años, cuyo peso es superior a 40 kg (311). Además, todavía están pendientes los datos de seguridad y farmacocinética en relación con la coinfección por tuberculosis y durante el embarazo.

^b Las circunstancias especiales pueden incluir situaciones en las cuales los esquemas preferidos o alternativos no están al alcance o no son apropiados debido a efectos tóxicos importantes, interacciones farmacológicas previstas, problemas de compra o de suministro de fármacos o por otras razones.

^c Se debe abandonar la utilización de d4T como una opción en el tratamiento de primera línea.

3TC lamivudina, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudina, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabina, IP inhibidor de la proteasa, NVP nevirapina, TDF tenofovir.

Antecedentes

Es fundamental reconocer el esquema más apropiado para los adolescentes, habida cuenta del riesgo documentado de adhesión terapéutica deficiente en comparación con los adultos en algunos entornos (143,144), lo cual los hace muy vulnerables al fracaso terapéutico y la aparición de farmacoresistencia (145).

El perfil de toxicidad del esquema de primera línea que se recomienda en la actualidad en los adultos, en especial los efectos sobre el SNC del EFV en la posología corriente, es un motivo de preocupación debido a la repercusión que pueden tener los efectos en el SNC sobre la calidad de vida y el grado de adhesión terapéutica. En este sentido, se han propuesto esquemas más aceptables y tolerantes al olvido o el retraso de una dosis para este grupo etario específico, pero su introducción también plantea dificultades cuando se busca conservar la armonización de los esquemas.

En las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013 se recomienda que en los adolescentes se comience con un esquema que contenga EFV, combinado con TDF + FTC o 3TC con el fin de disminuir el número de pastillas diarias y fomentar la armonización con los esquemas y las formulaciones destinados a los adultos. Las nuevas recomendaciones del 2015 se basan en una consideración cuidadosa de los riesgos y los beneficios, los valores y las preferencias de los adolescentes con infección por el VIH, y la ventaja programática de la plena armonización con las recomendaciones de primera línea para los adultos.

Fundamentos y evidencia de apoyo

Se llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas (312,313) con el propósito de evaluar las opciones alternativas de primera línea en los adolescentes, pero solo se encontró un ensayo clínico aleatorizado que comparaba un esquema de primera línea con INNRT con esquemas basados en los IP. El ensayo aleatorizado PENPACT 1 (314) se realizó en países de ingresos altos y medianos (Europa, Estados Unidos, Brasil, Argentina, Bahamas y Puerto Rico) y en él participaron adolescentes. A los cuatro años después de haber iniciado el TAR, no se detectó ninguna diferencia significativa en los dos grupos de estudio con respecto a la eficacia o la toxicidad y los resultados no difirieron según la edad. Sin embargo, la calidad general de la evidencia es baja debido al carácter demasiado indirecto de los datos, pues los adolescentes estaban subrepresentados en la población del ensayo (la mediana de la edad fue 6,5 años) y muchos participantes iniciaron esquemas que contenían NVP o nelfinavir en lugar del esquema de primera línea que se recomienda hoy. En general, es factible utilizar los esquemas basados en los IP como tratamiento de primera línea, pero existe la probabilidad de agregar mayor complejidad a los programas de tratamiento al diversificar aún más la utilización de los fármacos en los diferentes grupos etarios.

Teniendo presente esta situación y la escasez de datos, es posible extrapolar la evidencia reunida en los adultos y recomendar la plena armonización de los esquemas de primera línea en los adolescentes. Por lo tanto, se recomiendan las pautas basadas en DTG y en EFV en dosis bajas como principales esquemas alternativos, donde estén disponibles y cuando sean apropiados para la edad. Estas opciones se consideran especialmente idóneas en los adolescentes, en vistas de la posibilidad de menos efectos colaterales y un riesgo reducido de selección de farmacoresistencia (269). El DTG, que se autoriza en la actualidad a los adolescentes a partir de los 12 años de edad y con un peso superior a 40 kg (315), ofrece una barrera genética a la resistencia que es muy favorable y reduciría el riesgo de selección de mutaciones de resistencia, incluso en los casos con una adhesión deficiente (316). Sin embargo, dada la falta de datos comparativos específicos en los ensayos clínicos, persiste algún grado de incertidumbre con respecto a la administración de estos esquemas a los adolescentes.

Consideraciones clínicas

En general, la elección de los esquemas destinados a los adolescentes se debe orientar en función de los siguientes elementos:

- la necesidad de utilizar esquemas de primera línea potentes y permisivos que reduzcan al mínimo los efectos tóxicos;
- la comodidad de una posología una sola vez al día y la utilización de CFDF siempre que sea posible;
- la utilización de análogos no timidínicos, ya sea ABC o TDF, en los esquemas de primera línea a fin de potenciar al máximo la respuesta a la AZT en el TAR de segunda línea; y
- la conveniencia de armonizar los esquemas recomendados en los adolescentes con los que se recomiendan en los adultos.

Un aspecto específico importante que deben considerar los médicos y otros prestadores de atención de salud consiste en la posibilidad de introducir modificaciones al esquema y cómo hacerlo en el caso de los adolescentes en situación clínica estable que iniciaron el TAR durante la niñez. A medida que los niños crecen, se podrán obtener nuevas opciones con mejores propiedades que los esquemas de primera línea actuales, presentaciones en CFDF, un mejor perfil de toxicidad y ventajas posológicas. Modificar los esquemas de TAR de los adolescentes en situación clínica estable puede simplificar la gestión del tratamiento y armonizar los esquemas de TAR que se utilizan. La alternativa entre un cambio completo de esquema y las sustituciones de un solo fármaco se debe pensar en función del contexto de armonización con los esquemas de los adultos y la comodidad de la administración una sola vez al día, en las mejores presentaciones disponibles. En el cuadro 4.4 se resumen los aspectos que guardan relación con la simplificación y la armonización del TAR en los adolescentes sin antecedente de fracaso terapéutico.

Cuadro 4.4. Consideraciones relacionadas con la simplificación y la armonización del TAR en los adolescentes sin antecedente de fracaso terapéutico con ningún esquema^a

| Esquema que contiene: | Directriz | Ventajas individuales | Ventajas programáticas |
|-----------------------|--|---|---|
| d4T | Cambiar d4T por un INRT adecuado para la edad, en conformidad con el esquema recomendado por el programa nacional. | Riesgo reducido de la toxicidad causada por d4T. Puede mejorar la adhesión terapéutica como resultado de la posología una vez al día (cuando se escoge ABC o TDF). | Armonizado con los esquemas de los adultos. |
| LPV/r | No es necesario cambiarlo, pero considerar la posibilidad de sustituir el LPV/r por EFV600 ^b , EFV400 ^c o DTG. | Puede mejorar la adhesión terapéutica como resultado de la posología una vez al día. Riesgo reducido de trastornos metabólicos. | Armonizado con los esquemas de los adultos Reservar los IP para el TAR de segunda línea. |

Cuadro 4.4. (Continuación)

| Esquema que contiene: | Directriz | Ventajas individuales | Ventajas programáticas |
|-----------------------|--|---|---|
| AZT | No es necesario cambiarla, pero se puede considerar la posibilidad de reemplazarla por TDF. | Puede mejorar la adhesión terapéutica como resultado de la posología una vez al día (cuando se recibe el EFV o el DTG). Puede reducir el riesgo de exacerbar la anemia | Armonizado con los esquemas de los adultos. |
| ABC | No es necesario cambiarlo, pero se puede considerar la posibilidad de reemplazarlo por TDF, sobre todo en los adolescentes que pesan más de 35 kg. | Se pueden utilizar combinaciones de fármacos en dosis fijas (cuando también se recibe el EFV). | Armonizado con los esquemas de los adultos. |
| NVP | No es necesario cambiarla, pero se puede considerar la posibilidad de reemplazarla por el EFV600b, el EFV400c o el DTG. | Puede mejorar la adhesión terapéutica como resultado de la posología una vez al día (cuando se combina con TDF). | Armonizado con los esquemas de los adultos. |

^a Definido según los criterios de fracaso terapéutico adoptados a escala nacional, de preferencia utilizando las pruebas de carga viral, donde sea viable y estén al alcance.

^b EFV en la dosis corriente (600 mg/día).

^c EFV en la dosis más baja (400 mg/día).

ABC abacavir, AZT zidovudina, DTG daltgravir, EFV efavirenz, IP inhibidor de la proteasa, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r ritonavir, TDF tenofovir.

Lagunas en la investigación

La eficacia a largo plazo y la seguridad del TDF y el EFV o el DTG en los adolescentes y los esquemas recomendados necesitan mayor investigación. Se precisan nuevos datos sobre los perfiles de toxicidad ósea, renal y sobre el crecimiento del TDF en los adolescentes, sobre todo en un contexto de desnutrición y retrasos del crecimiento y el desarrollo (esto es, en la pubertad). Asimismo, es necesario investigar los eventos adversos asociados con el EFV durante la adolescencia, como los efectos sobre el SNC, a fin de procurar una armonización segura con los esquemas del adulto. Los sistemas de farmacovigilancia introducidos en paralelo con el TAR, en especial con las nuevas estrategias como el DTG o el EFV en dosis baja, pueden aportar datos que contribuyan a mejorar la comprensión de la frecuencia y la importancia clínica de los efectos tóxicos. Además, se debe acordar prioridad a los estudios que pueden fundamentar el desarrollo de formulaciones de acción prolongada con compuestos existentes y compuestos nuevos, que serían de una gran utilidad en este grupo poblacional.

4.4.4 TAR de primera línea para niños de 3 a 10 años de edad

Recomendaciones

En los niños de 3 años a menos de 10 años de edad, el esquema de INRT básico debe ser uno de los siguientes, en orden de preferencia (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada^a):

- ABC + 3TC
- AZT o TDF + 3TC (o FTC).

En los niños de 3 años de edad y mayores, EFV es el INNRT preferido en el tratamiento de primera línea y NVP es la alternativa preferida (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

^a La fuerza de las evidencias se revisó en el 2015.

Cuadro 4.5. Resumen de los TAR de primera línea recomendados para niños de 3 a 10 años de edad

| | |
|---------------------|---|
| Preferido | ABC + 3TC + EFV |
| Alternativas | ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP |

3TC lamivudina, ABC abacavir, AZT zidovudina, EFV efavirenz, FTC emtricitabina, NVP nevirapina, TDF tenofovir.

Antecedentes

Pese a que se cuenta con un mayor acceso al diagnóstico temprano en el lactante y a la disponibilidad generalizada de varias CFDF adaptadas a los niños, la cobertura pediátrica del TAR permanece muy por detrás en comparación con la cobertura de los adultos (317). Es necesario que las recomendaciones de tratamiento en los niños se apliquen en todos los niveles del sistema de salud, incluido el nivel de atención primaria, y que participen todos los prestadores de servicios de suministro del TAR y no solo los especialistas en pediatría.

Las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013 recomendaban comenzar con un esquema que contenga EFV combinado con un INRT básico en los niños de 3 años de edad y mayores. Pese a la falta de comparación directa, los INRT básicos recomendados, en orden de preferencia eran ABC + 3TC, seguido de AZT o TDF + 3TC (o FTC). Si bien desde el 2013 han surgido fármacos más eficaces y mejor tolerados como el DTG y que están al alcance para los adultos y los adolescentes, el EFV sigue siendo la única opción ampliamente accesible que procura la armonización de los esquemas en todos los grupos etarios. Al mismo tiempo, se han publicado nuevos datos que documentan la decisión del INRT básico (318) y que llevaron a la revisión de la recomendación en el 2015.

Fundamentos y evidencia de apoyo

Se realizó una revisión sistemática con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de los esquemas que contienen ABC, comparados con los esquemas que contienen AZT y TDF. Solo se encontró un ensayo clínico aleatorizado que comparaba diferentes INRT básicos en combinación con INNRT en una extensa cohorte de niños africanos. Este estudio (318) reveló que el ABC y la AZT eran comparables con respecto a su respuesta clínica, inmunológica y virológica, además de su perfil de seguridad y su tolerabilidad. Sin embargo, la elección de INRT de primera línea influye sobre el TAR de segunda línea, pues el fracaso de la AZT puede dar lugar a una acumulación de mutaciones asociadas con los análogos de la timidina, lo cual disminuye la sensibilidad al ABC o al TDF en un esquema posterior (cuando están presentes dos o más mutaciones inducidas por análogos de la timidina). Por estas razones, ABC + 3TC debe seguir siendo la opción preferida de INRT básico de primera línea en los niños de este grupo etario.

La revisión sistemática no encontró ningún estudio con una comparación directa del TDF y la AZT o el ABC. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento aprobaron en el 2011 la utilización de TDF en los niños mayores de 2 años de edad (319,320), lo cual brinda la oportunidad de ofrecer el mismo esquema a los adultos y los niños. El hecho de armonizar las recomendaciones con las pautas terapéuticas de los adultos podría mejorar el acceso de los niños al TAR. Otro beneficio del TDF consiste en la capacidad de combinarlo con la 3TC y el EFV, a fin de crear un esquema potente administrado solo una vez al día para los niños (321,322). Además, el hecho de que la resistencia del VIH al TDF, específicamente la mutación K65R, pueda reforzar el efecto antiviral del AZT en esquemas posteriores, puede convertir al TDF en una buena elección en el tratamiento de primera línea (323–325). Sin embargo, la experiencia con TDF en los niños pequeños es escasa y aunque se ha asociado con una densidad mineral ósea reducida (326), la dinámica, la persistencia y las consecuencias a largo plazo (las modalidades de crecimiento futuro y el riesgo de fracturas) de estos cambios no están bien definidos.

Una revisión sistemática de la toxicidad del TDF (327) reveló una disminución de los parámetros de la función renal con el transcurso del tiempo (la depuración de la creatinina, la hipofosfatemia, la filtración glomerular estimada [FGe]) y la reducción de la densidad mineral ósea a las 24 semanas, lo cual parece indicar que la toxicidad del TDF en los niños y los adolescentes es semejante a la que se observa en los adultos (328,329). Sin embargo, todavía faltan datos y los efectos tóxicos renales y óseos en los niños y los adolescentes en etapa de crecimiento siguen siendo fuente de inquietud. Además, las formulaciones de TDF destinadas a los niños más pequeños no están ampliamente disponibles y, hasta la fecha, no existe ninguna CFDF pediátrica que contenga TDF. El ABC comparte muchos de los beneficios del TDF (dosificación una vez al día y un perfil de resistencia favorable) pero, al contrario del TDF, el ABC se ha estudiado mejor en los niños y suele ofrecer una buena tolerabilidad sin los riesgos de toxicidad ósea y renal. El ABC se encuentra además disponible en formulaciones de CFDF pediátricas, pero es mucho más costoso que otros INRT. Además, en las personas portadoras del alelo HLA-B*5701 el ABC puede causar una reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal. Esta hipersensibilidad afecta de 3% a 4% de los niños caucásicos y asiáticos, y es muy rara en los niños africanos (330). En una revisión sistemática se demostró que el ABC no da lugar a mayores tasas de toxicidad o abandono y se puede utilizar con seguridad en el TAR de primera línea o de segunda línea en los niños y los adolescentes (331).

La revisión de la evidencia realizada en el 2013 indicó que el EFV tiene un mejor perfil de toxicidad a corto plazo y se asocia con una mayor respuesta virológica que la NVP (332,333). No obstante, la mayoría de los niños tratados en la actualidad recibe esquemas que contienen NVP debido a su disponibilidad en CFDF, pero en los adultos, cada vez se escoge con mayor frecuencia el EFV como

INNRT preferido. Los niños que están bien controlados y estables con esquemas que contienen NVP no necesitan sustituirla por el EFV, pero en los niños que inician el TAR con otros fármacos administrados una vez al día, el EFV sería una mejor elección.

Consideraciones clínicas sobre la ampliación de escala del TAR en los niños

En general, la elección de esquemas en este grupo etario se debe orientar por los siguientes aspectos:

- la importancia de utilizar esquemas potentes de primera línea;
- la comodidad de la posología una sola vez al día y el uso de CFDF siempre que sea posible;
- la utilización de análogos no timidínicos, ya sea ABC o TDF, en los esquemas de primera línea a fin de potenciar al máximo la respuesta a la AZT en el TAR de segunda línea; y
- la provisión de recomendaciones de tratamiento para los niños mayores, que estén armonizadas con las recomendaciones destinadas a los adolescentes y los adultos.

Un aspecto específico importante que deben considerar los médicos y otros prestadores de atención de salud consiste en saber si se pueden introducir modificaciones a los esquemas en los niños con una situación clínica estable y cómo hacerlo. A medida que los niños crecen, se podrán obtener nuevas CFDF con mejores propiedades que los esquemas de primera línea actuales, como un mejor perfil de toxicidad y ventajas posológicas. Se puede considerar que el hecho de modificar los esquemas de TAR de los adolescentes en situación clínica estable simplifica la gestión del tratamiento y armoniza los esquemas de TAR que se utilizan. En el cuadro 4.6 se presentan los aspectos pertinentes a este respecto.

Cuadro 4.6. Consideraciones relacionadas con la simplificación y la armonización del TAR en los niños sin antecedentes de fracaso terapéutico con ningún esquema^a

| Esquema que contiene: | Directriz | Ventajas individuales | Ventajas programáticas |
|-----------------------|--|--|--|
| d4T | Cambiar d4T por un INNRT adecuado para la edad, en conformidad con el esquema recomendado por el programa nacional. | Riesgo reducido de la toxicidad causada por d4T. Puede mejorar la adhesión terapéutica como resultado de la posología una vez al día (cuando se escoge ABC o TDF). | Armonizado con los esquemas de los adultos. |
| LPV/r | No es necesario cambiarlo, pero considerar la posibilidad de sustituir el LPV/r por la NVP o el EFV cuando se ha logrado una respuesta virológica sostenida con LPV/r. | Puede mejorar la adhesión terapéutica como resultado de un sabor más agradable y la utilización de combinaciones de dosis fijas en presentaciones más manejables (comprimidos ranurados administrados una vez al día). Riesgo reducido de trastornos metabólicos. | Armonizado con los esquemas de los adultos. Reservar los IP para el TAR de segunda línea. No exige la cadena de frío. Costo reducido del fármaco. |

Cuadro 4.6. (Continuación)

| Esquema que contiene: | Directriz | Ventajas individuales | Ventajas programáticas |
|-----------------------|---|---|---|
| AZT | No es necesario cambiarla, pero considerar la posibilidad de reemplazarla por ABC o TDF. | Puede mejorar la adhesión terapéutica como resultado de la posología una vez al día (cuando se recibe el EFV). Puede reducir el riesgo de exacerbar la anemia. | Armonizado con los esquemas de los adultos. |
| ABC | No es necesario cambiarlo, pero se puede considerar la posibilidad de reemplazarlo por TDF, en especial en los adolescentes cuyo peso es superior a 35 kg | Se pueden utilizar combinaciones de dosis fijas (cuando se recibe también EFV). | Armonizado con los esquemas de los adultos. |
| NVP | No es necesario cambiarla, pero considerar la posibilidad de reemplazarla por el EFV, en especial a partir de los 3 años de edad. | Puede mejorar la adhesión terapéutica como resultado de la posología una vez al día (si se combina con ABC o TDF) | Armonizado con los esquemas de los adultos. |

^a Definido según los criterios de fracaso terapéutico adoptados a escala nacional, utilizando de preferencia la determinación de la carga viral, donde sea viable y esté al alcance.

ABC abacavir, AZT zidovudina, d4T estavudina, EFV efavirenz, INRT inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa, IP inhibidor de la proteasa, LPV/r lopinavir/ritonavir, NVP nevirapina, TAR tratamiento antirretroviral, TDF tenofovir.

Lagunas en la investigación

Es necesario seguir investigando la eficacia y la seguridad toxicológica a largo plazo del TDF, el ABC y el EFV y de las combinaciones recomendadas. Se precisan más datos sobre los efectos tóxicos óseos, renales y sobre el crecimiento del TDF en los niños, sobre todo en un contexto de desnutrición y retraso del crecimiento estatural. Los acontecimientos adversos causados por el EFV sobre todo durante la adolescencia, como los efectos sobre el SNC, también necesitan nuevas investigaciones a fin de garantizar una armonización sin riesgos con las pautas de tratamiento de los adultos. Los sistemas de farmacovigilancia introducidos en paralelo con el TAR en los centros centinela pueden aportar datos que permitan comprender mejor la frecuencia y la importancia clínica de estos efectos tóxicos. Además, los estudios farmacocinéticos que documentan el desarrollo de mejores CFDF y la introducción de componentes más nuevos, menos tóxicos y más potentes, como los II y el fumarato de alafenamida de tenofovir (TAF), siguen siendo de gran importancia en este grupo poblacional.

4.4.5 TAR de primera línea para menores de 3 años de edad

Recomendaciones

En los menores de 3 años, el esquema de INRT básico para un esquema de TAR deberían ser ABC o AZT + 3TC (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).^a

Un esquema basado en LPV/r debe utilizarse como TAR de primera línea en todos los menores de 3 años de edad (36 meses) con infección por el VIH, sin tener en cuenta la exposición a los INNRT. Cuando no se puede utilizar LPV/r, se debe iniciar el tratamiento con un esquema basado en NVP (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Donde sea posible practicar el seguimiento de la carga viral, se puede considerar la posibilidad de sustituir LPV/r por EFV a los 3 años de edad después de haber logrado una supresión viral sostenida (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).^a

En los menores de 3 años con infección por el VIH, se recomienda el ABC + 3TC + AZT como una opción en los niños que contraen la tuberculosis durante un TAR que contiene NVP o LPV/r. Una vez que se ha completado el tratamiento antituberculoso se debe suspender este esquema y reanudar el esquema inicial (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

^a Revisado en el 2015.

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

La optimización del TAR de primera línea en los menores de 3 años es primordial con el fin de lograr un control eficaz y rápido de la replicación del virus en el contexto de una carga viral alta y el crecimiento rápido del lactante. Entre las situaciones que pueden llevar a enfoques terapéuticos alternativos en comparación con los que se administran a los adultos, se cuentan la escasa disponibilidad de fármacos en las formulaciones apropiadas, los efectos tóxicos de los ARV a largo plazo, los problemas de adhesión terapéutica y la posibilidad de una resistencia viral preexistente debido a la exposición a los ARV utilizados en la PTMI (337).

Partiendo de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que revelaron la superioridad de los esquemas basados en LPV/r sobre los esquemas basados en NVP en el tratamiento de los niños pequeños (338–340), las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013 (9) recomendaron la utilización del tratamiento basado en LPV/r en los menores de 36 meses de edad donde sea factible, sin tener en cuenta la exposición a los INNRT. Debido a la falta de pruebas comparativas sólidas entre los diferentes INRT básicos, ABC y AZT en combinación con la 3TC se recomendaron de manera equivalente como esquema de INRT básico preferido en los menores de 3 años.

También se recomendaron estrategias alternativas a fin de superar las dificultades con la utilización de esquemas basados en LPV/r o con el objeto de ofrecer opciones potentes en los entornos donde la administración del LPV/r no es factible o es problemática debido a la alta prevalencia de tuberculosis. Estas estrategias incluían la sustitución del LPV/r por un INNRT (EFV a partir de los 3 años de edad) una vez que se había logrado la supresión viral o la utilización de un esquema con

triple INRT en los niños que contraen la tuberculosis mientras reciben un TAR que contiene NVP o LPV/r.

Desde el 2013, se ha obtenido nueva evidencia que fundamenta la elección del INRT básico (318) y la seguridad y la eficacia de estrategias destinadas a sustituir el LPV/r por un INNRT cuando se ha logrado la supresión viral (341,342). Estos datos llevaron a revisar las recomendaciones en las presentes directrices.

Cuadro 4.7. Resumen de los esquemas de TAR de primera línea para menores de 3 años

| | |
|--|---|
| Esquemas preferidos | ABC ^a o AZT + 3TC + LPV/r ^b |
| Esquemas alternativos ^c | ABC ^a o AZT + 3TC + NVP |
| Circunstancias especiales ^d | ABC ^a o AZT + 3TC + RAL ^e |

^a Según el principio general de utilizar análogos no timidínicos en los esquemas de primera línea y análogos de la timidina en los esquemas de segunda línea, el ABC se debe considerar como el INRT preferido siempre que sea posible. Se deben tener muy en cuenta la disponibilidad y el costo.

^b Según lo recomienda la FDA de los Estados Unidos, habría que evitar la administración de LPV/r en suspensión oral en los recién nacidos prematuros (nacidos un mes antes de la fecha prevista de parto o más) hasta 14 días después de la fecha del término y en los recién nacidos menores de 14 días, aunque hayan nacido a término (335). En los menores de 6 semanas la posología se debe calcular en función de la superficie corporal (anexo 11c). Las restricciones también se aplican a los gránulos de LPV/r, para los cuales las dificultades de administración se extienden a los lactantes hasta de 3 meses de edad. Se aportará información adicional sobre la administración óptima de esta formulación a medida que se disponga de nuevos datos (335).

^c Es posible que surjan dificultades cuando el tratamiento se comienza en las dos primeras semanas de vida tras un diagnóstico temprano al nacimiento o en el período perinatal, sobre todo en el caso de recién nacidos prematuros o de peso bajo al nacer. En estas situaciones, se debe iniciar un esquema basado en NVP que contenga AZT y 3TC y la NVP se debe sustituir por LPV/r tan pronto como sea posible, de preferencia a las dos semanas, cuando se puede administrar LPV/r en jarabe (anexo 11c). En los entornos donde no se cuente con el jarabe de LPV/r y la única formulación disponible sean los gránulos, se debe continuar la administración de NVP hasta los 3 meses, con un seguimiento clínico estrecho de los niños con alto riesgo de albergar resistencias a los INNRT (es decir, en el caso de una profilaxis posnatal prolongada con la NVP o un fracaso documentado a los INNRT en la madre).

^d Las circunstancias especiales pueden incluir situaciones en las cuales los esquemas preferidos o alternativos no están al alcance o no son apropiados debido a importantes efectos tóxicos, interacciones farmacológicas previstas, problemas de compra y suministro de fármacos o por otras razones.

^e La administración de RAL está aprobada en los lactantes y los niños a partir de las 4 semanas de edad, pero existen muy pocos datos que documenten la utilización de raltegravir (RAL) como fármaco de primera línea en los lactantes y los niños pequeños (336). La utilización de este II se podría considerar cuando esté disponible, en los casos de intolerabilidad o dificultades de administración de LPV/r y sobre todo en los entornos, donde como resultado de la rápida expansión del tratamiento materno, los lactantes y los niños corren un alto riesgo de albergar virus resistentes a los INNRT. Al utilizar el RAL, no obstante, se debe tener en cuenta la dificultad de la formulación existente en gránulos, pues aunque es apropiada para los lactantes de 4 semanas y mayores, se debe disolver en agua antes de administrarla. Se considera que una alternativa posible es la dispersión de comprimidos masticables de RAL, pero se aportará información adicional sobre su idoneidad a medida que se disponga de nuevos datos.

3TC lamivudina, ABC abacavir, AZT zidovudina, LPV lopinavir, r ritonavir, RAL raltegravir.

Fundamentos y evidencia de apoyo

Tratamiento basado en LPV/r como esquema preferido en lactantes y niños pequeños

Una revisión sistemática de dos ensayos clínicos aleatorizados (338–340) reveló que en los menores de 36 meses es menor el riesgo de interrupción del tratamiento y el fracaso virológico o de muerte cuando comienzan un esquema basado en LPV/r en lugar de un esquema basado en NVP. Se demostró que a las 24 semanas, el LPV/r era superior a la NVP, con independencia de la exposición a los INNRT en la PTMI (338). Además, la vigilancia de la farmacoresistencia en menores de 18 meses (343,344) aporta evidencia complementaria de la resistencia detectable a los INNRT aun en los lactantes y los niños pequeños infectados por el VIH sin ningún antecedente de exposición a los ARV con fines de PTMI o cuya exposición se desconoce, lo cual indica que el antecedente de

exposición a INNRT en la PTMI puede no ser un marcador exacto para reconocer a los niños en mayor riesgo de albergar VIH resistentes a los INNRT. Se sabe que el LPV/r ofrece un mejor perfil de resistencia que protege contra la selección de resistencia a los INNRT sin alterar la utilización de otros IP en los esquemas de segunda línea (314,323,345,346). Además, otra posible ventaja consiste en la considerable disminución de la incidencia de malaria en los niños que reciben TAR basados en el LPV/r, como lo puso en evidencia un ensayo clínico aleatorizado que comparó la utilización de TAR basados en LPV/r frente a TAR basados en NVP o EFV en niños de Uganda que recibían una combinación de artemetero + lumefantrina para tratar los eventos de malaria (347).

El suministro de un esquema basado en LPV/r a los menores de 3 años puede plantear problemas en algunos entornos con recursos limitados. La actual formulación de LPV/r en jarabe exige una cadena de frío hasta el lugar de dispensación. El jarabe tiene un sabor desagradable, con el consiguiente riesgo de una adhesión inadecuada, como lo han señalado los cuidadores y el personal de salud. Además, se desconoce el riesgo de complicaciones metabólicas en los niños que empiezan a recibir LPV/r a edades tempranas. Se demostró que los gránulos de LPV/r, una formulación termoestable que obtuvo recientemente la aprobación provisional de la FDA de los Estados Unidos (348,349), son más aceptables que el jarabe para los padres y los cuidadores (350) y se prevé que esta formulación refuerce la viabilidad de la recomendación. Sin embargo, el sabor desagradable subsiste y persisten dudas con respecto a la manera más apropiada de administrarla a los lactantes menores de 3 meses de edad que reciben lactancia materna (335). Ambas formas farmacéuticas de LPV/r son más costosas que la NVP y la administración de LPV/r con el tratamiento antituberculoso es compleja, pues la rifampicina disminuye sus concentraciones plasmáticas.

Se han propuesto diferentes enfoques con el propósito de superar estas dificultades. Varios ensayos clínicos aleatorizados (312) han evaluado una estrategia en la cual se comienza con LPV/r y se sustituye luego por un INNRT (NVP o EFV) después de confirmar la supresión viral. Estas estrategias sin IP tienen por objeto aminorar la exposición al LPV/r, ofrecer una forma más sencilla de mantener el tratamiento y reservar el tratamiento basado en los IP para el TAR de segunda línea. Una revisión sistemática (341,342,351,352) reveló que este enfoque era seguro y eficaz en el contexto de los ensayos clínicos con niños que habían alcanzado una supresión sostenida del virus tras el tratamiento de primera línea basado en LPV/r, sobre todo cuando no existía resistencia del VIH a los INNRT antes de iniciar el TAR (352). Esta estrategia demostró mejores resultados cuando se sustituía el LPV/r por el EFV, en comparación con la NVP, en los niños a partir de los 3 años de edad que habían alcanzado la supresión viral con un TAR basado en LPV/r (341), lo cual autorizó una recomendación revisada en el 2015. Sin embargo, persiste la incertidumbre con respecto a la idoneidad de esta estrategia en los niños expuestos al TAR de la madre y también a la profilaxis posnatal corriente o reforzada durante la lactancia materna. Los ensayos clínicos aleatorizados que respaldan la aplicación de este enfoque definieron la supresión viral como una carga viral igual o inferior a 400 copias/ml (342,351) o inferior a 50 copias/ml (341), con la meta de reconocer a los niños en quienes es más probable sustituir de manera segura el LPV/r por un INNRT. Es importante señalar que en el marco de este enfoque no se ha estudiado la utilización de un umbral más alto de la carga viral para determinar la supresión viral. Además, este método también puede agregar complejidad a los programas de tratamiento y por el hecho de exigir un seguimiento virológico, tal vez solo es de interés en los entornos donde se puede determinar la carga viral o realizar la genotipificación.

En los entornos donde ninguna de estas estrategias es asequible o viable y con el fin de tratar a los lactantes diagnosticados al nacer o poco después, un esquema basado en NVP representa una opción eficaz al LPV/r, sobre todo teniendo en cuenta la disponibilidad de CFDF de dos y de tres fármacos. Como se observó en un extenso ensayo aleatorizado, se pueden alcanzar buenos resultados virológicos cuando se empieza el tratamiento de los niños con ABC, 3TC y un INNRT (174).

La utilización del RAL está aprobada en los lactantes y los niños (a partir de las 4 semanas de edad) y aunque existen muy pocos datos que documenten su utilización como fármaco de primera línea en los lactantes y los niños pequeños (336), cuando está disponible se podría considerar en los casos de intolerancia o dificultad de administración del LPV/r, en especial en los entornos donde, como resultado de la rápida expansión del tratamiento materno, los niños y los lactantes presentan un riesgo muy alto de resistencia a los INNRT. Sin embargo, pese a que es muy apropiada para la utilización en los lactantes a partir de las 4 semanas de edad, la formulación actual de RAL en gránulos se debe disolver en agua y puede ser difícil de administrar (353). Los comprimidos masticables dispersos pueden ser más apropiados en este grupo etario, pero aún no se cuenta con datos sobre su utilización.

Elección de INRT en lactantes y niños pequeños

La elección de los INRT debe obedecer al objetivo de elaborar un núcleo básico robusto y durable que reduzca al mínimo la toxicidad y el costo y procure una máxima viabilidad. En una revisión sistemática se encontró un ensayo aleatorizado que comparaba la eficacia real y la seguridad de diferentes INRT básicos (312). Se demostró que ABC y AZT combinados con 3TC eran comparables con respecto a su respuesta clínica, inmunológica y virológica, además de su perfil de seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, la elección de los INRT de primera línea influye sobre el TAR de segunda línea, pues el fracaso de la AZT puede dar lugar a una acumulación de mutaciones asociadas con los análogos de timidina, lo cual disminuye la sensibilidad al ABC o al TDF en un esquema posterior (cuando están presentes dos o más mutaciones inducidas por análogos de la timidina). El riesgo de que esto ocurra es mayor con un esquema basado en los INNRT; por consiguiente la utilización de AZT en el contexto de un esquema basado en el LPV/r puede resultar menos problemática. Al contrario, la resistencia del VIH al ABC conserva o incluso aumenta la sensibilidad del virus a la AZT, cuando se utiliza en el tratamiento de segunda línea (354).

Aunque el ABC puede ser preferible desde el punto de vista de la secuenciación (354) y la armonización del TAR con los esquemas de los niños mayores, su disponibilidad es limitada en los entornos con escasos recursos. Además, el costo del ABC puede ser un obstáculo considerable a su adopción en muchos países, sobre todo en combinación con el LPV/r. Estos factores, junto con los resultados de una consulta técnica sobre la optimización pediátrica de los ARV (355), llevaron a conservar las recomendaciones formuladas en el 2013.

Desde el 2010, la OMS ha recomendado el abandono progresivo de d4T debido a sus efectos tóxicos conocidos a largo plazo. Desde el 2013, ha disminuido de manera notable la utilización de d4T en los adultos y también en los niños. En consecuencia, en los entornos donde no sea aconsejable la AZT debido al alto riesgo de anemia que conlleva (como los entornos donde la malaria es endémica), es primordial contar con el acceso al ABC.

Consideraciones clínicas

En general, la selección de los esquemas dirigidos a este grupo etario debe orientarse según las siguientes consideraciones:

- la importancia de esquemas potentes de primera línea sobre los cuales existen pruebas de buena respuesta virológica, según los ensayos clínicos aleatorizados en este grupo etario;
- la necesidad de abordar la evidencia cada vez mayor de la resistencia del VIH a los INNRT en los menores de 18 meses, sobre todo en el contexto de la recomendación de tratar a todas las embarazadas y las mujeres lactantes con esquemas basados en el EFV con fines de PTMI;

- la conveniencia de contar con un esquema preferido para los menores de 3 años y ofrecer además estrategias alternativas que sigan siendo menos costosas, que conserven las opciones de segunda línea y respondan a las inquietudes de viabilidad;
- la utilización de análogos no timidínicos en los esquemas de primera línea con el fin de conservar la respuesta a la AZT en los esquemas de segunda línea y armonizar los esquemas de los niños mayores y los adultos, aunque se reconoce también que suponen un mayor gasto; y
- el reconocimiento de un subconjunto de niños que se pueden beneficiar con las estrategias alternativas que reservan los IP para utilizarlos en el TAR de segunda línea, según lo indica un ensayo aleatorizado.

Un aspecto específico importante que deben considerar los médicos y otros prestadores de atención de salud se refiere a los problemas que plantea la administración del LPV/r a los niños pequeños. Cuando los médicos prevén dificultades considerables relacionadas con el almacenamiento o la administración del LPV/r, ya sea en la presentación líquida o en gránulos, se puede considerar la utilización de la NVP (especialmente en CFDF).

La posología del LPV/r en los menores de 6 semanas se debe calcular en función de la superficie corporal (anexo 11c). Además, se debe evitar el uso del LPV/r en suspensión oral en los prematuros y en los lactantes menores de 14 días, aunque hayan nacido a término (335). Si bien los gránulos de LPV/r no exigen una cadena de frío y resuelven los problemas relacionados con la adquisición de las formas farmacéuticas en jarabe, la experiencia es muy limitada con su administración a estos lactantes menores de 3 meses de edad. Se aportará información adicional sobre la administración óptima de esta presentación a medida que se disponga de nuevos datos.

Es posible que surjan dificultades cuando el tratamiento se comienza en las dos primeras semanas de vida tras un diagnóstico temprano al nacimiento o en el período perinatal, sobre todo en el caso de recién nacidos prematuros o de peso bajo al nacer. Cuando se inicia el TAR en un recién nacido menor de dos semanas, se debe comenzar un esquema con AZT + 3TC + NVP y se debe sustituir la NVP por el LPV/r tan pronto como sea posible, de preferencia a las dos semanas, cuando se puede administrar el LPV/r en jarabe (anexo 11c). En los entornos donde no se cuenta con el jarabe de LPV/r y la única forma farmacéutica disponible son los gránulos, se debe continuar la administración de NVP hasta los 3 meses, con un seguimiento clínico estrecho de los niños que presentan un alto riesgo de albergar una resistencia a los INNRT, como consecuencia de una profilaxis posnatal prolongada con NVP o de un fracaso documentado de los INNRT en la madre. Cuando está disponible, también se podría considerar el RAL como una opción en circunstancias especiales, como la falta de LPV/r en alguna de las preparaciones citadas.

Cuadro 4.8. Secuenciación de las formulaciones de ARV en recién nacidos que comienzan el tratamiento alrededor del nacimiento

| | 0 a 2 semanas | 2 semanas a 3 meses | 3 meses a 36 meses |
|----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Preferido | AZT + 3TC + NVP | ABC o AZT + 3TC + LPV/r en jarabe | ABC o AZT + 3TC + LPV/r en gránulos |
| Alternativa | AZT + 3TC + NVP | | ABC o AZT + 3TC + LPV/r en gránulos |
| Circunstancias especiales | AZT + 3TC + NVP | ABC o AZT + 3TC + RAL | |

3TC lamivudina, ABC abacavir, AZT zidovudina, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r ritonavir, RAL raltegravir.

Lagunas en la investigación

Es necesario explorar mejor y fuera del contexto de los ensayos clínicos la medida en que los nuevos métodos de PTMI influyen sobre las características de la resistencia de los niños que contraen la infección por el VIH a pesar de su exposición a los ARV. En este contexto, se precisan más datos que permitan confirmar la posología adecuada y la seguridad de los esquemas que contienen el EFV como opción de primera línea en los menores 3 años o como parte de las estrategias sin IP, cuando no se puede determinar la carga viral o realizar la genotipificación. También se precisan estudios que aborden específicamente las consecuencias metabólicas a largo plazo de la administración de esquemas basados en el LPV/r a los lactantes y los niños pequeños. Además, es de gran importancia llevar a cabo estudios que exploren mejores formulaciones y más seguras de LPV/r para los recién nacidos y opciones alternativas (como los II) que provean fármacos sumamente eficaces y bien tolerados, en formas farmacéuticas con sabor agradable y apropiadas, destinadas especialmente a la administración a los recién nacidos y también a los lactantes y los lactantes mayores.

4.4.6 Tratamiento simultáneo de la tuberculosis en niños con infección por el VIH

La tuberculosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los niños que han contraído el VIH. Si bien el tratamiento preventivo con isoniazida se recomienda firmemente como parte del módulo integral de la atención de la infección por el VIH en todos los niños seropositivos, su aplicación es aun deficiente y la tuberculosis sigue siendo una causa frecuente de morbilidad y mortalidad (356). Se recomienda además un seguimiento estrecho de los contactos y la búsqueda sistemática de casos, a fin de procurar la detección temprana y mejorar la supervivencia. Cuando se diagnostica, se debe comenzar cuanto antes el TAR, en las primeras 8 semanas después del inicio del tratamiento antituberculoso (véase la sección 4.3.5 “Sincronización del TAR en adultos y niños con diagnóstico de tuberculosis”). De todas maneras la selección de los esquemas que sean compatibles con el tratamiento de la tuberculosis sigue planteando problemas, por ejemplo, a causa de las interacciones entre la rifampicina y el LPV/r o la NVP.

Las *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH* de la OMS del 2013 recomendaban la utilización del tratamiento con tres nucleósidos, basada en un ensayo aleatorizado en niños (174). Este estudio aportó evidencia preliminar sobre la eficacia del tratamiento con tres nucleósidos como una opción apropiada para los niños que necesitan tratamiento antituberculoso cuando ya están recibiendo el TAR, con sustitución por un esquema corriente de primera línea una vez que se ha completado el tratamiento antituberculoso (cuadro 4.9). Desde el 2010, la OMS recomienda la estrategia de “superpotenciar” el LPV/r con ritonavir (RTV) adicional (1:1 en lugar de la proporción 4:1 del LPV/r, es decir, dosis iguales de LPV y RTV) con el fin de administrar simultáneamente el tratamiento antituberculoso con rifampicina en los niños que reciben un esquema con LPV/r. El análisis preliminar de un estudio farmacocinético sin enmascaramiento no aleatorizado en curso, reafirma el respaldo a este enfoque (357), pero es necesario un análisis final que confirme estos resultados.

Los esquemas recomendados en los niños con diagnóstico de tuberculosis y que van a iniciar el TAR se resumen en el cuadro 4.9, junto con orientaciones más generales sobre la elección de los esquemas para el tratamiento simultáneo de la tuberculosis y la infección por el VIH.

Cuadro 4.9. Resumen de los esquemas de TAR recomendados en niños que necesitan tratamiento antituberculoso

| Esquemas recomendados en los niños y los adolescentes que inician el TAR durante el tratamiento antituberculoso ^{a,b} | | |
|--|-------------------|--|
| Menores de 3 años | | Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c . |
| 3 años y mayores | | Dos INRT + EFV o Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c . |
| Esquema recomendado en los niños y los lactantes que inician el tratamiento antituberculoso mientras están recibiendo TAR ^a | | |
| Niños tratados con un esquema corriente basado en los INNRT (dos INRT + EFV o NVP) | Menores de 3 años | Continuar con la NVP, asegurándose de que la posología sea 200 mg/m ² o Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c . |
| | 3 años y mayores | Cuando el niño está recibiendo EFV, continuar el mismo esquema. Cuando el niño está recibiendo NVP, sustituirla por el EFV o Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c . |
| Esquema recomendado en los niños y los lactantes que inician el tratamiento antituberculoso mientras están recibiendo TAR ^a | | |
| Niño tratado con esquema corriente basado en los IP (dos INRT + LPV/r) | Menores de 3 años | Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c o Continuar el LPV/r, agregando RTV a fin de alcanzar la plena dosis terapéutica ^d . |
| | 3 años y mayores | Cuando el niño no tiene antecedente de fracaso de un esquema basado en los INNRT: Sustituir por el EFV ^e o Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c o Continuar el LPV/r, agregando RTV a fin de alcanzar la plena dosis terapéutica ^d . Cuando el niño tiene antecedente de fracaso de un esquema basado en los INNRT: Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c o Continuar el LPV/r, agregando RTV a fin de alcanzar la plena dosis terapéutica ^d . Considerar una consulta con expertos con el fin de elaborar un esquema de segunda línea |

^a Asegurarse de que la posología de la rifampicina sea óptima, según las directrices posológicas (anexo 11c).

^b Sustituir los ARV basándose en un esquema adecuado para la edad y acorde con el TAR de primera línea recomendado a escala nacional.

^c El tratamiento con tres INRT solo se recomienda durante el tratamiento antituberculoso; cuando termine el tratamiento con rifampicina se debe reiniciar un esquema basado en los IP o los INNRT que sea adecuado para la edad. Según los resultados del ensayo clínico ARROW (174), este esquema se debe considerar la opción preferida en los menores de 3 años que están recibiendo un esquema basado en el LPV/r al comenzar el tratamiento antituberculoso. La aprobación de la FDA de los Estados Unidos de la utilización del EFV en los niños de 3 meses a 3 años de edad cuyo peso es superior a 3,5 kg ofrece una alternativa posible al tratamiento con tres INRT (358). Todavía no se recomienda un esquema basado en el EFV en los menores de 3 años de edad, pues se necesitan más datos farmacocinéticos que garanticen que la administración simultánea de la rifampicina no reduce las concentraciones del EFV por debajo del nivel terapéutico. El tratamiento con tres INRT también se debe considerar como el esquema preferido en los niños mayores de 3 años con antecedente de fracaso de un esquema basado en los INNRT.

^d Aumentar el RTV hasta alcanzar la misma dosis del LPV en mg y en una proporción de 1:1.

^e La sustitución por el EFV se debe considerar la opción preferida (359) y el EFV se puede mantener después de terminar el tratamiento antituberculoso, con fines de simplificación y armonización con las pautas terapéuticas de ARV utilizados en los niños mayores.

3TC lamivudina, ABC abacavir, AZT zidovudina, EFV efavirenz, FTC emtricitabina, INNRT inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa, INRT inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa, IP inhibidor de la proteasa, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r o RTV ritonavir.

4.4.7 Profilaxis en el lactante

NUEVA

Indicación de buenas prácticas

El TAR se debe iniciar con carácter urgente en todas las embarazadas y las mujeres lactantes, incluso cuando se detecta al final del embarazo o en el posparto, dado que la forma más eficaz de prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH consiste en reducir la carga viral materna.^a

^a Siempre que sea posible, se debe hacer todo lo necesario para detectar la infección por el VIH en las embarazadas con el tiempo suficiente para evitar la necesidad de una profilaxis de alto riesgo.

Recomendaciones

- **Los lactantes nacidos de madres con infección por el VIH que presentan un alto riesgo de contraer la infección deben recibir una profilaxis doble con AZT (dos veces al día) y NVP (una vez al día) durante las primeras 6 semanas de vida, ya sea que reciban lactancia materna o leche de sustitución (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).** NUEVA
- **Los lactantes que reciben lactancia materna que presentan un riesgo alto de contraer la infección,^a incluidos los lactantes en quienes se detectó la exposición al VIH durante el puerperio, deben continuar la profilaxis del lactante durante 6 semanas adicionales (total de 12 semanas de profilaxis del lactante) ya sea con AZT (dos veces al día) y NVP (una vez al día) o con NVP exclusivamente (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).** NUEVA
- Los lactantes cuya madre esté tomando TAR y que reciban leche materna deben completar 6 semanas de profilaxis del lactante con NVP diaria. Cuando los lactantes reciben alimentación de sustitución, se les debe administrar de 4 a 6 semanas de profilaxis del lactante con NVP diaria (o AZT dos veces al día) (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada para los lactantes que reciben leche materna; recomendación fuerte, evidencia de calidad baja para los lactantes que solo reciben alimentación de sustitución).

^a Los lactantes en alto riesgo de contraer la infección por el VIH se definen de la siguiente manera:

- nacidos de mujeres con infección por el VIH reconocida que han recibido menos de cuatro semanas de TAR en el momento de parto; O
- nacidos de mujeres con infección por el VIH reconocida y una carga viral superior a 1000 copias/ml en las cuatro semanas antes de parto, cuando se puede determinar la carga viral; O
- nacidos de mujeres con una infección reciente por el VIH durante el embarazo o la lactancia materna; O
- cuando se detectan por primera vez durante el período puerperal, con o sin una prueba negativa del VIH antes del parto.

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

Aunque las tasas de transmisión materno-infantil del VIH han disminuido en los últimos años, en el 2014 nacieron aun cerca de 220 000 lactantes con infección por el VIH. Se han propuesto diversos factores para explicarlo, como las mujeres que no reciben la prueba diagnóstica ni tratamiento antes del parto, las mujeres que acuden tarde a la atención prenatal y las que contraen el VIH durante el embarazo o la lactancia. En algunos países, se considera que la infección nueva por el VIH en las madres es una fuente importante de infecciones nuevas en los niños, pues las tasas de transmisión son especialmente altas en esta situación (360,361). La infección nueva por el VIH a menudo no se diagnostica hasta el momento del parto o en el puerperio. En un estudio de cohortes de Zimbabwe se informó que hasta 20% del total de la transmisión asociada con la lactancia materna ocurre en las mujeres que contraen el VIH en el período posnatal (362).

Abordar estas brechas exige prestar una atención especial a la promoción de la práctica generalizada de la prueba diagnóstica y el tratamiento de la infección por el VIH en el período prenatal y la repetición de la prueba a las mujeres seronegativas durante embarazo, en el momento del parto y durante la lactancia materna con el objeto de detectar toda nueva infección, sobre todo en los entornos con carga alta de la infección por el VIH. Al mismo tiempo, es importante examinar de nuevo el método de profilaxis del lactante en los lactantes nacidos de madres que no han recibido un TAR temprano y eficaz.

Las directrices de la OMS sobre la profilaxis del lactante en el marco del TAR materno no se han modificado desde el 2010. Se recomienda administrar a los lactantes que reciben leche materna 6 semanas de NVP diaria y a los lactantes que no reciben lactancia materna administrar AZT diaria o NVP dos veces al día durante 4 a 6 semanas.

En las directrices anteriores de la OMS se reconocía que cuando la madre comienza el TAR al final del embarazo, durante el trabajo de parto o el período puerperal, es posible que los lactantes que reciben lactancia materna no tengan una protección adecuada contra el VIH, pues se necesitan varias semanas hasta alcanzar la supresión viral materna. En estas situaciones, se recomienda que los programas consideren la posibilidad de prolongar la profilaxis del lactante hasta 12 semanas en lugar de 6 semanas de NVP. Desde entonces, se han obtenido nuevos datos, según los cuales es más eficaz la profilaxis del lactante combinada que la profilaxis con un solo fármaco para evitar la transmisión materno-infantil durante el parto a los lactantes nacidos de madres que no recibieron ARV antes del parto.

La meta de las nuevas recomendaciones consiste en optimizar la profilaxis del lactante y reducir aún más las tasas de transmisión durante el parto y por la leche materna, sobre todo en el caso de lactantes cuya madre no recibió una atención óptima.

Fundamentos y evidencia de apoyo

Se emprendió una revisión sistemática con el objeto de examinar la evidencia en favor del aumento del número de fármacos ARV que se administran en la profilaxis del lactante o de la prolongación de la profilaxis con respecto a las recomendaciones vigentes en los lactantes que presentan un riesgo alto de contraer la infección debido a la falta de TAR materno o a una carga viral alta en la madre. La OMS convocó además una consulta de expertos con el fin de revisar la evidencia y considerar otros aspectos.

La revisión sistemática (363) se centró en los estudios que comunicaban los resultados después de la utilización de esquemas combinados o prolongados de profilaxis en el lactante, en comparación con la norma vigente de atención. Aunque algunos de los estudios examinados se realizaron en entornos

donde la norma consiste en una alimentación de sustitución, los resultados se pueden aplicar a los grupos que reciben lactancia materna, pues la transmisión del VIH durante el parto representa un factor determinante de la transmisión materno-infantil del VIH en ambos entornos. Cuatro estudios reunieron las condiciones de inclusión, dos de ellos fueron ensayos clínicos aleatorizados y los otros dos fueron estudios de observación.

En el ensayo clínico HPTN 040 los lactantes con riesgo alto de contraer el VIH que no recibían leche materna y cuya madre no habían recibido ningún ARV durante el embarazo, se aleatorizaron para recibir uno de tres esquemas de profilaxis del lactante, a saber: un solo fármaco (6 semanas de AZT), dos fármacos (6 semanas de AZT más tres dosis de NVP en la primera semana de vida) o tres fármacos (6 semanas de AZT más 2 semanas iniciales de nelfinavir y 3TC). La tasa de transmisión intraparto fue significativamente inferior con las pautas terapéuticas que comprendían dos y tres fármacos, en comparación con la administración exclusiva de AZT (364). De todos los lactantes, 8,4% experimentaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con los fármacos estudiados y 3,4% eventos adversos graves probablemente relacionados con los fármacos estudiados. Se observaron tasas más altas en el grupo de tres fármacos (12,2% y 4,9%) que en el grupo de AZT exclusiva (6,9% y 3,7%) o en el grupo de dos fármacos (6,2% y 1,8%). La mayor parte de los eventos adversos graves consistió en neutropenia y anemia de grado 2 o más alto. Solo se comunicaron dos eventos adversos graves cutáneos (uno en el grupo de dos fármacos y uno en el de tres), pero ninguno se relacionó con los fármacos del estudio y no hubo ninguna diferencia en la mortalidad en los tres grupos del estudio.

El estudio HPTN 046 fue un ensayo clínico aleatorizado realizado en África subsahariana. Los lactantes expuestos al VIH alimentados por lactancia materna recibieron 6 semanas de NVP y luego se aleatorizaron en dos grupos para recibir 4,5 meses adicionales de NVP o placebo. En este grupo que recibía leche materna, los lactantes tratados durante 6 meses con NVP presentaron a los 6 meses una tasa de transmisión un 54% inferior, en comparación con los que recibieron solo 6 semanas de NVP. La mayoría de las madres en este estudio no recibió TAR antes del parto ni en el posparto. Sin embargo, es importante señalar que en los lactantes nacidos de madres que recibían TAR en el momento de la aleatorización, la tasa de transmisión posnatal fue extremadamente baja y no difirió entre los grupos que recibieron profilaxis prolongada con NVP y los que recibieron placebo. Los acontecimientos adversos graves fueron equivalentes en los lactantes con administración prolongada de NVP (16%) y los que recibieron placebo (15%), y no se observó una diferencia significativa en la frecuencia general de eventos adversos ni en la mortalidad entre los grupos de tratamiento (365).

Uno de los estudios de observación encontrados en la revisión sistemática comportaba un análisis de 5285 parejas de madre y lactante “de alto riesgo” (ya sea porque la madre no recibió ARV o solo los recibió en el parto o porque existía una carga viral detectable en la madre en el momento del parto) de ocho cohortes europeas. Se administró la profilaxis neonatal a 88% de los lactantes y el 24% recibió una profilaxis neonatal combinada. La profilaxis del lactante redujo de manera significativa la transmisión materno-infantil, pero no se observó ninguna diferencia en el riesgo de transmisión entre la profilaxis del lactante con un fármaco y la profilaxis combinada: la tasa de transmisión fue 18% sin profilaxis del lactante, 3,4% con un solo fármaco y 6,3% con la profilaxis combinada. Sin embargo, es probable que este resultado represente el efecto de variables de confusión residuales, pues la profilaxis combinada se asoció con factores de riesgo conocidos de transmisión, como una probabilidad cuatro veces mayor de que se administrara la profilaxis combinada a los lactantes de madres con una carga viral superior a 1000 copias/ml en el momento del parto. Los autores comunicaron los datos de toxicidad sobre un subconjunto de la cohorte (32%). En general, no se observó ninguna diferencia de eventos adversos graves en los lactantes que

recibieron uno, dos o tres fármacos. Cuando se comparó la neutropenia entre el grupo que recibió dos fármacos y el grupo que recibió tres, hubo una tendencia hacia un mayor número de eventos en el grupo de tres fármacos, pero sin significación estadística (366).

El diseño del segundo estudio de observación consistió en un solo grupo experimental y un grupo de referencia histórico de lactantes sin lactancia materna en Tailandia. En este estudio, cuando las madres habían recibido menos de 8 semanas de TAR antes del parto, se administró a los lactantes AZT + 3TC + NVP durante 2 semanas, seguidas de AZT + 3TC durante 2 semanas más (el esquema corriente de profilaxis del lactante consistía en 4 a 6 semanas de AZT). En este estudio, no se presentó ninguna infección intraparto en 88 parejas de madre y lactante, en comparación con una tasa prevista de transmisión intraparto de 2,0% según los datos históricos, cuando el lactante solo recibía AZT. La tasa de eventos adversos graves en los lactantes que recibieron profilaxis intensificada fue 13,6%, comparada con 21,7% en la cohorte de observación histórica (367).

Ninguno de los estudios examinados abordaba los lactantes detectados durante el puerperio ni lactantes expuestos a una infección nueva por el VIH durante el embarazo o la lactancia materna. Sin embargo, es probable que los resultados de la revisión sistemática se puedan aplicar también a estas situaciones.

Es importante señalar que las recomendaciones de una profilaxis prolongada en los lactantes que reciben leche materna dependen de que se inicie el TAR en la madre antes o al mismo tiempo que comienza la profilaxis en el lactante (ya sea al nacer o tan pronto como se detecte el VIH en la madre en el posparto), pues la finalidad de la profilaxis del lactante consiste en ofrecer un intervalo de protección al lactante mientras disminuye la carga viral de la madre que recibe el TAR.

Definición de los lactantes con riesgo alto de contraer el VIH

Aunque la revisión sistemática no lo analiza, se pueden tener en cuenta una diversidad de factores al evaluar el riesgo.

Los factores como la ruptura de membranas prolongada, el parto prematuro y el peso bajo al nacer ya no se asocian con un mayor riesgo de transmisión cuando las madres reciben TAR. Los principales determinantes del riesgo de transmisión en la era del TAR son la carga viral de madre y la duración del TAR materno. Las siguientes situaciones se pueden considerar como definiciones operativas de "alto riesgo":

- una infección nueva por el VIH en una mujer durante el embarazo o la lactancia (definida como un diagnóstico nuevo de infección por el VIH en una mujer durante el embarazo o la lactancia que había obtenido un resultado negativo en una prueba anterior durante el embarazo);
- una exposición al VIH reconocida por primera vez en el momento del parto o el período puerperal en un lactante que recibe leche materna;
- cuando está al alcance la determinación de la carga viral, las embarazadas cuya carga viral excede 1000 copias/ml en las últimas cuatro semanas antes del parto; y
- cuando no se cuenta con la determinación de la carga viral, las embarazadas que han recibido TAR durante menos de cuatro semanas.

Modificación de la estrategia de las pruebas de detección

En consonancia con las recomendaciones sobre el diagnóstico temprano en el lactante, no se recomienda ninguna estrategia específica de práctica de la prueba diagnóstica en el recién nacido de

alto riesgo. Sin embargo, dado que los lactantes en quienes se detecta por primera vez la exposición al VIH después del parto tienen un alto riesgo acumulado de haber contraído la infección por el VIH cuando se inicie la profilaxis, es recomendable realizar una prueba de detección del VIH por reacción en cadena de la polimerasa alrededor del momento en que se inicia la profilaxis. Esta medida contribuirá a reducir al mínimo el riesgo de surgimiento de resistencia por una profilaxis prolongada en los lactantes infectados y facilitar el vínculo al inicio oportuno del TAR.

Equidad y aceptabilidad

En una revisión bibliográfica cualitativa se exploró la aceptabilidad con relación a la duración y el número de fármacos ARV utilizados en la profilaxis del lactante (368). Nueve estudios publicados y el informe de una encuesta mundial abordaban los valores y las preferencias de los cuidadores de los lactantes expuestos al VIH y los profesionales de salud con respecto a la profilaxis del lactante en general. En conjunto, los estudios revelaron que las madres otorgan un valor muy alto a la protección de sus hijos para que no contraigan el VIH y que las intervenciones a corto plazo en el lactante destinadas a protegerlo contra la transmisión suelen ser aceptables. Algunos estudios señalaron las dificultades prácticas para administrar la medicación a los lactantes, destacando la necesidad de mejores formas farmacéuticas y una posología simplificada. Las madres expresaron inquietud acerca de los riesgos a largo plazo de administrar los ARV a los recién nacidos y señalaron que no se suministraba información sobre la posología y los posibles efectos tóxicos. En una encuesta a los profesionales de salud, la mayoría observó que sería problemático administrar múltiples medicamentos con fines de profilaxis y que si existiese un “comprimido profiláctico del lactante” adaptado a su edad, se aumentaría en gran medida la aceptabilidad y se disminuiría la probabilidad de errores de prescripción.

Consideraciones relacionadas con la implementación

La viabilidad de la profilaxis reforzada se relaciona con aspectos operativos. Estos aspectos incluyen el reconocimiento de los lactantes de alto riesgo y la administración de los esquemas de profilaxis. La carga viral materna alrededor del momento del parto es tal vez el indicador más fiable del riesgo de transmisión, pero en muchos entornos el acceso a la determinación de la carga viral y la disponibilidad oportuna de los resultados son limitados. Las plataformas en el lugar de atención pueden simplificar la práctica de las pruebas virológicas, pero cuando no se cuenta con estos adelantos, los criterios clínicos deben ser sencillos y claros. También es necesario tener en cuenta las opciones de tratamiento de una infección nueva y el rechazo del TAR por parte de la madre.

El suministro de múltiples medicamentos a los recién nacidos es problemático desde una perspectiva operativa y si la AZT y la NVP se proponen con base en los datos disponibles, una de ellas se administra una vez al día y la otra dos veces al día. La capacitación de los prestadores de atención de salud será fundamental para la aceptación de estas recomendaciones y los métodos posológicos innovadores (como una posología dos veces al día de la NVP) pueden contribuir a simplificar la administración. La disponibilidad de una CFDF en comprimido dispersable, que contenga dosis apropiadas para la profilaxis en el lactante, facilitaría sobremanera la aceptación de estas recomendaciones y se debe considerar como una prioridad en el campo del desarrollo farmacológico. Cuando el esquema recomendado no está al alcance o no es viable, se puede considerar la posibilidad de utilizar una CFDF triple, que contenga AZT, NVP y 3TC con el fin de simplificar la administración. Se acepta que, aunque no se ha confirmado un beneficio con la administración de tres fármacos en lugar de dos y que existe un cierto riesgo de más efectos tóxicos, en la práctica esta toxicidad es leve y breve. Dado que las dosis que contiene la CFDF triple comercializada son

más altas que las posologías recomendadas en la profilaxis, se aconseja consultar con expertos a fin de establecer la forma de fraccionar y administrar el comprimido CFDF con fines de profilaxis en los casos de alto riesgo.

Lagunas en la investigación

Entre las posibles esferas de investigación se cuentan estudios clínicos y farmacológicos que documenten el desarrollo de mejores formas farmacéuticas de ARV, incluidas las CFDF en dosis apropiadas para recién nacidos y lactantes. Sería muy valioso llevar a cabo investigaciones que evalúen la definición óptima de riesgo alto en el marco de la administración generalizada del TAR materno. También podría considerarse la investigación sobre la utilización de fármacos alternativos en la profilaxis que se toleren mejor y cuya eficacia sea mayor en la profilaxis del lactante, como los II.

4.4.8 Alimentación del lactante en el contexto de la infección por el VIH

Recomendaciones

Las autoridades sanitarias nacionales o subnacionales deben decidir si los servicios de salud fomentarán y apoyarán a las madres con infección conocida por el VIH, para que practiquen la lactancia materna y reciban intervenciones con ARV^a o para que eviten la lactancia materna.

En los entornos donde las autoridades nacionales hayan decidido que los servicios de salud maternoinfantil fomentarán y apoyarán principalmente la lactancia materna y las intervenciones con ARV como la estrategia con mayor probabilidad de proporcionar una supervivencia sin VIH a los lactantes cuya madre tiene una infección por el VIH que ya se conoce, estas mujeres deben ofrecer a sus hijos una lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y, a partir de este momento, introducir los alimentos complementarios adecuados y mantener la lactancia materna durante los primeros 12 meses de vida.^b De allí en adelante, la lactancia materna solo se debe interrumpir una vez que se pueda proporcionar una dieta segura y apropiada desde el punto de vista nutricional, al prescindir de la leche materna (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta durante los primeros 6 meses; evidencia de calidad baja para la recomendación de 12 meses).

^a Todas las mujeres con infección por el VIH reúnen los requisitos para iniciar el TAR sea cual fuere su cifra de linfocitos CD4.

^b Los lactantes que han contraído el VIH se beneficiarán con la lactancia materna prolongada y deben continuarla todo el tiempo que sea viable y deseable.

Fuente: Guidelines on HIV and infant feeding 2010. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en).

En las recomendaciones de la OMS con respecto al VIH y la alimentación del lactante se destaca el aumento de la supervivencia sin VIH de los lactantes expuestos al virus. Estas directrices han permanecido inalteradas desde el 2010, pero en el 2016 se darán a conocer las recomendaciones actualizadas de la OMS relacionadas con el VIH y la alimentación del lactante, que abordarán específicamente la duración y la sincronización de la lactancia materna en el marco del TAR materno durante toda la vida.

En los países donde la diarrea, la neumonía y la desnutrición siguen siendo causas importantes de mortalidad infantil, las recomendaciones tienen por objeto reducir el riesgo de transmisión del VIH por la leche materna. Este objetivo se logra sobre todo al proporcionar el TAR a las madres con infección por el VIH y la profilaxis con ARV a sus hijos, y al evitar al mismo tiempo la desnutrición y el mayor riesgo de infecciones graves de los lactantes y los niños, mediante la promoción de la lactancia materna. En otros entornos, en la actualidad se recomienda evitar toda lactancia materna.

La recomendación de la OMS se basó en la evidencia de que el máximo beneficio de la lactancia materna en materia de prevención de la mortalidad por diarrea, neumonía y desnutrición se alcanza durante los primeros 12 meses de vida y que el riesgo de transmisión del VIH a los lactantes durante la lactancia materna es bajo cuando la madre está recibiendo TAR (369,370). En el 2010, no se recomendó la lactancia materna después de los 12 meses debido a la incertidumbre acerca de la capacidad de los sistemas de salud para lograr la retención de las madres en la atención y para apoyar su adhesión al TAR durante períodos prolongados. Además, se contaba con escasos datos sobre los posibles eventos adversos en los lactantes expuestos a dosis bajas de fármacos ARV en la leche materna (371–373).

La adaptación a escala nacional de la recomendación de la OMS ha sido muy uniforme, aunque unos pocos países han normalizado la duración recomendada de la lactancia materna en las madres VIH+ a 24 meses, como se recomienda en las madres seronegativas. Contrariamente a las recomendaciones de la OMS, algunos países siguen recomendando menos de 12 meses de lactancia materna.

Consideraciones relacionadas con la implementación

Las recomendaciones de la OMS del 2010 hacían gran hincapié en promover y apoyar a las madres con infección por el VIH para que amamanten a sus hijos hasta los 12 meses de edad. Estas directrices reconocían que algunas madres tal vez no podían proporcionar una alimentación segura y adecuada a los niños después de los 12 meses de edad al prescindir de la lactancia materna. En estas situaciones, se sugería continuar la lactancia materna mientras las madres estuvieran recibiendo el TAR. En la actualidad, la OMS examina la conveniencia de recomendar la lactancia materna sin restricción a las madres con infección por el VIH que reciben TAR.

Consideraciones clínicas sobre el apoyo a la lactancia materna de las madres con infección por el VIH

Las principales consideraciones de orden clínico y de aplicación sobre la lactancia materna en las madres con infección por el VIH durante el tiempo que están recibiendo TAR son las siguientes:

- comunicar de manera clara y eficaz a los profesionales de salud, las madres y la comunidad la eficacia real del TAR para reducir los riesgos de transmisión posnatal por la leche materna;
- destacar el valor de la lactancia materna con respecto a la salud, el desarrollo y la supervivencia de las madres con infección por el VIH y de sus hijos cuando la madre está recibiendo el TAR;
- introducir y mantener intervenciones específicas (como el seguimiento integrado con vacunación y otros servicios dirigidos al niño sano) con el fin de mejorar el seguimiento de las parejas de madre y lactante después del parto y respaldar las prácticas de lactancia materna y la adhesión al TAR;
- insistir en la profilaxis posnatal de los lactantes: los lactantes cuya madre está recibiendo TAR y reciben leche materna deben completar 6 semanas de profilaxis del lactante con NVP diaria o cuando se consideran en alto riesgo de contraer el VIH, la profilaxis reforzada del lactante con AZT y NVP durante 6 semanas, seguidas ya sea por AZT y NVP o NVP exclusiva durante 6 semanas más (véase la sección 4.4.7 “Profilaxis en el lactante”); y

- vincular los resultados del diagnóstico temprano en el lactante a las prácticas apropiadas de alimentación del lactante: los lactantes con infección por el VIH deben continuar la lactancia materna hasta los 24 meses o más.

Además, es necesario reforzar la vigilancia de los posibles efectos tóxicos de la exposición prolongada del lactante a los ARV en la leche materna y continuar la farmacovigilancia a medida que se agregan nuevos fármacos a los esquemas de TAR materno. Es de interés especial comprender mejor los efectos de los ARV sobre los resultados del desarrollo neurológico, el crecimiento y la salud renal y ósea. Este cometido se podría lograr con una vigilancia de las cohortes de lactantes durante los primeros dos años de vida en centros centinela. En los lactantes que contraen la infección pese a las intervenciones de prevención de la transmisión maternoinfantil, su exposición a los fármacos por la leche materna tiene consecuencias en la resistencia y los efectos tóxicos, que pueden alterar el éxito de los esquemas de TAR en el niño.

Lagunas en la investigación

Se precisan datos programáticos sobre la adhesión al TAR posnatal y las modalidades de retención en la atención además de la duración de la lactancia materna en las mujeres con infección por el VIH, con el fin de estimar con mayor precisión el número de lactantes que contraen la infección después del parto. También es necesario conocer la tasa de infecciones nuevas por el VIH en las madres que amamantan, en las zonas con alta prevalencia de esta infección a fin de determinar la magnitud de este grupo poblacional y sus riesgos específicos.

Serían muy útiles nuevos estudios sobre los resultados a corto y a largo plazo en materia de salud de los lactantes en relación con la exposición prolongada y en dosis bajas a los fármacos ARV en la leche materna (especialmente EFV y TDF), sobre todo en cuanto se refiere al desarrollo neurológico, el estado nutricional (incluidos los micronutrientes), el metabolismo óseo y el crecimiento. No se conoce con certeza el paso de los ARV a la leche materna, y se precisan estudios farmacológicos que determinen el cociente entre la leche y el plasma maternos y también las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los lactantes, con el fin de comprender mejor la concentración de fármacos en la leche materna y la “dosis suministrada” al lactante de los numerosos ARV utilizados en la actualidad. Es necesario conocer todos los datos de cada ARV, pues estas características pueden diferir en los diversos fármacos.

Es preciso comprender mejor la relación entre el riesgo de transmisión posnatal y la carga viral según si la madre recibe o no el TAR. También se necesitan investigaciones sobre las intervenciones encaminadas a mejorar la retención en la atención y la adhesión posnatal a los ARV y la lactancia materna.

4.5 Seguimiento de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso terapéutico

4.5.1 Seguimiento de laboratorio antes y después de iniciar el TAR

La evaluación clínica y las pruebas de laboratorio desempeñan una función primordial en la evaluación de las personas después de un diagnóstico seropositivo frente al VIH, con el objeto de examinar la presencia de coinfecciones, enfermedades no transmisibles (ENT) y otras comorbilidades que pueden repercutir sobre la respuesta al tratamiento. Se recomiendan también pruebas de laboratorio con el fin de vigilar la respuesta al tratamiento y los eventuales efectos tóxicos de los ARV. En el cuadro 4.10 se resumen las pruebas de laboratorio recomendadas para la detección y el seguimiento de la infección por el VIH y también los métodos de detección de las coinfecciones y las ENT.

Cuadro 4.10. Pruebas recomendadas para la detección y el seguimiento de la infección por el VIH y estrategias de tamizaje de las coinfecciones y las enfermedades no transmisibles

| Fase del tratamiento de la infección por el VIH | Prueba recomendada | Aconsejable (si viable) |
|---|---|---|
| Diagnóstico de la infección por el VIH | Pruebas de detección del VIH (serología en los adultos y los niños a partir de los 18 meses de edad; diagnóstico temprano en los menores de 18 meses). Recuento de linfocitos CD4. Tamizaje de los síntomas de la tuberculosis. | Serología del VHB ^a (HBsAg). Serología del VHC. Antígeno criptocócico cuando la cifra de linfocitos CD4 \leq 100 células/mm ³ . ^b Pruebas de detección de las ITS. Prueba de embarazo a fin de decidir si se debe dar prioridad al inicio del TAR, con el objeto de prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH. Investigación de las principales enfermedades crónicas no transmisibles y otras comorbilidades. ^c |
| Seguimiento antes de iniciar el TAR | Recuento de linfocitos CD4 (cada 6 a 12 meses en las situaciones en las cuales se difiera el inicio del TAR). | |
| Inicio del TAR | | Determinación de la hemoglobina en caso de iniciar tratamiento con AZT. ^d Prueba de embarazo. Medición de la tensión arterial. Creatinina sérica y filtración glomerular estimada (FGe) en caso de iniciar tratamiento con TDF. ^e Alanina aminotransferasa en caso de iniciar tratamiento con NVP. ^f Recuento inicial de linfocitos CD4. |
| Durante el TAR | Carga viral (a los 6 meses y 12 meses después de haber iniciado el TAR y en adelante cada 12 meses). Recuento de linfocitos CD4 cada 6 meses hasta que la situación clínica del paciente sea estable recibiendo el TAR. | Creatinina sérica y FGe en caso de tratamiento con TDF. ^c Prueba de embarazo, sobre todo en las mujeres en edad fértil que no acuden a la planificación familiar y reciben tratamiento con DTG o dosis bajas de EFV. |
| Presunción de fracaso terapéutico | Creatinina sérica y FGe en caso de tratamiento con TDF. ^c Prueba de embarazo, sobre todo en las mujeres en edad fértil que no acuden a la planificación familiar y reciben tratamiento con DTG o dosis bajas de EFV. | Serología del VHB (HBsAg) ^{g,h} (antes de modificar el esquema de TAR, cuando no se practicó esta prueba al comienzo o cuando su resultado fue negativo y el paciente no recibió luego la vacuna) |

Cuadro 4.10. (Continuación)

^a Cuando sea viable, se debe determinar el HBsAg al comienzo, a fin de reconocer a las personas que presentan coinfección por el VIH y el VHB, quienes deben, por consiguiente, iniciar un TAR que contenga TDF.

^b Se puede considerar en los entornos donde existe una alta prevalencia de antigenemia criptocócica (>3%).

^c Pensar en investigar la existencia de enfermedades crónicas que pueden influir en el TAR, como la hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la tuberculosis según los protocolos del conjunto de intervenciones esenciales contra las ENT de la OMS (PEN), del Programa Mundial de Acción en Salud Mental (mhGAP) o los protocolos corrientes del país (véase la sección 5.3 "Prevención, detección y tratamiento de otras comorbilidades y atención crónica de las personas con infección por el VIH"). El seguimiento puede incluir una diversidad de pruebas, entre ellas la creatinina sérica y la filtración glomerular estimada (FGe), la concentración sérica de fosfatos inorgánicos y las tiras reactivas para proteinuria y glucosuria en orina (véase la fórmula de la FGe en la nota al pie de página en la sección 4.6.3).

^d En los niños y los adultos con alto riesgo de presentar eventos adversos provocados por AZT (baja cifra de CD4 o bajo IMC).

^e En las personas con un alto riesgo de presentar eventos adversos provocados por TDF, a saber: nefropatía subyacente, grupo de edad mayor, bajo IMC, diabetes, hipertensión arterial y utilización simultánea de un IP potenciado o de fármacos con posibles efectos nefrotóxicos.

^f En las personas con un alto riesgo de presentar eventos adversos provocados por la NVP, como el hecho de nunca haber recibido TAR, las mujeres VIH+ con cifras de linfocitos CD4 >250 células/mm³ y la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo, las enzimas hepáticas ofrecen un bajo valor pronóstico en la vigilancia de la toxicidad por la nevirapina.

^g En las personas coinfectadas por el VIH y el VHB que están recibiendo esquemas que contienen TDF y presentan un fracaso del TAR, este INRT se debe conservar, cualquiera que sea el esquema de segunda línea escogido.

AZT zidovudina, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FGe tasa de filtración glomerular estimada, HBsAg antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, ITS infección de transmisión sexual, TAR tratamiento antirretroviral, TDF tenofovir, VHB virus de la hepatitis B, VHC virus de la hepatitis C.

4.5.2 Seguimiento de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso terapéutico

NUEVA

Recomendaciones sobre el seguimiento sistemático

El seguimiento sistemático de la carga viral se puede practicar a los 6 meses, a los 12 meses y luego cada 12 meses cuando la situación clínica del paciente sea estable con el TAR, a fin de sincronizarlo con la notificación del seguimiento y la evaluación de rutina^a (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

En los entornos donde se puede realizar el seguimiento sistemático de la carga viral, es posible suspender la determinación de la cifra de linfocitos CD4 en las personas cuya situación clínica sea estable con el TAR y que hayan alcanzado la supresión virológica^b (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

^a La determinación de la carga viral se debe practicar poco tiempo después de iniciar el TAR (en los primeros 6 meses), a los 12 meses y en adelante al menos cada 12 meses con el fin de detectar el fracaso terapéutico. Cuando la determinación de la carga viral no está al alcance en la práctica corriente, se deben utilizar la medición de linfocitos CD4 y el seguimiento clínico con el objeto de diagnosticar el fracaso terapéutico y practicar de manera dirigida la determinación de la carga viral, a fin de confirmar el fracaso virológico cuando sea posible.

^b La OMS define las personas en situación clínica estable con el TAR según los siguientes criterios: han recibido TAR como mínimo durante un año, no presentan ninguna enfermedad ni embarazo actual, comprenden bien el sentido de la adhesión terapéutica de por vida y existen datos en favor del éxito del tratamiento (dos mediciones consecutivas de carga viral por debajo de 1000 copias/ml). Con respecto a las recomendaciones sobre la prestación de servicios en estas directrices (véase el capítulo 6 "Prestación de servicios"), otro criterio consiste en que no existan reacciones adversas a los medicamentos que exijan un seguimiento periódico, pero este criterio no es de interés para la presente recomendación.

Recomendaciones sobre el diagnóstico del fracaso terapéutico

Se recomienda la determinación de la carga viral como la estrategia preferida de seguimiento con el fin de diagnosticar y confirmar el fracaso del tratamiento^a (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Cuando la determinación de la carga viral no está al alcance en la práctica corriente, se deben utilizar la determinación de linfocitos CD4 y el seguimiento clínico con el objeto de diagnosticar el fracaso terapéutico (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

El fracaso virológico se define como la persistencia de una carga viral detectable por encima de 1000 copias/ml (esto es, dos mediciones consecutivas de la carga viral con un intervalo de 3 meses, habiendo reforzado la adhesión terapéutica entre las mediciones) como mínimo 6 meses después de haber comenzado un nuevo TAR.

Se pueden utilizar muestras de gotas de sangre seca provenientes de sangre venosa o capilar con el fin determinar la carga viral del VIH. Con estas muestras se puede adoptar un umbral de 1000 copias/ml para definir el fracaso virológico, como en el caso de las muestras de plasma (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

NUEVA

^a La muestra preferida para la determinación de la carga viral es el plasma. Las gotas de sangre seca se recomiendan en los entornos donde los obstáculos logísticos, operativos o de infraestructura impiden practicar el seguimiento sistemático de la carga viral en muestras de plasma.

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

Es importante practicar el seguimiento de las personas que reciben TAR a fin de procurar el éxito del tratamiento, reconocer los problemas de adhesión y decidir si es necesario cambiar de esquema de TAR en caso de fracaso terapéutico. En el 2013, la OMS recomendó la determinación de carga viral como el mecanismo preferido de seguimiento con el fin de diagnosticar y confirmar el fracaso del TAR. En comparación con el seguimiento clínico o inmunológico, la carga viral ofrece una indicación temprana y más exacta del fracaso terapéutico y de la necesidad de cambiar de fármacos de primera línea a fármacos de segunda línea y reducir así la acumulación de mutaciones de farmacorresistencia y mejorar los desenlaces clínicos (374). La medición de la carga viral también ayuda a diferenciar el fracaso del tratamiento de la falta de adhesión. Diferentes estudios indican que cerca de 70% de los pacientes que reciben un TAR de primera línea y que presentan una primera carga viral elevada lograrán suprimir de nuevo el virus tras una intervención de apoyo a la adhesión (375), lo cual insinúa que la falta de adhesión al tratamiento es el motivo de una alta carga viral en la mayoría de los casos. La carga viral puede ser además un indicador indirecto del riesgo de transmisión y de la eficacia real de las intervenciones de prevención a escala individual, sobre todo en las embarazadas (376) y también a escala de la población (377).

En este momento muchas directrices nacionales recomiendan ya sea el seguimiento dirigido o el seguimiento sistemático de la carga viral y los países están en el proceso de ampliar la escala del acceso a estos enfoques. Sin embargo, el acceso constante a la determinación corriente de la carga

viral sigue siendo limitado y se ha reconocido que esta situación es una razón importante de la detección de tasas fracaso terapéutico inferiores a lo previsto en los entornos con escasos recursos (378).

Seguimiento sistemático o dirigido de la carga viral con el objeto de detectar el fracaso virológico

El seguimiento sistemático de la carga viral se debe practicar a los 6 meses, a los 12 meses y luego cada 12 meses cuando la situación clínica del paciente sea estable con el TAR, a fin de detectar el fracaso terapéutico de manera más temprana y más exacta. Se llevó a cabo una revisión sistemática con el fin de evaluar el momento óptimo para practicar la determinación de la carga viral inicial y las siguientes (380). Pese a la evidencia de calidad muy baja de la revisión sistemática, el grupo de formulación de las directrices clínicas reconoció la importancia de ofrecer orientaciones claras sobre el momento de practicar la determinación sistemática de la carga viral y formuló la recomendación condicional de sincronizar el seguimiento corriente de la carga viral con los sistemas de seguimiento ordinario, mencionando una mejor armonización de los resultados y mayor viabilidad y aceptabilidad (380).

En los entornos con acceso limitado a la determinación de la carga viral, se debe aplicar una estrategia selectiva de determinación de la viremia con el fin de confirmar la presunción de fracaso terapéutico, que surge con base en los criterios inmunológicos o clínicos y evitar un cambio innecesario por un esquema de TAR de segunda línea. El seguimiento dirigido de la carga viral es menos costoso que la práctica sistemática, pero de igual manera que el seguimiento clínico e inmunológico, conlleva un riesgo de retrasar el cambio al TAR de segunda línea y puede aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad, selección de resistencia a los ARV y transmisión del VIH.

Umbral que define el fracaso virológico

Todavía no se ha establecido el umbral óptimo que define el fracaso virológico y decide el cambio de esquema ARV. La OMS recomienda un umbral de 1000 copias/ml con base en el hecho de que el riesgo de transmisión del VIH y de progresión de la enfermedad es muy bajo cuando la carga viral es inferior a esta cifra (381–383) y que por debajo de este umbral, pueden ocurrir incidencias pasajeras o intermitentes de baja viremia (de 50 a 1000 copias/ml) durante un tratamiento eficaz, pero no se han asociado con un mayor riesgo de fracaso terapéutico (384). La mayoría de las plataformas ordinarias de determinación de la carga viral que utilizan muestras de plasma ofrecen una exactitud diagnóstica adecuada con este umbral más bajo. Las dudas anteriores sobre la sensibilidad de las muestras en gotas de sangre seca se resolvieron con una revisión sistemática realizada al elaborar las presentes directrices.

Cuadro 4.11. Definiciones de la OMS de fracaso clínico, inmunológico y virológico para decidir el cambio de esquema de ARV

| Fracaso | Definición | Observaciones |
|-----------------------------|--|---|
| Fracaso clínico | <p>Adultos y adolescentes Episodio clínico nuevo o recurrente indicativo de una inmunodeficiencia grave (característica del estadio clínico 4 de la OMS), a después de 6 meses de tratamiento eficaz.</p> <p>Niños Episodio clínico nuevo o recurrente indicativo de una inmunodeficiencia avanzada o grave (característica del estadio clínico 3 y 4 de la OMS, con excepción de la tuberculosis) después de 6 meses de tratamiento eficaz.</p> | <p>La afección tiene que diferenciarse del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica que ocurre después de iniciar el TAR.</p> <p>En los adultos, ciertas enfermedades del estadio clínico 3 de la OMS (tuberculosis pulmonar e infecciones bacterianas graves) también pueden indicar un fracaso del tratamiento.^a</p> |
| Fracaso inmunológico | <p>Adultos y adolescentes Cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 250 células/mm³ después de un fracaso clínico.^b</p> <p>O</p> <p>Persistencia de cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/mm³.</p> <p>Niños <i>Menor de 5 años</i> Persistencia de cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³. <i>Mayor de 5 años</i> Persistencia de cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/mm³.</p> | <p>Sin que exista una infección concomitante o reciente que cause una disminución transitoria de la cifra de linfocitos CD4.</p> <p>Los criterios clínicos e inmunológicos actuales de la OMS ofrecen baja sensibilidad y un bajo valor diagnóstico de un resultado positivo para detectar a las personas en fracaso virológico. Por el momento, no se ha propuesto una definición alternativa de fracaso terapéutico ni una definición alternativa validada de fracaso inmunológico.</p> |
| Fracaso virológico | Una carga viral por encima de 1000 copias/ml en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 3 meses, habiendo ofrecido apoyo a la adhesión terapéutica después de la primera determinación. | Una persona debe haber recibido TAR por lo menos durante 6 meses antes de que se pueda determinar que un esquema ha fracasado. |

^a Véase en el anexo 10 la lista de las enfermedades clínicas asociadas con la infección por el VIH avanzada o grave con inmunodeficiencia.

^b Las directrices anteriores definían el fracaso inmunológico como una disminución con respecto a las cifras iniciales, pero esta definición ya no es aplicable en el contexto del inicio del TAR sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4. La opción de una cifra de linfocitos CD4 igual o inferior a 250 células/mm³ tras el fracaso clínico se fundamenta en un análisis de datos de Uganda y Zimbabue (379).

Determinación del fracaso terapéutico cuando no se practica el seguimiento de la carga viral

Donde el seguimiento de la carga viral no esté disponible, se recomienda el seguimiento clínico y la determinación de las cifras de linfocitos CD4. Sin embargo, los criterios inmunológicos y clínicos ofrecen baja sensibilidad y especificidad en la detección del fracaso terapéutico, sobre todo con cifras más altas de linfocitos CD4 y, además, es necesario definir nuevos criterios inmunológicos que sean más exactos (385). A falta de mejores criterios pronósticos del fracaso terapéutico, es importante utilizar el recuento de células CD4 y la evaluación clínica para reconocer a los pacientes en mayor

riesgo de progresión de la enfermedad y de mortalidad. Las directrices anteriores definían el fracaso inmunológico como una disminución con respecto a las cifras iniciales, pero esta definición ya no es aplicable en el contexto del inicio del TAR sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4. Al reconocer las limitaciones de los criterios vigentes, algunos estudios han propuesto otras estrategias como una determinación única de linfocitos CD4 igual o inferior a 250 células/mm³ tras el fracaso clínico (379) y los gráficos de riesgo en función la cifra de células CD4 con umbrales óptimos, para orientar la práctica selectiva de las pruebas de carga viral (386). Se justifica validar estos enfoques en otros entornos.

En un análisis de cohortes, que se actualizó para la formulación de las presentes directrices (387), se exploró el riesgo de mortalidad asociado con las cifras de linfocitos CD4 en los niños y se confirmó la adecuación de los umbrales vigentes para reconocer a los lactantes y los niños en quienes está fallando el TAR y que presentan el riesgo más alto de mortalidad (riesgo de mortalidad a un año superior a 5%). Desde la publicación de las directrices del 2013, un extenso ensayo clínico aleatorizado en niños (174) señaló que el seguimiento de la cifra de linfocitos CD4 ofrece una ventaja clínica con respecto al seguimiento clínico después del primer año de estar recibiendo el TAR y que la ausencia de mejoría es un indicador sensible de fracaso terapéutico. En un conjunto extenso de datos de observación se describió la asociación entre un aumento ponderal deficiente y el mayor riesgo de muerte (388), lo cual destaca la importancia del seguimiento del crecimiento en la evaluación clínica de rutina de los niños con infección por el VIH (véase la sección 4.3.4 “¿Cuándo iniciar el TAR en los menores de 10 años de edad?”) y sugiere que la pérdida del peso o el escaso aumento de peso son signos posibles de un fracaso terapéutico.

Interrupción del seguimiento de las cifras de linfocitos CD4 donde se puede determinar la carga viral

Algunos estudios recientes indican que en las situaciones donde se puede realizar sistemáticamente la determinación de la carga viral y las personas han alcanzado la supresión virológica, el seguimiento a largo plazo de las cifras de linfocitos CD4 es de escasa utilidad y suspenderlo daría lugar a una considerable reducción de los costos. Varios países han disminuido la frecuencia o abandonado la determinación corriente de la cifra de células CD4 en las personas cuya situación clínica es estable con el TAR y se basan solo en la carga viral para vigilar la respuesta al tratamiento y detectar un posible fracaso virológico.

En una revisión sistemática que analizó 13 estudios realizados en Asia, África, Europa, Estados Unidos y Australia se encontró que las disminuciones de las cifras de linfocitos CD4 en los adultos y los niños que han alcanzado la supresión virológica con el TAR son fenómenos infrecuentes, en general transitorios y se explican sobre todo por factores ajenos al VIH, como un tratamiento inmunodepresor concomitante. En términos generales, los datos científicos indican que las personas en situación estable que reciben TAR, en quienes se practica el seguimiento virológico, se podría interrumpir el seguimiento corriente de la cifra de células CD4 (383). En favor de esta recomendación está además la notable reducción de costos que aportaría la interrupción del seguimiento sistemático de las cifras de linfocitos CD4 (389–391) y su modelización. Esta última indica que la determinación de la carga viral es eficaz en función de los costos en las personas en situación estable, cuando forma parte de un módulo de atención que incluye consultas clínicas menos frecuentes e interrupción del seguimiento del recuento de linfocitos CD4 (véase el capítulo 6 “Prestación de servicios”).

Es importante señalar que los datos relacionados con los niños se limitaron a un estudio, en el cual la probabilidad más baja de disminución de los linfocitos CD4 (2,8%) se observó en los niños

mayores de 2 años sin inmunodepresión o con inmunodepresión leve (392). El seguimiento de la cifra de linfocitos CD4 se puede justificar en los menores de esta edad.

Determinación de la carga viral en la evaluación del riesgo de transmisión

En algunos entornos clínicos, la determinación de la carga viral puede ofrecer un valor agregado en la evaluación del riesgo de transmisión. Esto se aplica sobre todo a las embarazadas, que cuando no reciben TAR presentan un riesgo de transmisión materno-infantil que es proporcional a la carga viral (393). Aunque el TAR disminuye de manera considerable el riesgo de transmisión, persiste la misma asociación entre transmisión y carga viral. En las presentes directrices se propone una profilaxis reforzada del lactante, con administración simultánea de AZT y NVP, en lugar de AZT o NVP con el propósito de disminuir la transmisión a los lactantes de alto riesgo (394). Aunque el riesgo se puede definir mediante criterios clínicos, la carga viral es el mejor determinante del riesgo. La oportunidad de ofrecer una intervención y tal vez prevenir la infección de un lactante constituye una justificación sólida para dar prioridad al despliegue de las pruebas de carga viral en las mujeres durante el embarazo y alrededor de la fecha del parto.

Muestras de gota de sangre seca para el seguimiento de la carga viral

Las muestras de gota de sangre seca (GSS) ofrecen un método de mejorar la cobertura y el alcance de la determinación de la carga viral, en especial en las zonas remotas y rurales donde la preparación y el transporte de las muestras de plasma están limitados por la exigencia de la cadena de frío y la falta de personal competente para practicar la venopunción y la separación del plasma. En varios países se ha iniciado la utilización de muestras de GSS en la determinación de la carga viral, según los protocolos recomendados por los fabricantes, pese a la falta de autorización para esta indicación y estas muestras se han utilizado ampliamente en el diagnóstico temprano del lactante mediante análisis cualitativos de ácidos nucleicos, con gran aceptabilidad.

Las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013 recomiendan que puede ser necesario adoptar un umbral más alto en la definición de fracaso terapéutico cuando se utilizan muestras de GSS, debido a la incertidumbre sobre la exactitud de estas muestras en la medición de cargas virales inferiores a 1000 copias/ml.

En una revisión sistemática se analizaron 43 estudios que comparaban las muestras de GSS con las muestras de plasma en la determinación de la carga viral. El rendimiento general de las muestras de GSS exhibió sensibilidad y especificidad aceptables para detectar el fracaso virológico, cuando se comparó con la norma de referencia de la misma prueba, usando una muestra emparejada de plasma con 1000 copias/ml, con las técnicas más utilizadas (véase el cuadro 4.12) (395). Sin embargo, cabe señalar que algunos tipos de pruebas exhibían una baja sensibilidad en el momento de la presente evaluación (hasta junio del 2015) y se aconseja evitar su utilización. Esta menor sensibilidad significa que se prefieren las muestras de plasma para determinar la carga viral, pero los análisis de modelización indican que cuando estas pruebas se pueden realizar en muestras de GSS con sensibilidad y especificidad aceptables (>85%), los costos y los resultados son equivalentes. Otro trabajo de modelización realizado con el fin de respaldar la formulación de las presentes directrices, reveló que la determinación de la carga viral practicada en muestras de GSS es eficaz en función de los costos para definir el fracaso virológico, con un umbral de 1000 copias/ml y con el grado de certeza notificado en el metanálisis, cuando se utilizan con el fin de respaldar la atención diferenciada (es decir, citas menos frecuentes al consultorio en las personas estables, como se analiza en el capítulo 6 "Prestación de servicios") (396).

Cuadro 4.12. Desempeño del tipo de pruebas que emplean muestras de GSS, comparado con el plasma, utilizando un umbral de carga viral de 1000 copias/ml

| Fracaso | Abbott RealTime | Bioentric Charge Virale | bioMérieux Nucleisens | Roche TaqMan FVE | Roche TaqMan SPEX | Siemens kPCR |
|---|-----------------|-------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|--------------|
| Sensibilidad ^a (intervalo de confianza [IC] de 95%). | 95% (82–99%) | 95% (71–99%) | 84% (79–89%) | 85% (77–91%) | 99% (97–100%) | 91% (69–98%) |
| Especificidad ^a (IC de 95%). | 92% (79–97%) | 55% (35–74%) | 95% (86–98%) | 94% (85–98%) | 44% (18–74%) | 88% (75–94%) |

^a Estimación por combinación de datos de sensibilidad y especificidad según los datos publicados hasta junio del 2015 (395).

Una limitación importante de los datos que respaldan la utilización de las muestras de GSS en la determinación de la carga viral consiste en que en la mayoría de los estudios incluidos en el análisis se utilizaron muestras de sangre venosa preparadas en el laboratorio con pipetas de precisión para dispensar la sangre sobre el papel de filtro, en lugar de emplear muestras obtenidas en ámbitos de atención clínica. Además, cuando se usan las muestras de plasma en el seguimiento de la carga viral, la falta de integridad de la cadena de frío puede alterar la exactitud. Se necesitan más investigaciones que validen la utilidad de las muestras de GSS en los entornos programáticos habituales y que presten atención especial a la preparación de las muestras por personal de salud menos capacitado y utilizando diferentes tipos de papel de filtro.

Consideraciones relacionadas con la implementación

El acceso al TAR debe constituir la primera prioridad en todos los grupos etarios y la incapacidad de realizar las pruebas durante el seguimiento de la respuesta al tratamiento no debe ser un obstáculo para iniciar la administración de los ARV. Cuando la capacidad de determinar la carga viral es limitada, se debe introducir gradualmente. Los ejemplos de enfoques progresivos incluyen:

- utilizar inicialmente la carga viral como una prueba dirigida a confirmar el fracaso terapéutico;
- aprovechar los sistemas existentes de obtención y transporte de muestras de GSS para el diagnóstico en los lactantes, a fin de desplegar la determinación de la carga viral en los entornos de salud materno-infantil;
- dar prioridad a la determinación de la carga viral en las mujeres durante el embarazo y la lactancia, especialmente en el período alrededor de la fecha del parto, pues la supresión viral sostenida es primordial en la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH y una carga viral alta documentada en el momento del parto es una indicación para dar al lactante profilaxis reforzada;
- ofrecer de forma preferente la determinación de la carga viral a los lactantes infectados por el VIH y a los niños en quienes los criterios basados en las cifras de linfocitos CD4 son particularmente desfavorables, habida cuenta de las limitadas opciones terapéuticas para el tratamiento de por vida; además, se ha señalado que los lactantes expuestos al TAR materno o a la profilaxis posnatal presentan un alto riesgo de adquisición y selección de farmacoresistencia

del VIH (343) y, en consecuencia, se encuentran en mayor peligro de fracaso terapéutico temprano, sobre todo cuando se tratan con esquemas basados en los INNRT;

- en los entornos donde el seguimiento de la carga viral está ampliamente disponible, considerar la posibilidad de practicarla con mayor frecuencia en los adolescentes que presentan el riesgo más alto de farmacoresistencia del VIH y en quienes el seguimiento de la adhesión plantea dificultades específicas; y
- procurar que los prestadores de atención de salud cuenten con una formación adecuada en materia de determinación oportuna de la carga viral y adopción de las medidas clínicas apropiadas cuando la carga viral es alta, por ejemplo la intensificación del apoyo a la adhesión y los posibles cambios de esquema.

Los puntos de vista expresados en la consulta comunitaria emprendida durante la elaboración de las presentes directrices destacaron la importancia de mejorar los conocimientos sobre las pruebas de la carga viral (5). En general, se acepta que el acceso a las pruebas de carga viral aporta a los usuarios una medida de comprensión y de control de su infección por el VIH, y los motiva a adherirse y a participar en su tratamiento. El asesoramiento sobre la adhesión debe abordar las consecuencias de una carga viral detectable o no detectable, sobre todo en los entornos donde antes se definía el éxito terapéutico solo en función de un aumento de las células CD4.

El recuento de linfocitos CD4 en el seguimiento del TAR solo se debe suspender en los entornos donde puede asegurarse el seguimiento de la carga viral. La medición de los linfocitos CD4 sigue desempeñando una función importante en la evaluación del riesgo inicial de progresión de la enfermedad, en especial en el caso de las personas que acuden con una infección avanzada, en la decisión de comenzar o interrumpir la profilaxis de las infecciones oportunistas y en las decisiones sobre la priorización del inicio del TAR donde es imposible ofrecer un tratamiento universal. El recuento de linfocitos CD4 también puede ser importante en quienes el TAR está fracasando.

Las estrategias de determinación de la carga viral con el propósito de detectar o confirmar el fracaso terapéutico y el cambio de esquema de TAR en los adultos, los adolescentes y los niños se analizan en el anexo 12.

Lagunas en la investigación

Si bien se sigue procurando aumentar el acceso a la determinación de la carga viral, se reconoce que es posible que siga siendo difícil tener acceso a este tipo de pruebas durante algún tiempo. En estas situaciones, es preciso validar mejor la exactitud de otras estrategias clínicas e inmunológicas para pronosticar el fracaso virológico.

4.5.3 Vigilancia de la farmacoresistencia a los ARV

Los métodos actuales de evaluación de la farmacoresistencia todavía son demasiado costosos y complejos para ser utilizados en la práctica corriente como parte de una estrategia de salud pública, por lo que en la actualidad la OMS no recomienda la realización sistemática de las pruebas de resistencia con fin de orientar la selección del esquema de TAR.

En algunos países se utilizan las pruebas de resistencia con el objeto de fundamentar las decisiones terapéuticas. La OMS reconoce la utilidad de verificar la resistencia en cada paciente en estas situaciones, a condición de que se cuente con opciones adecuadas de tratamiento y exista personal nacional competente en la interpretación correcta de los resultados.

Con el propósito de fundamentar la toma de decisiones a escala poblacional, la OMS recomienda la vigilancia sistemática de la farmacorresistencia del VIH en los grupos que inician el TAR y en los grupos que han recibido el TAR durante 12 meses y durante más de 48 meses. Los resultados de estas encuestas respaldan la elección del TAR recomendado de primera y de segunda línea, y el uso de la profilaxis previa o posterior a la exposición (397).

El surgimiento de farmacorresistencia del VIH en los grupos que recibieron tratamiento se asocia con factores relacionados con la atención del paciente (y la supresión virológica a los 12 meses), el comportamiento de los pacientes (adhesión) y la gestión del tratamiento a escala del consultorio y del programa (retención en el TAR de primera línea y gestión de la compra y el suministro de fármacos ARV).

Son muchos los factores que se asocian con la aparición de farmacorresistencia del VIH. En general, estos factores se pueden dividir en las siguientes tres categorías: 1) factores propios del virus (como el subtipo del VIH, su capacidad de replicación y los polimorfismos preexistentes); 2) los factores relacionados con los fármacos (como la potencia, la farmacocinética, las interacciones farmacológicas, la tolerabilidad y la barrera genética a la resistencia); y 3) los factores programáticos (como la adhesión al TAR recetado, la continuidad en el suministro de los fármacos y la retención de los pacientes en el tratamiento). Si bien los factores del virus y los relacionados con fármacos suelen estar por fuera del ámbito de las autoridades de salud pública o los directores de programa, el seguimiento de los factores del programa de TAR puede alertar a los planificadores de los consultorios y del programa nacional sobre las situaciones que favorecen el fracaso virológico o el surgimiento de resistencia a escala poblacional. Una vez que se detectan estas situaciones, se pueden aplicar medidas en los consultorios o a escala programática destinadas a optimizar la atención del paciente y aminorar así el surgimiento de la farmacorresistencia prevenible del VIH.

La OMS recomienda integrar la prevención de la farmacorresistencia en los programas nacionales contra el VIH, mediante el seguimiento anual de los indicadores de alerta temprana y la implementación de la vigilancia de la farmacorresistencia del VIH (véase la sección 7.6.2 “Vigilancia de la farmacorresistencia”).

Los métodos de evaluación de la adhesión al TAR que se basan en la prescripción o en el recuento de pastillas son estimaciones objetivas calculadas a partir de los datos obtenidos de la práctica habitual de la farmacia y han demostrado ser factores pronósticos de los resultados virológicos y de farmacorresistencia (398).

Algunos ensayos clínicos aleatorizados comunican una selección de resistencia del VIH en al menos 70% de los pacientes con fracaso virológico (399) y otros estudios documentan la ausencia de resistencia al comienzo del TAR (400). Numerosos estudios han informado farmacorresistencia del VIH en proporciones considerables en el caso de pacientes con fracaso virológico confirmado (401–404).

Debería ser posible evaluar los indicadores de alerta temprana recomendados a partir de los datos corrientes del programa. Las metas mundiales apoyan los indicadores. El análisis de los indicadores y los planes de acción propuestos a partir de sus resultados contribuyen a la optimización del tratamiento de la infección por el VIH y reducen al mínimo el surgimiento de la farmacorresistencia del VIH. Se puede consultar información complementaria sobre el seguimiento de la farmacorresistencia del VIH en la sección 7.6.2 “Vigilancia de la farmacorresistencia”.

4.6 Farmacovigilancia de los ARV y sustituciones por toxicidad

4.6.1 Principios rectores

- Para iniciar el TAR no es necesario contar con el seguimiento mediante pruebas de laboratorio.
- El seguimiento de la seguridad y la toxicidad en las personas que reciben TAR se puede realizar mediante pruebas de laboratorio, orientadas en función de los síntomas.

4.6.2 Principales tipos de toxicidad de los ARV

Como en las directrices del 2013, en el presente documento se recomienda una estrategia de seguimiento de la seguridad y la toxicidad de los esquemas de TAR mediante pruebas de laboratorio, orientadas en función de los síntomas. Al mismo tiempo, se aconseja (sin exigirlo) practicar varias pruebas de laboratorio a fin de vigilar la toxicidad de los ARV en los grupos de alto riesgo que reciben determinados fármacos. En el cuadro 4.13 se indican las principales categorías de efectos tóxicos de los fármacos ARV más importantes y los factores de riesgo asociados.

Es necesario investigar mejor los métodos de farmacovigilancia orientados por los síntomas que permitan optimizar los desenlaces terapéuticos. Asimismo, se precisan más datos con el fin de definir si es necesario un seguimiento sistemático de laboratorio con relación a determinados tipos de efectos tóxicos (por ejemplo el seguimiento de la función renal en los pacientes que reciben TDF) en todas las personas o solo en las personas con mayor riesgo. En general, en el caso de una toxicidad o hipersensibilidad grave y potencialmente mortal, se debe interrumpir el TAR hasta que hayan desaparecido los síntomas y se pueda iniciar sin riesgo un esquema de sustitución.

En la sección 7.6.1 “Farmacovigilancia de los ARV” se ofrece información sobre los sistemas de vigilancia de la toxicidad de los fármacos ARV.

Cuadro 4.13. Tipos de toxicidad asociados con los fármacos ARV de primera, segunda y tercera línea

| ARV | Principales tipos de toxicidad | Factores de riesgo | Medidas propuestas |
|-------|---|--|--|
| ABC | Reacción de hipersensibilidad. | Presencia del alelo HLA-B*5701. | No utilizar el ABC en presencia del alelo HLA-B*5701. Sustituirlo por AZT o TDF. |
| ATV/r | Alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo PR y el complejo QRS). | Personas con trastornos pre-existentes de la conducción. Administración simultánea de otros fármacos que pueden prolongar el intervalo PR o el complejo QRS. Síndrome congénito de intervalo QT largo. | Utilizar con cuidado en las personas con una enfermedad preexistente de la conducción o en quienes reciben de manera simultánea fármacos que pueden prolongar el intervalo PR o el complejo QRS. |
| | Hiperbilirrubinemia indirecta (ictericia clínica). | Presencia del alelo 1A1*28 de la uridina difosfato (UDP) glucuroniltransferasa (UG-T1A1*28). | Este fenómeno es clínicamente benigno pero puede ser estigmatizante. Sustituirlo solo cuando pone en peligro la adhesión. |

Cuadro 4.13. (Continuación)

| ARV | Principales tipos de toxicidad | Factores de riesgo | Medidas propuestas |
|-------|--|---|---|
| | Nefrolitiasis. | Antecedente de nefrolitiasis. | Sustituir por LPV/r o DRV/r. Cuando están contraindicados los IP potenciados y han fracasado los INNRT en el TAR de primera línea, considerar la posibilidad de sustituirlos por inhibidores de integrasa. |
| AZT | Anemia y neutropenia graves. | Número de linfocitos CD4 ≤ 200 células/mm ³ . | Sustituir por TDF o ABC. Considerar la utilización de la zidovudina en dosis bajas (405). |
| | Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis. Lipoatrofia. Lipodistrofia. Miopatía. | IMC >25 (o peso corporal >75 kg). Exposición prolongada a los INRT. | Sustituir por TDF o ABC. |
| DTG | Hepatotoxicidad. Reacciones de hipersensibilidad. | Coinfección por el virus de la hepatitis B o C. Hepatopatía. | Cuando se utiliza el DTG en el TAR de primera línea y aparecen reacciones de hipersensibilidad, sustituirlo por otra clase terapéutica (EFV o IP potenciados). |
| DRV/r | Hepatotoxicidad. | Enfermedad hepática subyacente. Coinfección por el VHC o el VHC. Administración simultánea de fármacos hepatotóxicos. | Sustituir por ATV/r o LPV/r. Cuando se utiliza en el TAR de tercera línea, las alternativas disponibles son escasas. En las reacciones de hipersensibilidad, sustituirlo por otra clase terapéutica. |
| | Reacciones graves cutáneas y de hipersensibilidad. | Alergia a la sulfonamida. | |
| EFV | Persistencia de síntomas de toxicidad del sistema nervioso central (como mareo, insomnio, sueños anormales) o psíquicos (ansiedad, depresión, confusión mental). | Depresión u otro trastorno psíquico (anterior o en el momento de comenzar el estudio). | En caso de síntomas del SNC, administrar en la noche. Considerar la posibilidad de utilizar EFV en una dosis más baja (400 mg/día) o de sustituirlo por NVP o un inhibidor de la integrasa (DTG), cuando el EFV a 400 mg no corrige los síntomas. |
| | Convulsiones. | Antecedente de crisis convulsivas. | En el caso de hepatotoxicidad o reacciones de hipersensibilidad graves, sustituirlo por otra clase terapéutica (inhibidores de la integrasa o IP potenciados). |
| | Hepatotoxicidad. | Hepatopatía subyacente. Coinfección por el VHB y el VHC. Administración simultánea de fármacos hepatotóxicos. | |
| | Reacciones graves cutáneas y de hipersensibilidad. | Factor(es) de riesgo desconocido(s). | |
| | Ginecomastia. | Factor(es) de riesgo desconocido(s). | Sustituir por NVP u otra clase terapéutica (inhibidores de la integrasa o IP potenciados). |

Cuadro 4.13. (Continuación)

| ARV | Principales tipos de toxicidad | Factores de riesgo | Medidas propuestas |
|-------|--|---|---|
| ETV | Reacciones graves cutáneas y de hipersensibilidad. | Factor(es) de riesgo desconocido(s). | Sustituir por otra clase terapéutica (inhibidores de la integrasa o IP potenciados). |
| LPV/r | Anormalidades electrocardiográficas (prolongación del intervalo PR y del complejo QRS, taicardia helicoidal [<i>torsades de pointes</i>]). | Personas con enfermedades preexistentes del sistema de conducción Administración simultánea de otros fármacos que pueden prolongar el intervalo PR o el complejo QRS. Síndrome congénito de intervalo QT largo. Hipopotasemia. | Utilizar con cuidado en las personas con trastornos preexistentes de la conducción o en quienes reciben de manera simultánea fármacos que pueden prolongar el intervalo PR o el complejo QRS. |
| | Hepatotoxicidad | Hepatopatía subyacente. Coinfección por el VHB y el VHC. Administración simultánea de fármacos hepatotóxicos. | Cuando se utiliza LPV/r en el TAR de primera línea en los niños, sustituir por NVP o RAL en los menores de 3 años y por EFV en los niños de 3 años y mayores. El ATV se puede utilizar en los niños mayores de 6 años. Cuando se utiliza LPV/r en el TAR de segunda línea en los adultos y la persona ha tenido un fracaso con los INNRT en el TAR de primera línea, considerar la utilización de inhibidores de la integrasa. |
| | Pancreatitis | Infección avanzada por el VIH, consumo abusivo de alcohol. | |
| | Dislipidemia | Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como la obesidad y la diabetes. | Sustituir por otra clase terapéutica (inhibidores de la integrasa). |
| | Diarrea | | Sustituir por ATV/r, DRV/r o inhibidores de la integrasa. |
| NVP | Hepatotoxicidad. Erupción cutánea y reacción de hipersensibilidad graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. | Hepatopatía subyacente. Coinfección por el VHB y el VHC. Administración simultánea de fármacos hepatotóxicos. Recuento inicial de linfocitos CD4 alto (>250 células/mm ³ en las mujeres o >400 células/mm ³ en los hombres). | Cuando la hepatotoxicidad es leve, considerar la sustitución por EFV, incluso en los niños de 3 años de edad y mayores. En caso de hepatotoxicidad e hipersensibilidad grave y en los menores de 3 años de edad, sustituir por otra clase terapéutica (inhibidores de la integrasa o IP potenciados). |

Cuadro 4.13. (Continuación)

| ARV | Principales tipos de toxicidad | Factores de riesgo | Medidas propuestas |
|-----|---|---|---|
| RAL | Rabdomiólisis, miopatía o mialgia. | La administración simultánea de otros fármacos que aumentan el riesgo de padecer miopatía y rabdomiólisis, incluidas las estatinas. | Sustituir por otra clase terapéutica (etravirina, IP potenciados). |
| | Hepatitis e insuficiencia hepática. Erupción cutánea y reacción de hipersensibilidad graves. | Factor(es) de riesgo desconocido(s). | |
| TDF | Nefropatía crónica. Daño renal agudo y síndrome de Fanconi. | Nefropatía subyacente. Mayores de 50 años de edad. IMC <18,5 o peso bajo corporal (<50 kg) sobre todo en las mujeres. Diabetes no tratada. Hipertensión arterial no tratada. Administración simultánea de fármacos nefrotóxicos o de un IP potenciado. | Sustituir por AZT o ABC. No iniciar TDF con una FGe <50ml/min, hipertensión arterial no controlada, diabetes no tratada o en presencia de insuficiencia renal. |
| | Disminución de la densidad mineral ósea. | Antecedente de osteomalacia (en los adultos) y raquitismo (en los niños) y fracturas patológicas. Factores de riesgo de osteoporosis o disminución de la densidad mineral ósea. Deficiencia de vitamina D. | |
| | Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis. | Exposición prolongada a análogos de los nucleósidos. Obesidad. Hepatopatía. | |

ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudina, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FGe tasa de filtración glomerular estimada, INNR inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa, IP inhibidor de la proteasa, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r ritonavir, RAL raltegravir, SNC sistema nervioso central, TDF tenofovir, VHB virus de la hepatitis B, VHC virus de la hepatitis C.

4.6.3 Farmacovigilancia del TDF

Farmacovigilancia del TDF en adultos

La nefrotoxicidad del TDF se caracteriza por una disfunción tubular proximal, que se puede asociar con lesión renal aguda o nefropatía crónica y también con disminución de la densidad mineral ósea (406,407). Sin embargo, la incidencia de nefrotoxicidad de importancia clínica por TDF es muy baja en los ensayos clínicos aleatorizados, que comunican aumentos de la creatinina sérica de grado 3 y 4 en menos de 1% de los pacientes (408–410). En el 2015, una revisión sistemática de la toxicidad del TDF (411) indicó que el TDF se asociaba con menos interrupciones en general y menos interrupciones debidas a reacciones adversas, en comparación con AZT y d4T. No obstante, persisten inquietudes sobre la toxicidad del TDF. La revisión reveló que el TDF se asocia con disminuciones

moderadas de la FGe¹, la depuración de creatinina y la densidad mineral ósea en la cadera y también en la columna vertebral, además de aumentos de la creatinina sérica. Según la revisión sistemática, en comparación con el TDF, la administración del TAF durante 48 semanas se asocia con una mortalidad más baja, menos interrupciones del tratamiento en general, menos interrupciones debidas a reacciones adversas y una FGe considerablemente más alta (412).

En abril del 2016, la FDA de los Estados Unidos aprobó el TAF, un profármaco del TDF con una dosis inferior de principio activo, pero su disponibilidad es todavía muy limitada. La revisión sistemática destacó la necesidad de un mayor seguimiento a fin de determinar si la disminución de la FGe con el TDF se estabiliza después de 48 semanas de tratamiento. Un ensayo clínico señaló que una modificación temprana de la FGe después de iniciar tratamiento se estabilizaba más adelante (413). Sin embargo, cuando se combinaron los valores informados en cohortes durante un período más prolongado, se observó una tendencia a la disminución continua de la FGe durante un extenso período. Se precisan nuevas investigaciones que exploren si la insuficiencia renal es reversible después de interrumpir el TDF (414–416). En general, la incidencia de nefropatía crónica permaneció baja en los pacientes expuestos al TDF y la incidencia de daño renal agudo fue muy baja (417–420). Los datos indican que la mejoría de la función renal resultante del TAR puede compensar el riesgo de toxicidad del TDF en las personas con infección por el VIH que no sufren una nefropatía secundaria ni presentan factores de riesgo.

La creatinina sérica y las pruebas glomerulares pueden no medir adecuadamente la lesión tubular. Es necesario evaluar cuál es el mejor criterio para vigilar la nefrotoxicidad causada por TDF; entretanto, la vigilancia de laboratorio con una prueba de creatinina no es obligatoria al iniciar el tratamiento con TDF. Sin embargo, la prueba se aconseja en las personas de alto riesgo con el fin de detectar y limitar una mayor progresión de la disfunción renal. Los principales factores de riesgo de daño renal con TDF son las nefropatías subyacentes, la edad después de los 50 años, el peso corporal bajo (<50 kg) sobre todo en las mujeres y la hipertensión arterial y la diabetes sin tratar. La utilización de TDF con otros fármacos nefrotóxicos, incluidos los que se venden sin prescripción como los antiinflamatorios no esteroideos, los IP potenciados y el ledipasvir, que es un antiviral de acción directa (AAD) utilizado para tratar la infección por el virus de la hepatitis C y que provoca una mayor disminución inicial de la función renal. Esta disminución puede ser más importante cuando el TDF se administra en combinación con el ATV/r, en comparación con la administración combinada con el LPV/r (420). Las personas con un deterioro importante de la FGe al comienzo del tratamiento (<50 ml/min) no deben iniciar con TDF.

Muchos países están recomendando el seguimiento de la depuración de la creatinina, pero su falta de disponibilidad no debe ser un obstáculo para iniciar el tratamiento con TDF. En una revisión sistemática (421) se examinó si en los entornos donde no existe un laboratorio ordinario, el uso de una tira reactiva de orina sería una intervención eficaz para detectar una disminución de la función renal o una disfunción tubular proximal. También se analizaron los datos que comparaban la glucosa o las proteínas de la albúmina en orina medidas con una tira reactiva. No se encontró evidencia que pueda orientar la práctica, sobre la exactitud de la prueba con tiras reactivas de glucosa en orina para detectar la nefrotoxicidad en los pacientes seropositivos frente al VIH que reciben TDF, cuando no se dispone de métodos de laboratorio. Además, se han demostrado pruebas indirectas de una sensibilidad deficiente de las pruebas de proteinuria con tiras reactivas para detectar el

¹ En la estimación de la FGe se aplican las fórmulas de Cockcroft–Gault (CG) o la MDRD del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*. Fórmula CG: $FGe = (140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso en kg}) \times 0,85 (\text{en mujeres}) / (72 \times \text{creatinina sérica en mg/dl})$: <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>.

Fórmula MDRD: $FGe = 175 \times (\text{creatinina sérica}) - 1,154 \times (\text{edad}) - 0,203 \times (1,212 \text{ en personas de raza negra}) \times (0,742 \text{ en mujeres})$: http://touchcalc.com/e_gfr.

daño renal en el seguimiento corriente (422). Se ha documentado la utilización de la FGe, el cociente albúmina/creatinina o albúmina/proteína o la determinación de las proteínas de peso bajo molecular en muestras de orina, pero todavía no es claro si sus resultados corresponden a afecciones con importancia clínica relacionadas a la toxicidad del TDF (423). No se puede formular ninguna recomendación sobre una estrategia de análisis en el lugar de atención para vigilar la nefrotoxicidad del TDF mediante tiras reactivas urinarias (424).

Farmacovigilancia del TDF en adolescentes y niños

La revisión sistemática indicó que la toxicidad del TDF en los niños y los adolescentes podría ser equivalente a la observada en los adultos (411). Sin embargo, aún faltan datos y los efectos tóxicos renales y óseos en los niños y los adolescentes en período de crecimiento siguen siendo fuente de preocupación. En el contexto de la falta de formulaciones pediátricas, se debe considerar el refuerzo de la farmacovigilancia del TDF, incluidos los niños pequeños o los adolescentes con peso corporal bajo, en quienes se administran comprimidos para adultos fraccionados (321).

La radioabsorciometría de doble energía no es practicable en la mayoría de los entornos, pero se recomienda el seguimiento cuidadoso del crecimiento de los adolescentes y los niños que están recibiendo TDF (328). Cuando está al alcance la determinación del fosfato sérico, por extrapolación una baja concentración, un nivel bajo de fosfato sérico debería alertar sobre la posible pérdida de densidad mineral ósea. Es de gran importancia mejorar la exactitud de la posología en los niños y los adolescentes con el fin de disminuir la toxicidad (329) (véase el anexo 11: Posología de los ARV recomendados).

Consideraciones clínicas

- Los análisis sistemáticos de laboratorio no son obligatorios para iniciar el tratamiento con TDF.
- Se debe practicar la medición sistemática de la tensión arterial a fin de detectar la hipertensión arterial.
- Cuando es posible determinar la creatinina en la práctica corriente, se debe calcular la FGe antes de iniciar un esquema que contiene TDF.
- El TDF no se debe iniciar cuando la FGe es <50 ml/min ni en caso de hipertensión arterial o diabetes no controladas o de insuficiencia renal.
- Es necesario practicar en los pacientes el tamizaje de los factores de riesgo asociados como la hipertensión arterial o la diabetes y supervisar su tratamiento.
- Se debe supervisar con cuidado el crecimiento de los niños que reciben TDF.

4.6.4 Farmacovigilancia de los inhibidores de la integrasa

Los nuevos II han demostrado un perfil de toxicidad favorable y un potencial bajo de interacción farmacológica en los ensayos clínicos (425–427). En el 2015, una revisión sistemática sobre la toxicidad de los II, RAL y DTG, (411) encontró menos interrupciones del tratamiento en general, al compararlos con el EFV y la NVP y una tendencia hacia menos interrupciones debidas a las reacciones adversas (2%–3%).

El DTG puede causar náuseas, cefalea y diarrea que suelen ser leves o moderadas y no limitan el tratamiento. Los efectos adversos graves incluyen una disfunción hepática, sobre todo en los pacientes coinfectados por el VHB o el VHC y reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves (428). El DTG no necesita un potenciador (como el RTV o el COBI), lo cual aminora la posibilidad

de interacciones farmacológicas (429). Se ha comunicado que el DTG altera la función renal con un aumento de 10% de la creatinina sérica debido a la inhibición de la proteína de transporte renal y en consecuencia una más baja depuración de la creatinina, pero sin ninguna modificación de la FGe. No se ha notificado tubulopatía ni interrupción del DTG debido a la nefrotoxicidad (429).

El RAL tiene un perfil de toxicidad favorable y las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia como diarrea, náuseas y cefalea suelen ser de leves a moderadas y no limitan el tratamiento (430). Las reacciones adversas graves como el exantema, las reacciones de hipersensibilidad, la insuficiencia renal aguda grave asociada con rabdomiólisis y la depresión solo se han informado en raras ocasiones. El RAL también se ha vinculado a casos de síndrome de Stevens-Johnson con afectación hepática concomitante. Los datos preliminares indican que el RAL se podría administrar de manera simultánea con el tratamiento antituberculoso (rifampicina) sin interacción farmacológica y pocos efectos colaterales. Sin embargo, debido al tamaño reducido del estudio, estos resultados precisan mayor evaluación (431). La evidencia de la revisión sistemática (411) indicaron que la dislipidemia es menos probable con el RAL que con el LPV/r y que la afección de la densidad mineral ósea es menor que la observada con los tratamientos que contienen EFV, DRV/r y ATV/r.

El perfil de toxicidad del RAL en los niños y los adolescentes de 2 a 18 años de edad es comparable con el observado en los adultos (411). No se ha establecido el perfil del DTG en los menores de 12 años de edad o cuyo peso es inferior a 40 kg, ni en los pacientes pediátricos que han recibido II y en quienes se documentó o se presumió clínicamente una resistencia a los mismos.

Existen pocos datos sobre la utilización de los II (DTG y RAL) en las embarazadas o las mujeres que lactan. Véase la sección 4.6.6 "Consideraciones especiales de farmacovigilancia durante el embarazo y la lactancia materna".

4.6.5 Farmacovigilancia de otros ARV en adultos, adolescentes y niños

Farmacovigilancia del abacavir

La utilización del ABC ha sido limitada debido a su perfil de toxicidad, que incluye un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad e infarto de miocardio en adultos (432). La reacción de hipersensibilidad que se asocia con la presencia del alelo de HLA-B* -5701 representa una preocupación mayor en los niños (433–435). Una revisión sistemática actualizada y un metanálisis que se llevó a cabo durante la elaboración de las presentes directrices (331) reveló que, de los 2546 pacientes tratados, hubo resultados adversos en 1769 niños (entre 0 y 18 años de edad) expuestos a un esquema que contenía ABC. Pese a la heterogeneidad de los estudios sobre la incidencia de resultados adversos, la revisión no encontró ningún aumento de las reacciones de hipersensibilidad, las interrupciones de tratamiento debidas a la toxicidad, las reacciones de grado 3 y 4 o la muerte asociadas con la exposición al ABC, en comparación con la exposición a otros ARV. En la revisión sistemática, la estimación de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en los niños expuestos al ABC fue baja (2,2%), al igual que el número de defunciones notificadas (3,3%) y ninguna de las defunciones se asoció con la toxicidad del ABC.

En los adultos se informó una sólida correlación entre la reacción de hipersensibilidad causada por el ABC y la presencia del genotipo del alelo HLA-B* -5701 (436), pero esta asociación no se ha estudiado en los niños. La revisión incluía datos comparativos de dos ensayos clínicos aleatorizados (437,438) realizados en un entorno con alta prevalencia del alelo HLA-B* -5701, antes de introducir la detección sistemática del alelo previa al tratamiento, y en un entorno de baja prevalencia (318). La prevalencia del genotipo del alelo HLA-B* -5701 parece diferir de manera significativa según la etnia, con una prevalencia superior a 5% en las personas de origen caucásico, moderada en las personas de origen asiático (4,0% en tailandeses, 3,4% en camboyanos) e inferior a 2% en las personas

de origen africano y 0,6% en las personas de origen chino. Desde el 2008 la FDA y las directrices pediátricas sobre los ARV de los Estados Unidos recomiendan en la ficha técnica del medicamento la detección sistemática del alelo HLA-B*-5701 antes de iniciar el tratamiento con el ABC, al igual que la Agencia Europea del Medicamento. Se necesitan más datos con el fin de evaluar la prevalencia del alelo HLA-B*-5701 en las poblaciones asiáticas. Entretanto y habida cuenta de la escasa frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad, donde no se puede practicar la detección sistemática del alelo, el personal médico apropiadamente capacitado debe tratar a los pacientes con criterio clínico y dispensar educación a los cuidadores y a los niños mayores.

En general, la revisión reveló una frecuencia alta de interrupción del tratamiento debida a los efectos tóxicos, incluidas las reacciones adversas graves y otras reacciones más leves (de grado 1 o 2 como vómitos, náuseas, fiebre, diarrea y exantemas) con los fármacos pediátricos (ABC, AZT o d4T). La síntesis de las pruebas cualitativas destacó las inquietudes de los cuidadores por las reacciones adversas que con frecuencia llevan a los niños a rechazar el TAR (grado de certeza moderada) (439). Es necesario mantener la vigilancia clínica y estar alerta con respecto a las reacciones adversas en los niños y los adolescentes que reciben TAR.

Farmacovigilancia del efavirenz

Los principales efectos tóxicos del EFV consisten en efectos colaterales del SNC, que suelen desaparecer después de unas pocas semanas. En algunos casos, pueden persistir durante meses o no resolverse en absoluto (440).

En una revisión sistemática reciente que examinaba el riesgo de interrupción debida a las reacciones adversas asociadas con el EFV en comparación con otros fármacos ARV en el tratamiento de primera línea, se encontró que el EFV era bien tolerado y más de 90% de los pacientes continuaba recibiendo el esquema de primera línea con EFV después de un período de seguimiento promedio de 78 semanas. Aunque el riesgo relativo de interrupción fue mayor con el EFV que con la mayor parte de las alternativas restantes de primera línea, las diferencias absolutas fueron inferiores a 5% y no hubo ninguna diferencia en el riesgo de reacciones adversas clínicas graves. La tasa de ideación suicida fue baja (0,6%) y no se informaron suicidios (247). En los niños, es necesario vigilar con cuidado la toxicidad del SNC, pues los más pequeños tienen mayor dificultad en caracterizar los síntomas.

Un ensayo aleatorizado que comparaba el EFV en la dosis corriente de 600 mg/día con la dosis más baja de 400 mg/día en adultos, que no incluía embarazadas, reveló que se notificaron menos reacciones adversas relacionadas con el EFV en la dosis más baja, incluso menos síntomas del SNC, un resultado que documenta la nueva recomendación de utilizar la dosis menor como parte del TAR de primera línea (269) (véase la sección 4.4.1 "TAR de primera línea para adultos").

Pese a las inquietudes sobre el posible riesgo de teratogenicidad asociado con la administración de EFV durante el embarazo, la actualización de una revisión sistemática del 2015 no encontró ningún aumento global de la incidencia de anomalías congénitas tras la exposición al EFV durante el primer trimestre, en comparación con otros ARV (259). La seguridad toxicológica del EFV en las embarazadas se examina en detalle en la sección 4.6.6 "Consideraciones especiales de farmacovigilancia durante el embarazo y la lactancia materna".

Farmacovigilancia de la nevirapina

La determinación de las enzimas hepáticas tiene muy bajo valor pronóstico en las reacciones adversas a los esquemas que contienen NVP. Sin embargo, se recomienda su realización siempre que sea viable, sobre todo en las mujeres con infección por el VIH cuya cifra de linfocitos CD4 es superior

a 250 células/mm³ y en las personas positivas al VIH y coinfectadas por el VHB o el VHC.

Farmacovigilancia de la zidovudina

La AZT se asocia con un riesgo de toxicidad hematológica y se debe considerar la determinación de la hemoglobina antes de iniciar el TAR, sobre todo en los adultos y los niños con peso corporal bajo, cifras bajas de linfocitos CD4 e infección avanzada por el VIH. Se recomienda supervisar toda anemia grave al inicio en los adultos y los niños (hemoglobina <6,5 g/dl) y durante el tratamiento, sobre todo en quienes reciben AZT como parte del tratamiento de primera línea (véase la sección 4.6.2 “Principales tipos de toxicidad de los ARV”).

4.6.6 Consideraciones especiales de farmacovigilancia durante el embarazo y la lactancia materna

Seguridad del efavirenz y el tenofovir durante el embarazo

En el 2015, algunas revisiones sistemáticas actualizadas y metanálisis revelaron que los datos sobre la toxicidad de EFV y TDF durante el embarazo eran tranquilizadores y confirmaban los resultados de las revisiones anteriores realizadas en el 2013 durante la elaboración de las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS (259,260,441).

El examen de la evidencia no reveló ningún aumento del riesgo global de anomalías congénitas con el EFV, en comparación con otros ARV. El riesgo de aparición de defectos del tubo neural asociados con el EFV fue bajo (0,05%) y es equivalente al riesgo de la población general en los Estados Unidos de 0,02 a 0,2%, lo cual confirmó los resultados de estudios analizados en el 2013 durante la formulación de las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS (259,441,442).

El análisis de la evidencia no reveló ningún aumento del riesgo de desenlaces obstétricos anormales como las anomalías congénitas, del crecimiento, la salud ósea, el peso al nacer bajo o intermedio, la prematuridad, la pérdida de embarazos o los abortos espontáneos u otras reacciones adversas maternas graves con el TAR basado en TDF, en comparación con las embarazadas que recibían otras farmacoterapias triples sin TDF. La revisión de la evidencia concuerda con los datos del Antirretroviral Pregnancy Registry (442) que comporta ahora un número suficiente de exposiciones al TDF durante el primer trimestre y permite descartar un aumento hasta de 1,5 veces del riesgo de toda anomalía congénita, con una prevalencia de 2,3% de defectos congénitos globales tras la exposición al TDF durante el primer trimestre, lo cual es equivalente a la prevalencia de 2,7% en la población general de los Estados Unidos. Los datos actuales en el ser humano indican que el TDF no aumenta el riesgo de aparición las anomalías congénitas graves.

Los datos sobre la toxicidad materna o del crecimiento del lactante y los efectos adversos óseos asociados con la exposición al TDF siguen siendo limitados. Solo en un estudio se midió directamente la densidad mineral ósea en los recién nacidos y reveló una pérdida significativa de la misma en los recién nacidos expuestos al TDF, en comparación con los niños sin exposición al fármaco. Sin embargo, no se cuenta con datos longitudinales y la importancia clínica de este resultado no es clara (443). Aunque no se han encontrado diferencias significativas en los criterios antropométricos al nacer de los niños expuestos al TDF y los recién nacidos no expuestos, un estudio comunicó puntuaciones promedio ligeramente inferiores en las escalas de la talla para la edad en los niños expuestos al TDF comparados con los lactantes no expuestos, al año de edad. Sin embargo, en otro estudio con un seguimiento de dos años, esta diferencia no persistió (370,444).

Seguridad del dolutegravir y el raltegravir durante el embarazo

No se cuenta con datos sobre la seguridad toxicológica de los II durante el embarazo y la lactancia materna (411,442). En especial, la seguridad del DTG durante el embarazo no está bien establecida, pues no existen datos publicados de seguridad o eficacia con respecto a los desenlaces del tratamiento de mujeres con DTG durante el embarazo. Además, los complementos de calcio y de hierro que se suelen administrar durante embarazo pueden disminuir de manera notable la concentración del DTG (445). Aunque no existen datos de experimentación animal en favor de una toxicidad fetal de alguno de los II, en la actualización vigente del Antirretroviral Pregnancy Registry se informan solo 391 exposiciones documentadas a los II durante el embarazo (442). A falta de estudios bien controlados en las embarazadas, el DTG y el RAL solo se deben utilizar cuando las ventajas percibidas contrarrestan los riesgos. A efectos prácticos, en la mayoría de los entornos, el tratamiento de primera línea de las embarazadas se debe seguir basando en los fármacos que cuentan con datos adecuados de seguridad toxicológica. Por estas razones, se prefieren los esquemas que comportan EFV a los que contienen DTG hasta que existan más datos.

Seguridad de la nevirapina durante el embarazo

La posibilidad de que el riesgo de reacciones hepáticas y cutáneas graves sea mayor con la NVP que con el EFV se abordó en las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013. La revisión sistemática realizada en ese momento indicó que la frecuencia aumentaba, pero no era mayor que la observada en la población adulta en general y se concluyó que la NVP se debe utilizar con cautela en las embarazadas o en las mujeres que pueden quedar embarazadas (294). El mayor riesgo de reacciones hepáticas y cutáneas con la NVP durante el embarazo y cuando las cifras de linfocitos CD4 son más altas, dio lugar a la recomendación del 2013 que favorecía el EFV como el INNRT de primera línea.

Consideraciones específicas sobre la seguridad del TAR antes de la concepción

En algunos estudios se ha asociado la utilización del TAR durante el embarazo, en especial cuando se inicia antes de la concepción, con un mayor riesgo de resultados obstétricos adversos, como el parto prematuro y el peso bajo al nacer en los países de ingresos altos y bajos (446–449). En el 2015, se llevó a cabo una revisión sistemática durante la preparación de las presentes directrices con el fin de evaluar la seguridad de la utilización del TAR en cuanto a los resultados obstétricos y se comparó el uso del TAR antes de la concepción con el inicio del TAR durante el embarazo (450). Los datos revelaron un riesgo mayor con el TAR iniciado antes de la concepción, con respecto a los resultados obstétricos adversos de parto prematuro (12 estudios, evidencia de calidad muy baja), peso bajo al nacer (tres estudios, evidencia de calidad moderada), mortinatalidad (un estudio, evidencia de calidad muy baja), aborto espontáneo (un estudio, evidencia de calidad muy baja) y un posible riesgo mayor de hipertensión arterial y preeclampsia inducidos por el embarazo (dos estudios, evidencia de calidad baja). Sin embargo, la gravedad de la prematuridad y el peso bajo al nacer no se definieron bien en los artículos publicados, pues en ninguno se abordó la asociación del TAR iniciado antes de la concepción con un parto muy prematuro (menos de 34 semanas de gestación) o con un peso muy bajo al nacer (< 1500 g), cuyas consecuencias neonatales serían más graves, en comparación con un parto prematuro (de las 34 a las 37 semanas) y un peso bajo al nacer (de 1500 a 2500 g). Aunque se precisan mejores datos sobre la magnitud y la repercusión, las ventajas evidentes del TAR durante el embarazo para el niño y también para la madre contrarrestan el riesgo de reacciones adversas. Además, dado que la hipertensión arterial y la preeclampsia inducidas por el embarazo se reconocen como factores pronósticos de resultados obstétricos desfavorables, se tiene que dar prioridad a la

detección sistemática activa y la atención de la hipertensión arterial inducida por el embarazo en todas las mujeres de alto riesgo, incluidas que reciben TAR y sobre todo las que han recibido TAR antes de la concepción.

Seguridad de los esquemas de primera línea recomendados (TDF + FTC o 3TC + EFV)

El ensayo clínico aleatorizado PROMISE (297) comparó la eficacia de la prevención y la seguridad de los TAR administrados a las mujeres con sistemas inmunitarios sanos (cifras de linfocitos CD4 superiores a 350 células/mm³). Se comparó un esquema de profilaxis con AZT desde las 14 semanas, seguida de una dosis única de NVP durante el trabajo de parto y dos semanas de TDF + FTC después del parto con una de dos farmacoterapias triples (AZT + 3TC + LPV/r y TDF + FTC + LPV/r). El estudio comunicó un riesgo significativamente menor de transmisión maternoinfantil con las farmacoterapias triples (0,6%, en comparación con 1,8% con el esquema AZT + NVP en dosis única). Sin embargo, se observó también un riesgo significativamente más alto de peso bajo al nacer (<2500 g) y prematuridad (<37 semanas) con las farmacoterapias triples al compararlas con el esquema de profilaxis con AZT + NVP en dosis única. Asimismo, en un subanálisis que comparó las dos farmacoterapias triples, la pauta TDF + FTC + LPV/r exhibió un riesgo mayor de prematuridad grave (<34 semanas) y mortalidad infantil temprana, en comparación con el esquema con AZT + 3TC + LPV/r. La causa de estas defunciones notificada con mayor frecuencia fue la prematuridad. En este subanálisis se incluyó solo cerca de un tercio de los pacientes inscritos en el estudio y están en curso análisis complementarios.

El esquema de primera línea recomendado por la OMS en las embarazadas es diferente de los esquemas que contienen LPV/r utilizados en el estudio PROMISE. Los resultados de otros estudios no han indicado que TDF o TDF + FTC se asocien con un exceso de resultados obstétricos adversos. En cambio, se ha informado que los IP, incluido el LPV/r, se asocian con prematuridad y peso bajo al nacer. Además, pueden existir interacciones farmacocinéticas entre TDF y LPV/r, que podrían dar lugar a concentraciones más altas de TDF. Dado que los esquemas que comportan LPV/r se recomiendan en el tratamiento de segunda línea, se necesitan nuevas investigaciones sobre los efectos tóxicos asociados con estos esquemas. Aunque el análisis está en curso, los resultados del estudio PROMISE hasta la fecha respaldan la recomendación de las presentes directrices de administrar el TAR de por vida a todas las embarazadas y también el esquema de primera línea preferido con TDF + 3TC o FTC + EFV (451).

Consideraciones clínicas

Es importante dar prioridad a la detección sistemática activa y al tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo en todas las mujeres de alto riesgo, incluidas las que reciben TAR y en especial en las mujeres que han recibido TAR antes de la concepción.

Lagunas en la investigación

Se precisa mejor evidencia científica sobre la asociación entre los trastornos renales de importancia clínica y la exposición a TDF. Es necesario practicar una mayor vigilancia de la evolución de los criterios de la función renal en las personas expuestas a TDF con el transcurso del tiempo y de la posible reversibilidad de los trastornos renales al interrumpir su administración. También es importante realizar nuevos estudios que determinen cuáles pruebas de laboratorio que detectan de manera fiable los trastornos renales causados por TDF se pueden utilizar como pruebas de referencia. Se necesitan métodos más exactos y asequibles de vigilancia de la toxicidad ósea en las poblaciones pediátricas y adolescentes. Es imperativo llevar a cabo investigaciones que permitan optimizar la

tolerabilidad y la administración segura de TDF a los niños. Se necesita más investigación sobre la implementación que evalúe los dispositivos recientes de medición de la depuración de creatinina en el lugar de la atención.

Es importante estudiar mejor y vigilar los perfiles de toxicidad de los II en los entornos con recursos limitados, en especial su asociación con la hepatotoxicidad, los factores de riesgo de las reacciones graves y su utilización durante el embarazo y la lactancia materna. También se debe evaluar mejor el riesgo de aparición de hepatotoxicidad y de reacciones adversas cuando se administran de manera simultánea con otros fármacos que pueden ser hepatotóxicos.

Se precisan más datos sobre la presencia del alelo HLA-B-5701* que se asocia con las reacciones de hipersensibilidad al ABC, sobre todo en los niños y en las poblaciones asiáticas.

Existe una necesidad urgente de continuar la farmacovigilancia activa al introducir el TAR de por vida en las embarazadas y las mujeres lactantes. Es necesario llevar a cabo más investigaciones que evalúen la magnitud y las consecuencias de los resultados obstétricos desfavorables cuando se administra el TAR antes de la concepción, que examinen si existen diferencias según el tipo de esquema de TAR y los efectos definitivos sobre la mortalidad neonatal y de menores de un año y que contribuyan a comprender mejor la patogénesis y definir las eventuales intervenciones que disminuyan estos resultados.

Se precisan más datos sobre los efectos que la exposición intrauterina a TDF provoca sobre el desarrollo óseo y el crecimiento del lactante y la toxicidad materna. Es importante comprender mejor si la utilización de TDF durante la lactancia materna aumenta la pérdida de densidad mineral ósea que se observa normalmente durante la lactancia (la lactancia materna se asocia con una pérdida de la densidad mineral ósea que se estabiliza al suspenderla) y, lo que es más importante, saber si cuando se observa una pérdida acelerada de la densidad mineral ósea, esta se detiene o persiste al interrumpir la lactancia natural. Este aspecto es fundamental, porque la administración de TDF podría dar lugar a una fragilidad ósea excesiva en las mujeres durante la lactancia o en el futuro.

4.6.7 Sustitución de ARV debido a los efectos tóxicos

Puede ser necesario cambiar toda la pauta terapéutica o solo un fármaco debido a los efectos tóxicos o con el fin de evitar interacciones farmacológicas. Retrasar las sustituciones o los cambios cuando se presentan reacciones adversas graves a los medicamentos puede ser nocivo y comprometer la adhesión al tratamiento, llevando a la interrupción de los fármacos, al surgimiento de resistencia y al fracaso terapéutico.

Cuando es necesario suspender un fármaco, como ocurre en el caso de las reacciones adversas graves que pueden ser mortales, es importante tener en cuenta las diversas semividas de los ARV. Por ejemplo, cuando se debe interrumpir un INNRT es preciso seguir un procedimiento escalonado, durante el cual se prolonga la administración de los INNRT básicos durante dos o tres semanas. Otra posibilidad consiste en sustituir temporalmente el INNRT por un IP potenciado.

4.7 Principales interacciones farmacológicas de los ARV

Las interacciones farmacológicas pueden disminuir la eficacia del TAR y aumentar los efectos tóxicos que provoca. Las principales interacciones farmacológicas de los ARV se resumen en el cuadro 4.14 y se describen en detalle en el anexo 13. Los prestadores de atención de salud deben conocer todos los fármacos que reciben las personas que van a iniciar TAR, incluidos los productos de medicinas alternativas como los remedios herbarios y los suplementos alimentarios y también los nuevos fármacos que se agregan durante el tratamiento de mantenimiento.

Fármacos antituberculosos

Las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis abordan los principales aspectos de la atención concomitante de la tuberculosis y la infección por el VIH (452). Una combinación fundamental de fármacos que está contraindicada es la de rifampicina con IP. Cuando las personas con tuberculosis asociada a la infección por el VIH reciben un IP potenciado, puede ser necesario sustituir la rifampicina por la rifabutina. Cuando no se cuenta con rifabutina, se puede utilizar el LPV/r durante el tratamiento antituberculoso, duplicando la posología corriente del LPV/r o aumentando la dosis potenciadora de RTV (véase la sección 4.8.1 "TAR de segunda línea para adultos y adolescentes"). En los niños, también se puede utilizar un esquema con tres INRT (como AZT + 3TC + ABC). En el caso de los pacientes coinfectados por el VIH y tuberculosis extensamente farmacorresistente o multiresistente (XDR o MDR), existe poca información sobre las interacciones de los fármacos ARV con los nuevos compuestos como la bedaquilina y el delamanid. Dado que el metabolismo de la bedaquilina implica en primer lugar el CYP3A4, la administración simultánea del EFV y de IP puede interferir con las concentraciones de los fármacos y se debe emprender con sumo cuidado y con seguimiento clínico estrecho; se deben considerar las opciones alternativas de ARV (453). Se sabe que la rifampicina disminuye de manera considerable la concentración plasmática de DTG y puede ser necesario aumentar la posología con una pauta dos veces al día, pero existen pocos estudios y la experiencia clínica es limitada con esta combinación, sobre todo en las personas con infección por el VIH y tuberculosis activa (véase la sección 4.4.1 "TAR de primera línea para adultos").

Fármacos contra la hepatitis C

Es preciso tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas cuando se utilizan fármacos ARV y AAD contra la infección por el VHC. El simeprevir y la combinación de ombitasvir + paritaprevir + ritonavir más dasabuvir no se debe administrar de manera simultánea con ningún IP ni INNRT. El daclatasvir se asocia con interacciones farmacológicas notables con muchos INNRT e IP y su administración simultánea exige cautela, ajustar la posología o considerar el uso de AAD alternativos. El ledipasvir y el sofosbuvir han mostrado un menor potencial de interacciones farmacológicas con los ARV, pues utilizan vías metabólicas diferentes (454,455). Aunque el acceso a los AAD es todavía limitado en muchos entornos, se están utilizando con menor frecuencia la ribavirina y el interferón alfa-2a pegilado en el tratamiento de la infección por el VHC. La administración de ambos compuestos con AZT se ha asociado con un mayor riesgo de aparición de anemia y descompensación hepática. En las personas coinfectadas por el VHC y el VIH que están recibiendo AZT es posible que sea necesario sustituirlo por TDF. Una lista completa de las interacciones farmacológicas se puede consultar en www.hep-druginteractions.org.

Compuestos antimicóticos

El itraconazol y el ketoconazol se utilizan a menudo en el tratamiento de las micosis. Algunos estudios han demostrado que la NVP puede disminuir las concentraciones de estos antifúngicos a niveles subterapéuticos. Se pueden utilizar antimicóticos alternativos (como la flucitosina y el fluconazol) con el fin de procurar el tratamiento adecuado de las micosis en las personas con infección por el VIH.

Medicamentos antimaláricos

La OMS recomienda los tratamientos combinados basados en la artemisinina en el tratamiento de malaria por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones (456). Uno de estos tratamientos, consiste en la combinación de artesunato y amodiaquina. El EFV aumenta las concentraciones de amodiaquina

y se ha asociado con un aumento considerable de las transaminasas hepáticas. La halofantrina y la lumefantrina no se deben utilizar con los IP. Se podrían administrar tratamientos combinados alternativos con artemisinina (como artesunato más mefloquina o artesunato más sulfadoxina-pirimetamina) con el objeto de evitar una toxicidad grave en las personas con infección por el VIH.

Tratamiento sustitutivo de opioides

La OMS recomienda la metadona y la buprenorfina en el tratamiento de la dependencia opiácea (457). La administración simultánea del EFV disminuye las concentraciones de metadona. Esto podría causar síntomas de abstinencia, con el consiguiente riesgo mayor de recaída del consumo de opioides. Es necesario supervisar con cuidado a las personas que reciben metadona e INNRT, ya que quienes presenten síntomas de abstinencia opiácea pueden precisar ajustes de la posología de metadona.

Anticonceptivos hormonales

Los fármacos ARV pueden disminuir o aumentar las concentraciones de las hormonas esteroideas de los anticonceptivos hormonales (458). Pueden existir interacciones farmacológicas entre algunos INNRT e IP potenciados por RTV y los anticonceptivos hormonales, que reduzcan la eficacia real del anticonceptivo y también del fármaco ARV. Suelen plantearse menos inquietudes con respecto a las interacciones de los anticonceptivos hormonales con los INNRT y los INNRT más nuevos (véase el anexo 13). La eficacia anticonceptiva de las formas farmacéuticas inyectables ya sea por vía intramuscular o subcutánea de liberación prolongada del acetato de medroxiprogesterona (DMPA) no se altera con los fármacos ARV y se puede utilizar sin restricción (459). Existe la posibilidad de una disminución de la eficacia de los implantes de acción prolongada que solo contienen progestágenos, cuando la mujer recibe además un TAR que comporta EFV. Cuando las mujeres que están recibiendo TAR deciden iniciar o continuar los anticonceptivos hormonales, se recomienda la utilización sistemática de preservativos y otros métodos anticonceptivos, con el fin de prevenir la transmisión del VIH y también evitar un embarazo involuntario. Las recomendaciones de la OMS publicadas en el 2014 sobre la anticoncepción hormonal en las mujeres que reciben TAR se pueden consultar en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205016/1/WHO_RHR_15.07_spa.pdf?ua=1 [resumen ejecutivo en español; publicación completa en inglés].

Antihistamínicos

La administración simultánea de IP potenciados e INNRT con algunos compuestos antihistamínicos (como el astemizol y la terfenadina) se han asociado con reacciones graves como arritmias cardíacas que ser pueden mortales. Entre los antihistamínicos alternativos se encuentran la loratidina y la cetirizina.

Estatinas

La OMS recomienda las estatinas en las personas con un riesgo de enfermedad cardiovascular superior a 30% en 10 años (460). Los IP potenciados pueden dar lugar a concentraciones más altas de lovastatina y simvastatina, que aumentan el riesgo de eventos adversos graves como la miopatía, incluso con rabdomiólisis. En las personas con infección por el VIH se deben utilizar fármacos hipocolesterolemiantes alternativos a fin de evitar la toxicidad grave.

Otras interacciones

El DTG no se debe administrar de manera simultánea con los antiácidos, los laxantes y los suplementos multivitamínicos o minerales que contienen cationes debido al riesgo de quelación. Cuando se combinan, el DTG se debe administrar dos horas antes o seis horas después de tomar los medicamentos que contienen cationes polivalentes (445).

Cuadro 4.14. Principales interacciones farmacológicas de los ARV y medidas propuestas

| ARV | Principales interacciones | Medidas propuestas |
|-------------------------------------|--|--|
| AZT | Ribavirina e interferón alfa-2a pegilado. | Sustituir AZT por TDF. |
| IP potenciado (ATV/r, DRV/r, LPV/r) | Rifampicina. | Sustituir rifampicina por rifabutina. Ajustar la posología del LPV/r o sustituir por tres INRT (en los niños). |
| | Halofantrina y lumefantrina | Utilizar un antimalárico alternativo. |
| | Lovastatina y simvastatina | Utilizar un hipocolesterolemiante alternativo. |
| | Anticonceptivos hormonales | Utilizar métodos anticonceptivos alternativos o complementarios. |
| | Metadona y buprenorfina | Ajustar la posología de la metadona y la buprenorfina según corresponda. |
| | Astemizol y terfenadina | Utilizar un antihistamínico alternativo. |
| | TDF | Supervisar la función renal. |
| | Simeprevir | Utilizar un AAD alternativo. |
| | Ombitasvir + paritaprevir + el ritonavir más dasabuvir | Utilizar un AAD alternativo. |
| DTG | Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína | Utilizar un anticonvulsivante alternativo. |
| | Productos con cationes polivalentes que contienen Mg, Al, Fe, Ca y Zn. | Administrar el DTG al menos 2 horas antes o 6 horas después de los suplementos que contienen cationes polivalentes, incluidos sin carácter limitativo los siguientes productos: Fe-, Ca-, Mg- o Zn-, suplementos multivitamínicos; suplementos minerales, laxantes que contienen cationes y antiácidos que contienen Al-, Ca- o Mg-. Vigilar la eficacia virológica. |
| EFV | Amodiaquina | Utilizar un antimalárico alternativo. |

Cuadro 4.14. (Continuación)

| ARV | Principales interacciones | Medidas propuestas |
|-----|--|---|
| EFV | Metadona | Ajustar la posología de la metadona según corresponda. |
| | Anticonceptivos hormonales | Utilizar métodos anticonceptivos alternativos o complementarios con el fin de prevenir la transmisión del VIH y evitar embarazos involuntarios, pues el EFV puede disminuir la eficacia de algunos anticonceptivos hormonales de acción prolongada. |
| | Astemizol y terfenadina | Utilizar un antihistamínico alternativo. |
| | Simeprevir | Utilizar un AAD alternativo. |
| | Ombitasvir + paritaprevir + el ritonavir más dasabuvir | Utilizar un AAD alternativo. |
| NVP | Rifampicina | Sustituir la NVP por el EFV. |
| | Metadona | Ajustar la posología de la metadona según corresponda. |
| | Astemizol y terfenadina | Utilizar un antihistamínico alternativo. |
| | Itraconazol y ketoconazol | Utilizar un antimicótico alternativo. |
| | Simeprevir | Utilizar un AAD alternativo. |
| | Ombitasvir + paritaprevir + el ritonavir más dasabuvir | Utilizar un AAD alternativo. |

Este cuadro se elaboró a partir de las fichas de interacciones farmacológicas de la Universidad de Liverpool, un recurso disponible en línea en: www.hiv-druginteractions.org and www.hep-druginteractions.org.

En el anexo 13 se presenta un cuadro más completo de las interacciones farmacológicas de los ARV.

AAD antiviral de acción directa (compuesto), ATV atazanavir, AZT zidovudina, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, INRT inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa, IP inhibidor de la proteasa, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r ritonavir, TDF tenofovir.

4.8 ¿Por cuál esquema se debe cambiar el TAR de primera línea? (TAR de segunda y de tercera línea)

Cuadro 4.15. Esquemas de TAR de segunda línea preferidos en adultos, adolescentes, embarazadas y niños

| Grupo poblacional | | Esquema de primera línea que fracasa | Esquema de segunda línea preferido | Esquemas alternativos de segunda línea |
|--|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Adultos y adolescentes | | 2 INRT + EFV (o NVP) | 2 INRT ^b + ATV/r o LPV/r | 2 INRT ^b + DRV/r ^c |
| | | 2 INRT + DTG | | |
| Mujeres durante el embarazo o la lactancia | | 2 INRT + EFV (o NVP) | 2 INRT ^b + ATV/r o LPV/r | 2 INRT ^b + DRV/r |
| Niños | Menores de 3 años | 2 INRT + LPV/r | 2 INRT ^b + RAL | Mantener el esquema que fracasó basado en LPV/r y cambiar a 2 INRT ^b + EFV a los 3 años de edad. |
| | | 2 INRT + NVP | 2 INRT ^b + LPV/r | 2 INRT ^b + RAL ^d |
| | De 3 años a menos de 10 años | 2 INRT + LPV/r ^a | 2 INRT ^b + EFV | 2 INRT ^b + RAL ^d |
| | | 2 INRT + EFV (o NVP) | 2 INRT ^b + LPV/r | 2 INRT ^b + ATV/r ^d |

^a El ATV/r se puede utilizar como un IP alternativo en los niños mayores de 3 meses de edad.

^b Cuando en el esquema de primera línea que fracasó se utilizó el ABC+ 3TC o TDF + 3TC (o FTC), se debe administrar AZT + 3TC en segunda línea y viceversa.

^c El RAL + LPV/r se puede utilizar como un esquema alternativo de segunda línea en los adultos y los adolescentes.

^d DRV/r se puede utilizar como un IP alternativo en circunstancias especiales.

3TC lamivudina, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudina, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabina, INRT inhibidor de nucleosídico de la retrotranscriptasa, IP inhibidor de la proteasa, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r o RTV ritonavir, RAL raltegravir.

Cuadro 4.16. Resumen de los TAR de segunda línea preferidos en adultos y adolescentes

| Grupo poblacional | Esquema de primera línea que fracasa | Esquema de segunda línea preferido |
|--|---|---|
| Adultos y adolescentes | Cuando se utilizó d4T o AZT en el TAR de primera línea. | TDF + 3TC (o FTC) + ATV/r o LPV/r ^{b,c} . |
| | Cuando se utilizó TDF en el TAR de primera línea. | AZT + 3TC + ATV/r o LPV/r ^{b,c} . |
| Mujeres durante el embarazo o la lactancia | Los mismos esquemas que se recomiendan en los adultos y los adolescentes. | |
| Personas con coinfección por tuberculosis y VIH | Cuando la rifabutina está disponible. | Esquemas corrientes que contienen IP según lo recomendado en los adultos y los adolescentes. |
| | Cuando la rifabutina no está a disposición. | Los mismos INRT básicos que se recomiendan en los adultos y los adolescentes más el LPV/r en dosis doble (o sea, LPV/r 800 mg/200 mg dos veces al día) ^d . |
| Personas con coinfección por VIH y VHB | AZT + TDF + 3TC (o FTC) + (ATV/r o LPV/r) ^b . | |

^a El ABC y la didanosina (ddl) se pueden utilizar como INRT de reserva, pero agregan complejidad y costo sin ventajas clínicas.

^b El DRV/r se puede utilizar como IP alternativo.

^c El RAL + LPV/r se puede utilizar como un esquema alternativo de segunda línea (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

^d Posologías corrientes de LPV/r y saquinavir potenciado por RTV (SQV/r), con una dosis ajustada de RTV (o sea, LPV 400 mg/RTV 400 mg o SQV 400 mg/RTV 400 mg dos veces al día) se pueden utilizar como alternativas.

3TC lamivudina, ATV atazanavir, AZT zidovudina, d4T estavudina, FTC emtricitabina, INRT inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa, IP inhibidor de la proteasa, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r o RTV ritonavir, TDF tenofovir.

4.8.1 TAR de segunda línea para adultos y adolescentes

Recomendaciones

- El TAR de segunda línea para adultos debe consistir en dos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) más un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir.
- Se recomienda la siguiente secuencia de opciones de INRT de segunda línea:
 - Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en TDF + 3TC (o FTC), utilizar AZT + 3TC como INRT básico en los esquemas de segunda línea.
 - Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en AZT o d4T + 3TC, utilizar TDF + 3TC (o FTC) como INRT básico en los esquemas de segunda línea.
- Se recomienda utilizar los INRT básicos en una combinación de fármacos en dosis fijas como estrategia preferida (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- Las combinaciones termoestables de fármacos en dosis fijas de ATV/r y LPV/r son las opciones preferidas de IP potenciados en el TAR de segunda línea (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- **Las combinaciones de fármacos en dosis fijas termoestables de DRV/r se pueden utilizar como IP potenciados alternativos en el TAR de segunda línea (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).**
- **Se puede utilizar una combinación de RAL más LPV/r como TAR alternativo de segunda línea (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).**

NUEVA

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

En el 2013 la OMS recomendó en las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH que los TAR de segunda línea dirigidos a los adultos debían consistir en dos INRT y un IP potenciado (9). Estas directrices asignaban un alto valor a la utilización de esquemas de segunda línea más sencillos, en condiciones ideales como formas farmacéuticas termoestables y CFDF. Las opciones preferidas de IP/r en el TAR de segunda línea eran la CFDF termoestable de ATV/r o LPV/r. El darunavir potenciado por RTV (DRV/r) se podía utilizar en circunstancias especiales, pero se recomendaba como fármaco preferido de tercera línea, pues en ese momento no estaba disponible en CFDF termoestable potenciado con dosis baja de RTV y por su costo más alto en comparación con otras opciones. Los fármacos utilizados como tratamiento de primera línea debían determinar la elección del INRT básico en los esquemas de segunda línea.

Desde el 2013, se han publicado varios estudios que evalúan diferentes estrategias de TAR de segunda línea, incluidos algunos que se centran en la utilización de clases de fármacos diferentes de los IP e INRT, esquemas sin INRT y estrategias de optimización de la posología de los IP (461–465).

Puesto que el TAR de primera línea se debe basar de preferencia en un INNRT, en el tratamiento de segunda línea se recomiendan los esquemas que contienen IP. Entre las opciones de IP se prefieren el ATV/r y el LPV/r.

El DRV/r se ha utilizado en el tratamiento de segunda línea en entornos de ingresos altos (466,467). Sin embargo, varios factores impidieron su recomendación como la opción preferida por la OMS en el 2013 en las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH. Estos factores incluyeron algunos estudios comparativos sobre su utilización como una opción de segunda línea, el costo alto en comparación con otros fármacos IP y su disponibilidad limitada en forma de CFDF. En consecuencia, el DRV/r se ha utilizado con mayor frecuencia en los esquemas de tercera línea en entornos con recursos limitados (468).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Como en el caso del TAR de primera línea, la OMS destaca la importancia de una estrategia de salud pública con el TAR de segunda línea, con un número limitado de esquemas preferidos que se pueden utilizar en diferentes grupos poblacionales, incluidos los adultos, los adolescentes, los niños, las mujeres durante el embarazo o la lactancia y las personas que tienen una coinfección por la tuberculosis, VHB y VHC. Se necesitan además CFDF termoestables que sean menos tóxicas, más prácticas, tolerables, duraderas y eficaces (469).

Las recomendaciones del 2013 sobre los esquemas de segunda línea dirigidos a las personas con infección por el VIH y tuberculosis y con infección por el VIH y el VHB no se modificaron.

INRT básico en el TAR de segunda línea para adultos y adolescentes

La elección de los esquemas de segunda línea debe ser acorde con los principios de optimización del TAR, en particular la disponibilidad como CFDF, la tolerabilidad y el riesgo de mutaciones que presenten resistencia, y debe tener en cuenta los INRT utilizados en el esquema de primera línea (9). Cuando en el esquema de primera línea que fracasa se utilizó un INRT análogo de la timidina (AZT o d4T) se utilizará TDF en el esquema de segunda línea. Cuando en el esquema de primera línea que fracasa se utilizó un INRT análogo de otro nucleósidos distinto de la timidina (TDF) se utilizará AZT en el esquema de segunda línea. Otros INRT como el ABC y la ddI son aceptables como posibles opciones de reserva en circunstancias especiales, pero no se recomiendan como opciones preferidas, dado que no ofrecen ventajas específicas y aumentan la complejidad y los costos.

Opciones de IP en el TAR de segunda línea para adultos y adolescentes

Se emprendió una revisión sistemática y metanálisis en red con el objeto de determinar si los esquemas basados en el DRV/r son equivalentes a las opciones de IP potenciados que se recomiendan en la actualidad en los esquemas de segunda línea, con respecto a la seguridad toxicológica y la eficacia (470). El análisis se restringió a los pacientes en fracaso con esquemas de primera línea basados en los INNRT. Cuatro ensayos clínicos aleatorizados (464,471–473) y dos estudios observacionales de cohortes (474,475) ofrecieron evidencia de calidad baja a muy baja de que un esquema que contiene DRV/r no se diferencia de los esquemas que contienen ATV/r o LPV/r en cuanto a la supresión de la carga viral, la mortalidad y la aparición de eventos adversos de grado 3 o 4. Sin embargo, no hubo ninguna comparación directa o indirecta de los esquemas que contienen DRV/r con respecto a otros resultados.

El análisis examinó además si los esquemas con DRV/r administrados una vez al día eran equivalentes a los esquemas con DRV/r administrados dos veces al día, pero no se encontró ninguna comparación de la frecuencia de administración y la dosificación en los estudios con pacientes en quienes fracasaba un esquema con INNRT. Cuando se amplió la definición de la población a fin de incluir a los pacientes en quienes fracasaba cualquier TAR (es decir, incluidos los pacientes en esquemas de tercera línea), cinco ensayos clínicos aleatorizados (476–480) mostraron que la eficacia virológica estimada del DRV/r 800 mg/100 mg una vez al día era equivalente a la eficacia del DRV/r

600 mg/100 mg dos veces al día (evidencia de calidad moderada), pero los intervalos de confianza fueron demasiado amplios para definir la equivalencia. Con respecto a todos los demás resultados, los efectos estimados favorecían la dosificación una vez al día, pero el análisis estadístico no fue significativo (evidencia de calidad baja). Pese a los datos limitados, se observó que dosis más bajas de DRV/r administradas una vez al día eran inferiores en cuanto a la supresión viral y la interrupción del tratamiento, pero sin significación estadística (evidencia de calidad baja).

Al considerar la evidencia en la revisión sistemática, se concluyó que no existían suficientes informaciones nuevas para respaldar una modificación de las recomendaciones sobre las opciones preferidas de IP potenciados y la posología del DRV/r que se habían definido en las directrices de la OMS del 2013. Se requieren investigaciones complementarias en esta esfera. El DRV/r se sigue recomendando como una opción alternativa al LPV/r o al ATV/r en el TAR de segunda línea.

II en el TAR de segunda línea para adultos y adolescentes

En el mismo metanálisis en red, dos ensayos clínicos aleatorizados investigaban la eficacia comparativa del RAL + LPV/r y 2 INRT + LPV/r (464,465). La revisión aportó evidencia de calidad moderada a baja que respaldaba la equivalencia de los esquemas sin INRT (es decir, II + IP/r) comparados con los esquemas con 2 INRT + ATV/r o LPV/r. Aparte de un mayor aumento de los linfocitos CD4 en los pacientes que reciben RAL + LPV/r, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en los resultados evaluados. Sin embargo, la amplitud de los intervalos de confianza tendió a ser lo bastante estrecha como para favorecer la equivalencia. No hubo comparaciones entre el RAL + LPV/r y 2 INRT + DRV/r.

Si bien la evidencia en la revisión permitía sacar conclusiones acerca de la utilización de los esquemas sin INRT en el TAR de segunda línea, no autorizaba inferencias sobre la utilización de los esquemas de segunda línea con 2 INRT + II. La falta de esta evidencia se puede explicar por el bajo umbral a la resistencia viral que presenta este esquema (263), que limita el uso de los II disponibles con un solo INRT básico en los pacientes en quienes fracasa un TAR.

Consideraciones sobre los esquemas de segunda línea en la coinfección por la tuberculosis y el virus de la hepatitis B

En las personas con tuberculosis activa que reciben rifampicina están contraindicados todos los IP potenciados en la posología corriente, debido a sus interacciones farmacológicas con la rifampicina que reduce de manera considerable de las concentraciones plasmáticas de IP (481–484). En estas circunstancias, se puede utilizar la rifabutin en lugar de la rifampicina y administrarla en forma simultánea con todos los IP potenciados en sus dosis corrientes. La rifabutin se puede administrar en una posología ajustada de 150 mg una vez al día o 300 mg tres veces a la semana (485); es importante practicar una vigilancia cuidadosa de la aparición de eventos adversos en especial la neutropenia (486). Cuando la rifabutin no está al alcance, se puede utilizar el LPV/r duplicando su dosis diaria (es decir, LPV/r 800 mg/200 mg dos veces al día) o con una dosis ajustada superpotenciadora de RTV (es decir, LPV/r 400 mg/400 mg dos veces al día), pero esta opción se asocia con frecuencia con un alto grado de toxicidad y exige un estrecho seguimiento clínico y de laboratorio (483,487,488). La recomendación de utilizar el LPV/r 800 mg/200 mg dos veces al día se basa en una evidencia considerada de calidad baja y se asocia con niveles un poco inferiores o equivalentes de toxicidad, al compararlo con el LPV/r 400 mg/400 mg dos veces al día (486,487). Sin embargo, la opción de doble posología puede ser menos compleja y más viable, pues el LPV/r es ampliamente disponible en una formulación única termoestable, más no así el RTV.

En las personas con coinfección por el VIH y el VHB que recibieron un esquema de primera línea con TDF + 3TC (o FTC), estos INRT se deben continuar en el esquema de segunda línea por su actividad contra el VHB y con el objeto de disminuir el riesgo de exacerbación del daño hepático, con independencia del esquema de segunda línea escogido, que debería consistir en AZT + TDF + 3TC (o FTC) + un IP potenciado (489).

Cuadro 4.17. Análisis comparativo: ATV/r frente a LPV/r frente a DRV/r

| Principales criterios | ATV/r | LPV/r | DRV/r |
|---|-----------------|------------------|----------------------------|
| Concordancia con los esquemas pediátricos | No ^a | Sí | No ^b |
| Número de pastillas por día (posología corriente en una combinación de fármacos en dosis fijas) | 1 | 4 | 2–4 |
| Comodidad (esquema administrado una vez frente a dos veces al día) | Una vez al día | Dos veces al día | Una vez o dos veces al día |
| Seguridad durante el embarazo | Sí | Sí | Sí |
| Intolerancia gastrointestinal (diarrea) | Infrecuente | Frecuente | Infrecuente |
| Disponibilidad de formulaciones conjuntas (en combinaciones de fármacos en dosis fijas termoestables) | Sí | Sí | No ^d |
| Utilización con un esquema antituberculoso que contenga rifampicina | No | Sí ^c | No |
| Hiperbilirrubinemia | + | – | – |
| Dislipidemia | ± | + | ± |
| Accesibilidad en los países (situación del registro) | Moderada | Alta | Baja |
| Disponibilidad de formulaciones genéricas | Sí | Sí | No |

^a Aprobado solo en los niños mayores de 3 meses.

^b Aprobado solo en los niños mayores de 3 años.

^c Se puede utilizar con ajuste de la dosis.

^d Se prevé que una CFDF genérica termoestable de DRV/r (comprimido de 400/50 mg) estará disponible hacia finales del 2016.

Existen pocos estudios sobre la eficacia y la seguridad de los esquemas de segunda línea que contienen II en los pacientes que tienen coinfección por la tuberculosis y el VHB. Pese a que los II exhiben un menor potencial de interacciones farmacológicas en comparación con los IP, la rifamicina puede reducir de manera considerable las concentraciones de RAL y DTG y puede ser necesario ajustar la posología (275,490,491).

Consideraciones relacionadas con la implementación

La simplificación clínica y programática se puede fomentar al fijar la secuencia del TAR de primera línea al TAR de segunda línea. Cuando fracasan los esquemas basados en AZT o d4T, se debería adoptar un esquema de segunda línea con una sola toma diaria de IP potenciados e INRT (por ejemplo, TDF + 3TC [o FTC] + ATV/r). Cuando fracasa un esquema basado en TDF, se debería adoptar un esquema con dos tomas diarias de IP potenciados e INRT (por ejemplo, AZT + 3TC + LPV/r).

La utilización del DRV/r como una opción de IP potenciado y de esquemas sin INRT como RAL + LPV/r aumenta el costo del TAR de segunda línea y no ha demostrado un mejor desempeño cuando se compara con la norma vigente de atención (es decir, 2 INRT + ATV/r o LPV/r). Se prevé que las CFDF termoestables de DRV/r estarán disponibles solo a finales del 2016, pero es muy probable que se alcance un costo reducido mediante la competencia genérica (281). Por estas razones, estas opciones se recomiendan como alternativas en el TAR de segunda línea

Principales lagunas en la investigación

Se necesitan más investigaciones que permitan comprender mejor las estrategias de selección y la secuencia de las opciones de IP en el TAR de segunda y tercera línea. Varios estudios comparativos de diversos ARV y clases de ARV en curso aportarán más datos sobre los esquemas de segunda línea apropiados, entre ellos los esquemas sin INRT y los que limitan los INRT. En el cuadro 4.17 se destacan los diferentes perfiles de toxicidad del ATV/r, el DRV/r y el LPV/r, las contraindicaciones de la administración de ATV/r y DRV/r con rifampicina y la falta de aprobación de la OMS de la utilización del ATV/r y el DRV/r en los niños más pequeños. Se precisan más investigaciones sobre la utilidad del DRV potenciado en los esquemas de segunda y tercera línea, que aborden la óptima posología en los adultos y los niños, las CFDF con otros compuestos potenciadores y otros II y las estrategias de secuenciación. Están en curso varios ensayos clínicos que examinan la inducción y el mantenimiento, utilizando la monoterapia con IP/r o en combinación con 3TC en el tratamiento de mantenimiento. También se debe explorar la posibilidad de incluir de la rifabutin en las CFDF para el tratamiento de la tuberculosis.

4.8.2 TAR de segunda línea para niños

Recomendaciones

- **Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en LPV/r en menores de 3 años se debe cambiar a un esquema de segunda línea basado en RAL (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).** 
- **Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en LPV/r en niños mayores de 3 años se debe cambiar a un esquema de segunda línea que contenga dos INRT más EFV o RAL (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).** 
- Tras el fracaso de un esquema de primera línea basado en INNRT en niños se debe cambiar a un esquema basado en IP potenciados. Se prefieren LPV/r o ATV/r (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).
- Tras el fracaso de un esquema de primera línea que consista en ABC o TDF + 3TC (o FTC), el INRT básico preferido en el TAR de segunda línea es AZT + 3TC (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- Tras el fracaso de un esquema de primera línea que contenga AZT o d4T + 3TC (o FTC), el INRT básico preferido en el TAR de segunda línea es ABC o TDF + 3TC (o FTC) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

Se estima que 1,5 millones de niños necesitarán TAR en el 2020 y se prevé que hasta un 20% presentarán en algún momento fracaso virológico (355). Dada la falta de experiencia actual en los entornos con recursos limitados y las pocas formulaciones disponibles, resulta difícil recomendar esquemas de segunda línea potentes y eficaces para lactantes y niños. Esta dificultad destaca la importancia de escoger esquemas potentes y eficaces de primera línea y la necesidad de lograr una adhesión óptima que garantice su durabilidad y eficacia real (492).

En las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS del 2013 se recomendaba un IP potenciado con RTV y combinado con dos INRT en el tratamiento de segunda línea de los niños en quienes fracasaba un esquema con dos INRT más un INNRT (9). En los lactantes y los niños pequeños que habían recibido un esquema de primera línea basado en los IP, se recomendaba un nuevo INRT básico y un INNRT en el TAR de segunda línea, pues los INNRT eran la única clase nueva de fármacos disponible. Además, los datos de los ensayos clínicos aleatorizados en niños mayores (314) aportaban evidencia indirecta en favor de la seguridad de la administración de un esquema de segunda línea basado en los INNRT. Persisten no obstante inquietudes acerca de la eficacia de este enfoque, dado el potencial de resurgimiento de resistencias archivadas como consecuencia de la exposición a los INNRT durante la lactancia materna y la profilaxis posnatal.

Cuadro 4.18. Resumen de los tratamientos con ARV de primera y segunda línea recomendados en niños

| | Niños (incluidos los adolescentes) | TAR de primera línea | TAR de segunda línea |
|--|------------------------------------|--|---|
| Esquema de primera línea basado en el LPV/r | Menores de 3 años | ABC + 3TC + LPV/r | AZT o ABC+ 3TC + RAL ^a |
| | | AZT + 3TC + LPV/r | |
| | 3 años y mayores | ABC + 3TC + LPV/r | AZT + 3TC + EFV o RAL |
| | | AZT + 3TC + LPV/r | ABC o TDF ^b + 3TC + EFV o RAL |
| Esquema de primera línea basado en los INNRT | Todas las edades | ABC + 3TC + EFV (o NVP) | AZT + 3TC + ATV/r o LPV/r ^c |
| | | TDF ^b + 3TC (o FTC) + EFV (o NVP) | |
| | | AZT + 3TC + EFV (o NVP) | ABC o TDF + 3TC ^c (o FTC) + ATV/r o LPV/r ^c |

^a Cuando el RAL no está disponible se recomienda no hacer ningún cambio, a no ser que exista una progresión clínica avanzada de la enfermedad o falta de adhesión, debida específicamente al sabor desagradable del LPV/r. En este caso, se debe pensar en cambiar a un esquema de segunda línea basado en NVP. Teniendo en cuenta la aprobación de la utilización del EFV en los menores de 3 años, se puede considerar un esquema alternativo basado en EFV. Se precisan no obstante más datos que definan la mejor manera de utilizar EFV en este grupo poblacional.

^b El TDF solo se puede administrar a los niños mayores de 2 años.

^c El ATV/r se puede utilizar como una alternativa al LPV/r en los niños mayores de 3 meses. Sin embargo, al escoger este esquema se debe tener presente la escasa disponibilidad de formulaciones apropiadas para los menores de 6 años, la falta de una CFDF y la necesidad de administrar separadamente el RTV como potenciador.

3TC lamivudina, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudina, EFV efavirenz, FTC emtricitabina, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r ritonavir, RAL raltegravir, TDF tenofovir.

Desde el 2013 se han completado ensayos clínicos sobre la seguridad y la dosificación del RAL, autorizado ahora por organismos de reglamentación estrictos para los niños mayores de 4 semanas (336,353). Además, como aún no hay disponible comercialmente una formulación conjunta de DRV y RTV para los adultos ni para los niños, se ha facilitado una formulación pediátrica en un solo comprimido de DRV, que se puede administrar a los niños de 3 años y mayores, en unos pocos países de África subsahariana por conducto de un programa limitado de donaciones (493).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Una revisión sistemática realizada con el objeto de evaluar los resultados clínicos de los fármacos utilizados en el TAR de segunda y tercera línea (494) encontró 13 estudios de cohortes y siete estudios con un solo grupo. Se informó que todos los fármacos estudiados habían sido eficaces y bien tolerados. Sin embargo, no fue posible establecer una preferencia clara en función de la eficacia, debido a la falta de datos comparativos.

Después de examinar los datos relacionados con los adultos y los niños, y teniendo en cuenta factores como la existencia de una CFDF termoestable, la posología diaria óptima, la armonización con el esquema de los adultos, el costo y la disponibilidad de alternativas, se han mantenido las principales recomendaciones de las directrices de la OMS del 2013. Se agregaron los esquemas basados en RAL como una alternativa de segunda línea en caso de fracaso con un esquema de primera línea basado en LPV/r en los lactantes y los niños.

En los niños en quienes fracasa un esquema de primera línea basado en los IP, los II ofrecen ventajas con respecto a los INNRT, como la posibilidad de obtener formulaciones potentes, de sabor agradable y sin resistencia preexistente, que se pueden utilizar desde las 4 semanas de edad. Sin embargo, debido a la limitada disponibilidad actual del RAL, es importante fortalecer la adhesión y conservar al EFV como una alternativa viable en los niños de 3 años de edad y mayores, pues los INNRT son la única clase nueva de fármacos que se puede introducir. Los datos de un ensayo clínico aleatorizado en niños mayores (314) aporta evidencia indirecta en favor de la seguridad de un esquema de segunda línea basado en los INNRT, pero persisten inquietudes sobre su utilización en los lactantes y los niños pequeños. Teniendo en cuenta la eficacia deficiente de los esquemas basados en la NVP, los escasos datos publicados sobre la utilización del EFV en los menores de 3 años (339,340) y el posible resurgimiento de VIH resistentes a los INNRT, es de prever que los esquemas de segunda línea basados en los INNRT tengan una durabilidad restringida en este grupo etario (495).

Cada vez existen más pruebas científicas que indican que en los niños pequeños en quienes han fracasado los esquemas basados en LPV/r es rara la selección de mutaciones importantes asociadas con los IP y que la acumulación de mutaciones inducidas por los análogos de la timidina es muy limitada (346,496–499). En este contexto y si no se cuenta con esquemas que contengan RAL, los menores de 3 años con fracaso terapéutico deben continuar con LPV/r hasta los 3 años de edad. Sin embargo, se puede pensar en un cambio más rápido cuando el fracaso es consecuencia de una adhesión deficiente debida al sabor desagradable del LPV/r o en los casos de infección avanzada por el VIH. En estos casos, los menores de 3 años deben pasar a recibir un esquema basado en la NVP, con un seguimiento estrecho que garantice una adhesión adecuada.

En los niños en quienes ha fracasado un esquema de primera línea basado en los INNRT, la elección recomendada en el tratamiento de segunda línea siguen siendo los esquemas basados en los IP, pues son menos costosos y de más amplia disponibilidad que los fármacos más nuevos como el RAL y el DTG. Las opciones preferidas son LPV/r y ATV/r.

Las revisiones de ensayos clínicos y de estudios de observación y farmacovigilancia no aportaron ninguna comparación directa entre el LPV/r, el ATV/r y el DRV/r. Pese a su perfil de toxicidad y a

su utilidad limitada en la coinfección por tuberculosis y VIH, el ATV/r representa una alternativa prometedora al LPV/r en los niños mayores de 3 meses, dada la menor frecuencia de efectos tóxicos gastrointestinales, un perfil lipídico más favorable, la posibilidad de administrarlo una sola vez al día y su costo bajo. Sin embargo, la aceptabilidad puede ser menor debido a la hiperbilirrubinemia asociada con el ATV que, aunque suele ser leve y transitoria, se presenta en 50% de los casos (500), además de la falta de una CFDF que contenga ATV/r. Es urgente realizar estudios de validación que permitan el desarrollo de formulaciones pediátricas adecuadas de ATV/r.

El DRV/r puede ser apropiado dada su eficacia, la alta barrera genética a la resistencia y el buen perfil de seguridad (500). Sin embargo, no se cuenta con ninguna formulación conjunta con RTV que sea adecuada, su costo es considerablemente más alto y no existe un programa de donación (493), además de que está contraindicado en los menores de 3 años. Por estas razones, no se recomienda la utilización del DRV/r en el tratamiento de segunda línea, pero se podría considerar en el futuro cuando exista una formulación pediátrica genérica. Donde esté disponible, se puede considerar la utilización del DRV/r en el tratamiento de tercera línea.

Los IP no potenciados como el fosamprenavir (FPV), el DRV y el ATV y otros IP como el indinavir (IDV)/r, el SQV/r, el FPV/r y el tipranavir (TPV)/r se asocian con una menor supresión viral, un gran número de pastillas diarias y una mayor frecuencia de efectos colaterales, por lo cual se desaconseja su utilización (9).

Se evaluó la secuenciación de los INRT en caso de fracaso de los IP y los INNRT en función de los principios de optimización de los ARV y de la necesidad de potenciar al máximo la actividad antiviral en un contexto de selección de mutaciones de resistencia. Cuando en el esquema de primera línea que fracasa se utilizó un INRT análogo de la timidina (AZT o d4T), el esquema de segunda línea debería contener ABC o TDF. Cuando en el esquema de primera línea que fracasa se utilizó un INRT análogo de nucleósidos diferentes de la timidina (ABC o TDF), el esquema de segunda línea debería contener AZT. Ya no se recomienda el uso de la ddl en los esquemas de segunda línea; la opción preferida consiste en mantener la 3TC, pese a la probabilidad de la presencia de resistencia a la misma. Según datos obtenidos in vitro, el VIH que alberga resistencia a 3TC por la mutación M184V podría haber reducido su capacidad de replicación e inducir algún grado de resensibilización a la AZT o al TDF (354,501).

Principales lagunas en la investigación

Se necesitan más datos que fundamenten la elección de los esquemas de segunda línea, sobre todo en los niños pequeños en quienes ha fracasado un esquema de primera línea basado en LPV/r. Los estudios de validación de las posologías simplificadas de ATV/r y de CFDF de DRV/r son esenciales con el fin de garantizar la disponibilidad de alternativas eficaces. También deberían investigarse estrategias de segunda línea innovadoras, como la utilización de IP combinados con II o los enfoques de inducción y mantenimiento con monoterapias de IP potenciados en los niños. Sería muy valioso contar con más estudios que examinen la utilidad y la viabilidad de la genotipificación a fin de fundamentar la decisión del tratamiento de segunda línea, en el marco de una estrategia de salud pública.

4.8.3 TAR de tercera línea

Recomendaciones

- Los programas nacionales deben formular políticas sobre el TAR de tercera línea (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).
- Los esquemas de tercera línea deben incluir nuevos fármacos con un riesgo mínimo de resistencia cruzada con los esquemas utilizados con anterioridad, como los II y los INNRT e IP de segunda generación (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).
- Los pacientes cuyo esquema de segunda línea haya fracasado y que no tengan opción de nuevos ARV deben continuar con un esquema tolerado (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

En el 2010, la OMS formuló recomendaciones sobre el TAR de tercera línea aunque era escasa la evidencia que permitía orientar el tratamiento de los pacientes con fracaso del tratamiento de segunda línea (65). Pese a que existían pocos estudios con los fármacos más recientes, los datos de cohortes mostraban una mortalidad alta en las personas con fracaso del TAR de segunda línea (502). Se recomendaron esquemas de rescate con nuevos fármacos como el DRV/r, la etravirina (ETV) y el RAL con o sin otros ARV utilizados antes, que hubiesen podido conservar una actividad virológica residual, en especial de la clase de los INRT (503–505). Estas recomendaciones se mantuvieron en el 2013, con base en los nuevos datos de ensayos clínicos (506–509), pero se destacó la necesidad de investigaciones clínicas y operativas complementarias con el objeto de orientar la elaboración de estrategias y la formulación de políticas de salud pública sobre el TAR de tercera línea (9).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Hay datos recientes de varios ensayos clínicos aleatorizados y cohortes de observación sobre DRV/r, ETV, DTG y los esquemas que contienen RAL en adultos que ya han recibido varios TAR, pero la mayoría de los estudios se ha realizado en entornos de ingresos medianos a altos o altos (430,510–515). Muchos de estos fármacos ARV fueron eficaces en estudios prospectivos en niños y adolescentes (494). En su conjunto, los datos respaldan la eficacia de compuestos nuevos como los II y los INNRT e IP de segunda generación en las personas en quienes ha fracasado un TAR de segunda línea. Sin embargo, en los pacientes con antecedentes de varios TAR en quienes han fracasado los esquemas de primera y segunda línea es frecuente la resistencia múltiple a los compuestos INRT con una reducida eficacia virológica, y es incierto que el hecho de mantener o reciclar los INRT utilizados antes ofrezca algún beneficio clínico por la disminución de la capacidad replicativa del virus, el refuerzo de la sensibilidad in vitro que confieren algunas mutaciones o ambos, además de una cierta actividad antiviral residual de estos fármacos (516–518). Además, los INRT se asocian a menudo con una toxicidad acumulativa, por lo cual conservarlos en el TAR de tercera línea posiblemente no sea óptimo y aumente el número de pastillas diarias y el riesgo de

interacciones farmacológicas. Evitar los INRT en los esquemas de tercera línea es ahora más factible con la disponibilidad cada vez mayor de nuevas clases de fármacos ARV que presentan diferentes perfiles de resistencia.

Se emprendió una revisión sistemática y un metanálisis en red con el fin de determinar si los nuevos esquemas sin INRT (es decir, esquemas que no contienen INRT y que incluyen fármacos nuevos con un riesgo mínimo de resistencia cruzada con los esquemas utilizados antes) son equivalentes a los esquemas nuevos que contienen INRT, en las personas con fracaso del tratamiento de primera y de segunda línea (470). Se analizaron tres estudios comparativos pertinentes que incluían nuevos esquemas sin INRT y con INRT en pacientes en quienes habían fracasado los tratamientos que comportaban INRT y también los tratamientos con IP. Un estudio consistió en un ensayo clínico de fase III sin enmascaramiento de 360 pacientes (519). Los otros dos fueron estudios de cohortes observacionales retrospectivos de 122 pacientes y 689 pacientes, respectivamente (520,521). Se cuenta con pocos datos sobre el TAR de tercera línea en los niños, los adolescentes o las embarazadas. A falta de datos en estos grupos poblacionales, es aceptable extrapolar de los estudios en adultos, pero las características farmacocinéticas y de seguridad toxicológica de los fármacos nuevos son de particular importancia en los niños y las embarazadas.

El análisis demostró que los esquemas sin INRT y los esquemas con INRT eran equivalentes con respecto a la supresión viral. La eficacia en materia de modificación de las cifras de linfocitos CD4 favorecía los esquemas que contienen INRT, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Con respecto a otros resultados como la mortalidad, las enfermedades que definen el sida, los acontecimientos adversos graves, los eventos graves relacionados con el tratamiento, la interrupción del tratamiento, la interrupción debida a los eventos adversos y el riesgo de farmacoresistencia, todas las estimaciones estuvieron en favor de los esquemas sin INRT, pero los cálculos carecieron de significación estadística. Los datos indican que los esquemas sin INRT pueden ofrecer una mejor tolerabilidad, pero que se necesita mayor evidencia en los pacientes que ya han tenido una gran exposición al TAR.

Dada la escasa evidencia que muestre que los esquemas sin INRT son tan eficaces como los esquemas de rescate que contienen INRT, se mantuvieron en el 2015 las recomendaciones de la OMS del 2013 sobre la utilización de los tratamientos de tercera línea. Se necesitan datos adicionales sobre la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de los esquemas de rescate en los niños, los adolescentes y las embarazadas. Los países deben procurar el equilibrio entre la necesidad de formular normas sobre el TAR de tercera línea y la continua expansión y la óptima utilización del TAR de primera y segunda línea. Muchos países hacen frente además a restricciones económicas que limitan la adopción de esquemas de tercera línea. En el cuadro 4.19 se resumen las posibles alternativas en los esquemas de tercera línea en función las opciones preferidas que se habían escogido antes, en los tratamientos de primera y de segunda línea.

Cuadro 4.19. Resumen de las opciones de secuenciación de los esquemas de TAR de primera, segunda y tercera línea en adultos, adolescentes, embarazadas y niños

| Grupo poblacional | Esquemas de primera línea | Esquemas de segunda línea | Esquemas de tercera línea |
|--|---------------------------|--|--|
| Adultos y adolescentes (>10 años) | 2 INRT + EFV | 2 INRT + ATV/r o LPV/r ^a | DRV/rb + DTG ^c (o RAL) ± 1–2 INRT |
| | | 2 INRT + DRV/r ^b | |
| | 2 INRT + DTG | 2 INRT + ATV/r o LPV/r | DRV/rb + 2 INRT ± INNRT |
| | | 2 INRT + DRV/r | Optimizar el esquema según el perfil genotípico. |
| Mujeres durante el embarazo o la lactancia | 2 INRT + EFV | 2 INRT + ATV/r o LPV/r ^a | DRV/r ^b + DTG ^c (o RAL) ± 1–2 INRT |
| | | 2 INRT + DRV/r ^b | |
| Niños (de 0 a 10 años) | 2 INRT + LPV/r | Si menor de 3 años: 2 INRT + RAL ^d | RAL (o DTG) ^f + 2 INRT DRV/r ^g + 2 INRT |
| | | Si mayor de 3 años: 2 INRT + EFV o RAL | |
| | 2 INRT + EFV | 2 INRT + ATV/r ^e o LPV/r | |

^a RAL + LPV/r se puede utilizar como un esquema alternativo de segunda línea en adultos y adolescentes.

^b En los pacientes con exposición a los IP, la posología recomendada de DRV/r debe ser 600 mg/100 mg dos veces al día.

^c Aun no se cuenta con datos sobre la seguridad y la eficacia de la utilización del DTG en los adolescentes menores de 12 años y las embarazadas.

^d Cuando el RAL no está disponible se recomienda no hacer ningún cambio, a no ser que exista una progresión clínica avanzada de la enfermedad o falta de adhesión, debida específicamente al sabor desagradable del LPV/r. En este caso, se debe pensar en cambiar a un esquema de segunda línea basado en NVP. Teniendo en cuenta la aprobación de la utilización del EFV en los menores de 3 años, se puede considerar un esquema alternativo basado en EFV. No obstante, se precisan más datos que definan la mejor manera de utilizar el EFV en este grupo poblacional (véase el cuadro 4.18).

^e El ATV/r se puede utilizar como una alternativa a LPV/r en los niños mayores de 3 meses. Sin embargo, al escoger este esquema se debe tener presente la escasa disponibilidad de formulaciones apropiadas para los menores de 6 años, la falta de una CFDF y la necesidad de administrar separadamente el RTV como potenciador.

^f El RAL se puede utilizar en los niños con fracaso del tratamiento de segunda línea basado en los IP cuando el DTG no está disponible y cuando no se ha utilizado el RAL en un esquema anterior. En la actualidad, el DTG está aprobado solo en los niños de 12 años y mayores; sin embargo, algunos estudios están en curso con el fin de determinar la posología en los niños más pequeños y se prevé su aprobación para los grupos de menor edad en un futuro próximo.

^g El DRV/r no se debe utilizar en los menores de 3 años de edad.

ATV atazanavir, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, INNRT inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa, INRT inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa, IP inhibidor de la proteasa, LPV lopinavir, NVP nevirapina, r ritonavir, RAL raltegravir.

Consideraciones relacionadas con la implementación

Según la OMS, menos de 1% de las personas que reciben TAR en todo el mundo están utilizando esquemas de tercera línea, pero la demanda de estos esquemas aumentará en la medida en que mejore el acceso al seguimiento de la carga viral y se siga ampliando la utilización del TAR de primera y segunda línea (239). El costo de algunos fármacos de tercera línea es mayor que el de los esquemas de primera y segunda línea y en otros casos aún no se ha establecido, lo cual puede limitar la adopción de esquemas de tercera línea en muchos países con recursos limitados. Aunque es aconsejable formular normas sobre el acceso al TAR de tercera línea, esto no debe poner en peligro el acceso al TAR de primera y segunda línea.

Consideraciones especiales en niños, adolescentes y embarazadas

Ha habido pocos estudios sobre la utilización de muchos de los ARV más nuevos como parte de los esquemas de tercera línea en niños y adolescentes y en las mujeres durante el embarazo y la lactancia; faltan sobre todo datos farmacocinéticos y de seguridad toxicológica. En consecuencia, es necesario explorar las estrategias que sopesen los beneficios y los riesgos cuando falla el tratamiento de segunda línea.

Una revisión sistemática y un metanálisis en red realizados durante la elaboración de las presentes directrices mostraron en general una buena eficacia y tolerabilidad de los fármacos más nuevos en los pacientes con antecedente de varios TAR (494). Sin embargo, no se encontraron comparaciones directas que permitan evaluar plenamente los beneficios clínicos de un fármaco con respecto a los demás. Dada la escasa evidencia disponible, se recomienda la utilización de DRV y DTG en los esquemas de tercera línea dirigidos a niños (355). Existe incertidumbre acerca de si estos fármacos se deben utilizar en combinación o como parte de un esquema corriente con un INRT básico. El DRV no se puede utilizar en los menores de 3 años y se suministra en formulación única por conducto de un programa de donaciones dirigido solo a determinados países (493). Además, no existe ninguna CFDF pediátrica de DRV y RTV. En la actualidad, el DTG está aprobado en los adolescentes a partir de los 12 años, pero se prevé que su disponibilidad será limitada. Un ensayo clínico de seguridad toxicológica y de búsqueda de dosis está en curso (estudio IMPAACT 1093) y se espera que su finalización en el 2016 respalde el registro pediátrico por parte de los estrictos organismos reguladores. El RAL ofrece una alternativa en los niños en quienes ha fracasado el TAR de segunda línea basado en los IP y se debe tener en cuenta cuando no se puede utilizar DTG (cuadro 4.18).

Los niños en quienes fracasa un esquema de segunda línea y no cuentan con la opción de nuevos ARV deben continuar con un esquema que toleren bien. Cuando se interrumpe el TAR, sigue siendo necesario prevenir las infecciones oportunistas, aliviar los síntomas y el tratar el dolor.

Existen pocos datos sobre la utilización de los fármacos más recientes de tercera línea en las mujeres durante el embarazo o la lactancia. En la edición actual del Antiretroviral Pregnancy Registry se han notificado solo 200 exposiciones intrauterinas documentadas a alguno de los II, pero es posible que esta cifra aumente con la ampliación de escala de la utilización del DTG como tratamiento de primera línea (442). Ningún dato de experimentación animal sugiere una toxicidad fetal con alguno de los II, pero ante la falta de estudios bien controlados en las embarazadas y de datos farmacocinéticos que fundamenten su posología durante el embarazo, el DTG solo debe administrarse durante el embarazo cuando está claramente indicado. Con respecto al DRV, se han informado exposiciones durante el primer trimestre en número suficiente para detectar al menos una duplicación del riesgo de anomalías congénitas, pero hasta la fecha no se ha notificado ningún aumento. En el caso de que una embarazada necesite TAR de tercera línea, puede estar justificado utilizar juntos DRV y DTG, pues es probable que los beneficios superen cualquier posible riesgo (cuadro 4.19).

Lagunas en la investigación

Son muchas las esferas en las cuales se precisan nuevas investigaciones encaminadas a orientar las estrategias de TAR de tercera línea en los entornos con recursos limitados. Las prioridades incluyen el seguimiento de los resultados determinantes en las personas que reciben TAR de segunda línea, la administración una sola vez al día de DRV/r y RAL como alternativa a los esquemas basados en los INRT en el TAR de segunda línea o el desarrollo de formas farmacéuticas termoestables de DRV/r y la evaluación de las características farmacocinéticas, de seguridad toxicológica y la eficacia de los nuevos fármacos en niños, adolescentes y embarazadas. Es de particular urgencia evaluar la

farmacocinética y la seguridad del DTG en las embarazadas. Asimismo, se precisan investigaciones de farmacovigilancia con estudios sobre la toxicidad a largo plazo y las posibles interacciones con los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, la malaria, la hepatitis y los que se administran en el tratamiento sustitutivo de opioides. A medida que la epidemia evoluciona en los países de ingresos bajos, aparece una necesidad urgente de estudios piloto sobre la aplicación del TAR de tercera línea en los entornos con capacidades limitadas y escasos recursos.



Referencias

1. Tenthani L, Haas AD, Tweya H, Jahn A, van Oosterhout JJ, Chimbwandira F et al. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and breastfeeding women ("option B+") in Malawi. *AIDS*. 2014;28(4):589–98.
2. Fox M, Rosen S. Systematic review of interventions to facilitate linkage to care to support development of the WHO 2015 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Web Supplement B.
3. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyon C, Mongwenyana C et al. Rapid ART initiation reduces loss between HIV testing and treatment: the RapIT Trial. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015, Seattle, Washington, del 23 al 26 de febrero del 2015. [Resumen 1091].
4. ClinicalTrials.gov [portal en la web]. The START (a streamlined ART initiation strategy) Study (START-ART) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01810289>, consultado el 2 de febrero del 2016).
5. Pangaea Global AIDS Foundation. Preliminary report of the community consultation for the WHO 2015 consolidated treatment guidelines update. Acceptability of early initiation of antiretroviral therapy (ART) and viral load monitoring: values and preferences of service users and providers 2015. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1), consultado el 8 de febrero del 2016).
6. Gupta A, Nadkarni G, Yanf WT, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e28691.
7. Brinkhof MW, Boule A, Weigel R, Messou E, Mathers C, Orrell C et al. Mortality of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: comparison with HIV-unrelated mortality. *PLoS Med*. 2009;6:e1000066.
8. Vitoria M, Ford N, Doherty M, Flexner C. Simplification of antiretroviral therapy: a necessary step in the public health response to HIV/AIDS in resource-limited settings. *Antivir Ther*. 2014;19(Suppl. 3):31–7.
9. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>), consultado el 25 de agosto del 2015).
10. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008;197:1133–44.
11. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505.
12. Grant P, Tierney C, Katzenstein D, Sax P, Budhathoki C, Mollan K et al. Association of baseline viral load, CD4 count, and week 4 virologic response (VR) with virologic failure (VF) in ACTG Study A5202. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, Estados Unidos, del 5 al 8 de marzo del 2011 (<http://retroconference.org/2011/PDFs/535.pdf>,

consultado el 25 de agosto del 2015).

13. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373:1352–63.
14. Ahdieh-Grant L, Yamashita TE, Phair JP, Detels R, Wolinsky SM, Margolick JB et al. When to initiate highly active antiretroviral therapy: a cohort approach. *Am J Epidemiol*. 2003;157:738–46.
15. Althoff K, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS, Silverberg MJ et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*. 2010;24:2469–79.
16. Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet*. 2003;362:679–86.
17. Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:357–63.
18. CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med*. 2011;171:1560–9.
19. CASCADE Collaboration. Short-term CD4 cell response after highly active antiretroviral therapy initiated at different times from seroconversion in 1500 seroconverters. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:303–10.
20. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from ICONA study. *AIDS*. 2001;15:983–90.
21. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360:119–29.
22. Garcia F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:702–13.
23. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:183–92.
24. HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24:123–37.
25. HIV-CAUSAL Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries. *Ann Intern Med*. 2011;154:509–15.
26. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360:1815–26.
27. Krishnan S, Schouten JT, Jacobson DL, Benson CA, Collier AC, Koletar SL et al. Incidence of non-AIDS-defining cancer in antiretroviral treatment-naïve subjects after antiretroviral treatment initiation: an ACTG longitudinal linked randomized trials analysis. *Oncology*. 2011;80:42–9.

28. Merito M, Pezzotti P. Comparing costs and effectiveness of different starting points for highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Eur J Health Econ.* 2006;7:30–6.
29. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel B, Imhof A, Gallant S et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count >350 cells/mm³. *AIDS.* 2002;16:1371–81.
30. Palella F Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med.* 2003;138:620–6.
31. Phillips A, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA.* 2001;286:2560–7.
32. Plettenberg A, Brockmeyer NH, Haastert B, Michalik C, Dupke S, Schewe K et al. Impact of earlier HAART initiation on the immune status and clinical course of treated patients on the basis of cohort data of the German Competence Network for HIV/AIDS. *Infection.* 2011;39:3–12.
33. Gallant JE, Hulbert E, Harley C. Health outcomes associated with the timing of antiretroviral therapy initiation. En: 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Roma, Italia, del 17 al 20 de julio del 2011 (Resumen CDB320; <http://www.iasociety.org/Abstracts/A200742892.aspx>, consultado el 25 de agosto del 2015).
34. When to Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009;373:1352–62.
35. Stover J, Gopalappa C, Mahy M, Doherty MC, Easterbrook PJ, Weiler G et al. The impact and cost of the 2013 WHO recommendations on eligibility for antiretroviral therapy. *AIDS.* 2014;28 (Suppl. 2):S225–30.
36. Tanser F, Barnighausen T, Graspa E, Zaidi J, Newell ML. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural Kwa-Zulu Natal. *South Afr Sci.* 2013;339:966.
37. He N, Duan S, Ding Y, Rou K, McGoogan J, Jia M et al. Antiretroviral therapy reduces HIV transmission in discordant couples in rural Yunnan, China. *PLoS One.* 2013;8:e77981.
38. Kato M, Granich R, Bui DD, Tran HV, Nadol P, Jacka D et al. The potential impact of expanding antiretroviral therapy and combination prevention in Vietnam: towards elimination of HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:e142–9.
39. Eaton JW, Menzies NA, Stover J, Cambiano V, Chindelevitch L, Cori A et al. Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e23–34.
40. How AIDS changed everything—MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. Ginebra: ONUSIDA; 2015 (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/MDG6Report_en.pdf, consultado el 25 de agosto del 2015).
41. WHO, UNICEF, UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en>, consultado el 25 de agosto del 2015).
42. Siedner MJ, Ng CK, Bassett IV, Katz IT, Bangsberg DR, Tsai AC. Trends in CD4 count at

- presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002–2013: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1120–7.
43. Kiertiburanakul S, Boettiger D, Lee MP, Omar SF, Tanuma J, Ng OT et al. Trends of CD4 cell count levels at the initiation of antiretroviral therapy over time and factors associated with late initiation of antiretroviral therapy among Asian HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:18804.
 44. Ford N, Mills EJ, Egger M. Immunodeficiency at start of antiretroviral therapy: the persistent problem of late presentation to care. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1128–30.
 45. Fleishman JA, Yehia BR, Moore RD, Gebo KA. The economic burden of late entry into medical care for patients with HIV infection. *Med Care.* 2010;48:1071–9.
 46. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte AD, Brockmeyer N, Casabona J et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med.* 2013;10:e1001510.
 47. Holmes C, Pillay Y, Mwango A, Perriens J, Ball A, Barrenche O et al. Health systems implications of the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines and strategies for successful implementation. *AIDS.* 2014;28(Suppl. 2):S231–9.
 48. Hirschhorn LR, Kaaya SF, Garrity PS, Chopyak E, Fawzi MCS. Cancer and the “other” noncommunicable chronic diseases in older people living with HIV/AIDS in resource-limited settings: a challenge to success. *AIDS.* 2012;26(Suppl. 1):S65–75.
 49. Haregu T, Oldenburg B, Sestwe G, Elliott J, Nanayakkara V. Epidemiology of comorbidity of HIV/AIDS and non-communicable diseases in developing countries: a systematic review. *J Glob Health Care Syst.* 2012;2:142.
 50. Nigatu T. Integration of HIV and noncommunicable diseases in health care delivery in low- and middle-income countries. *Prev Chron Dis.* 2012;9:E93.
 51. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010;15:1387–96.
 52. Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Vernazza P, Estrada V, Van Lunzen J et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. En: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, EE.UU., del 3 al 6 de marzo del 2014 (resumen oral de último minuto 153LB).
 53. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373:795–807.
 54. Jia Z, Mao Y, Zhang F, Ruan Y, Ma Y, Li J et al. Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003–11): a national observational cohort study. *Lancet.* 2013;382:1195–203.
 55. Jose S, Quinn K, Hill T, Leen C, Walsh J, Hay P et al. Laboratory adverse events and discontinuation of therapy according to CD4+ cell count at the start of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2014;28:1333–9.
 56. Le T, Wright E, Smith D, He W, Catano G, Okulicz JF et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013;368:218–30.
- 

57. Okulicz JF, Le TD, Agan BK, Camargo JF, Landrum ML, Wright E et al. Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. *JAMA Intern Med.* 2015;175:88–99.
58. Schneider G, Juday T, Wentworth C 3rd, Lanes S, Hebden T, Seekins D. Impact of health care payer type on HIV stage of illness at time of initiation of antiretroviral therapy in the USA. *AIDS Care.* 2013;25:1470–6.
59. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet.* 2010;375:2092–8.
60. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373:808–22.
61. Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N et al. Final results of the HPTN 052 randomized controlled trial: antiretroviral therapy prevents HIV transmission. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(5Suppl. 4): 20479.
62. Boletim Epidemiológico—AIDS e DST, Ano III, no. 1. Brasília: Ministry of Health; 2014.
63. Nsanzimana S. Rapid assessment report of Rwanda's test and treat strategy for key populations as part of 2013 HIV treatment guidelines (data from HIV, STI and Viral Hepatitis, Rwanda Biomedical Center, 2015). (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183599/1/WHO_HIV_2015.35_eng.pdf?ua=1, consultado el 8 de febrero del 2016).
64. Kato M, Long NH, Duong BD, Nhan do T, Nguyen TT, Hai NH et al. Enhancing the benefits of antiretroviral therapy in Vietnam: towards ending AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11:487–95.
65. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/es>, consultado el 25 de agosto del 2015).
66. Anglemeyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitória M, Jan M et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS.* 2014;28(Suppl. 2):S105–8.
67. Johnson M, Sabin C, Girardi E. Definition and epidemiology of late presentation in Europe. *Antivir Ther.* 2010;15(Suppl. 1):3–8.
68. Geng EH, Hunt PW, Diero LO, Kimaiyo S, Somi GR, Okong P et al. Trends in the clinical characteristics of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in Kenya, Uganda and Tanzania between 2002 and 2009. *J Int AIDS Soc.* 2011;14:46.
69. The HIV Modelling Consortium. Priorities for HIV care in sub-Saharan Africa: a population perspective. 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/uploads/documents/meeting-reports/WSI%20HIVMC%20GRC%20report_2015-09-29.pdf, consultado el 2 de febrero del 2016).
70. The UNAIDS gap report. Ginebra: ONUSIDA; 2014 (http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf consultado el 19 de octubre del 2015).
71. Irvine C. Values and preferences regarding timing of ART initiation. Web Supplement C.
72. Arreola S, Santos GM, Beck J, Sundararaj M, Wilson PA, Hebert P et al. Sexual stigma,

- criminalization, investment, and access to HIV services among men who have sex with men worldwide. *AIDS Behav.* 2015;19:227–34.
73. Mahajan AP, Sayles JN, Patel VA, Remien RH, Sawires SR, Ortiz DJ et al. Stigma in the HIV/AIDS epidemic: a review of the literature and recommendations for the way forward. *AIDS.* 2008;22(Suppl. 2):S67–79.
 74. Pulerwitz J, Bongartz J. Tackling stigma: fundamental to an AIDS-free future. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e311–12.
 75. Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH) [sitio web]. San Francisco: Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH); 2015 (<http://www.searchendaids.com>, consultado el 25 de agosto del 2015).
 76. The max ART Project [portal web]. Victoria, Canadá: The Communication Initiative; 2013 (<http://www.http://www.comminit.com/africa/content/maxart-project>, consultado el 25 de agosto del 2015).
 77. Botswana Combination Prevention Project (BCPP) [sitio web]. London: PANGEA HIV; 2015 (<http://www.pangea-hiv.org/Network/botswana-prevention>, consultado el 25 de agosto del 2015).
 78. HPTN 071 (popART) [sitio webs]. HIV Prevention Trials Network; 2015 (<https://hptn.org/research/studies/hptn071>, consultado al 25 de agosto 2015).
 79. ANRS 12249 TasP Protocol. Mtubatuba: Africa Centre for Health and Population Studies, University of KwaZulu-Natal; 2012 (http://www.africacentre.ac.za/Portals/0/TasP/Protocol/TasPprotocol_20July2012.pdf, consultado el 25 de agosto del 2015).
 80. Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive 2011–2015. Ginebra: ONUSIDA; 2011 (<http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/globalplan>, consultado el 25 de agosto del 2015).
 81. Azman H, Taylor KD, Horvath H, Leidich A, Keating R, Essajee S et al. Option B+ versus option B for improving outcomes for women with HIV infection and their infants: a systematic review, 2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, consultado el 8 de febrero del 2016).
 82. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:171–80.
 83. Kesho Bora Study Group. Maternal HIV-1 disease progression 18–24 months post-delivery according to antiretroviral prophylaxis regimen (triple-antiretroviral prophylaxis during pregnancy and breastfeeding vs. zidovudine/single-dose nevirapine prophylaxis): the Kesho Bora randomised controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;55:449–60.
 84. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med.* 2010;362:2282–94.
 85. Shapiro RL, Kitch D, Ogwu A, Hughes MD, Lockman S, Powis K et al. HIV transmission and 24-month survival in a randomized trial of HAART to prevent MTCT during pregnancy and breastfeeding in Botswana. *AIDS.* 2013;27:1911–20.
- 

86. Minnear TD, Girde S, Angira F, Mills LA, Zeh C, Peters PJ et al. Outcomes in a cohort of women who discontinued maternal triple-antiretroviral regimens initially used to prevent mother-to-child transmission during pregnancy and breastfeeding—Kenya, 2003–2009. *PLoS One*. 2013;9:e93556.
87. Okonji JA, Zeh C, Weidle P, Williamson J, Akoth B, Masaba RO et al. CD4, viral load response, and adherence among antiretroviral-naïve breast-feeding women receiving triple antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Kisumu, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:249–57.
88. Thomas TK, Masaba R, Borkowf CB, Ndivo R, Zeh C, Misore A et al. Triple-antiretroviral prophylaxis to prevent mother-to-child HIV transmission through breastfeeding—the Kisumu Breastfeeding Study, Kenya: a clinical trial. *PLoS Med*. 2011;8:e1001015.
89. Ayou P, Musick B, Liu H, Braitstein P, Nyandiko W, Otieno-Nyunya B et al. Frequency and factors associated with adherence to and completion of combination antiretroviral therapy for prevention of mother to child transmission in western Kenya. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:17994.
90. Ekouevi D, Abrams EJ, Schlesinger M, Myer L, Phanuphak N, Carter RJ; MTCT-Plus Initiative. Maternal CD4+ cell count decline after interruption of antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *PLoS One*. 2012;7:e43750.
91. Gartland MG, Chintu NT, Li MS, Lembalemba MK, Mulenga SN, Bweupe M et al. Field effectiveness of combination antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-child HIV transmission in rural Zambia. *AIDS*. 2013;27:1253–62.
92. Giuliano M, Andreotti M, Liotta G, Jere H, Sagnò JB, Maulidi M et al. Maternal antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Malawi: maternal and infant outcomes two years after delivery. *PLoS One*. 2013;8:e68950.
93. Linguissi LS, Bisseye C, Sagna T, Nagalo BM, Ouermi D, Djigma FW et al. Efficiency of HAART in the prevention of mother to children HIV-1 transmission at Saint Camille medical centre in Burkina Faso, West Africa. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5:991–4.
94. Liotta G, Mancinelli S, Nielsen-Saines K, Gennaro E, Scarcella P, Magid NA et al. Reduction of maternal mortality with highly active antiretroviral therapy in a large cohort of HIV-infected pregnant women in Malawi and Mozambique. *PLoS One*. 2013;8:e71653.
95. Philips T, Thebus E, Bekker LG, Mcintyre J, Abrams EJ and Myer L. Disengagement of HIV-positive pregnant and postpartum women from antiretroviral therapy services: a cohort study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19242.
96. Thistle P, Bolotin S, Schwarz D, Pilon R, Ndawana B, Simor AE et al. Highly active anti-retroviral therapy in the prevention of mother-to-child transmission of HIV in rural Zimbabwe during the socio-economic crisis. *Med Confl Surviv*. 2011;27:165–76.
97. Ngemu EK, Khayeka-Wandabwa C, Kweka EJ, Choge JK, Anino E, Oyoo-Okoth E. Effectiveness of option B highly active antiretroviral therapy (HAART) prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) in pregnant HIV women. *BMC Res Notes*. 2014;7:52.
98. Nyandiko WM, Otieno-Nyunya B, Musick B, Bucher-Yiannoutsos S, Akhaabi P, Lane K et al. Outcomes of HIV-exposed children in western Kenya: efficacy of prevention of mother to child transmission in a resource-constrained setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:42–50.
99. Palombi L, Galluzzo CM, Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Jere H et al. Viro-immunological response and emergence of resistance in HIV-infected women receiving combination

- antiretroviral regimens for the prevention of mother-to-child transmission in Malawi. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:749–52.
100. Coulborn RM, Trivino Duran L, Metcalf C, Namala Y, Chirwa Z, Murowa M et al. Preliminary findings of a routine PMTCT option B+ program in a rural district in Malawi. En: 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malasia, del 30 de junio al 3 de julio del 2013 [Resumen MOAD0203].
 101. Herce M, Hosseinipour M, van der Horst C, Mtande T, Mofolo I, Chingondole C et al. Option B+ scale-up and comprehensive PMTCT service delivery in Central Malawi. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington, Estados Unidos), del 23 al 26 de febrero del 2015 [Resumen 874/Sesión P-T3].
 102. Kamuyango A, Hirschhorn L, Wang W, Jansen P, Hoffman RM. One-year outcomes of women started on antiretroviral therapy during pregnancy before and after the implementation of option B+ in Malawi: a retrospective chart review. *World J AIDS.* 2014;4:332–7.
 103. Kim M, Ahmed S, Hosseinipour M, Giordano T, Chiao E, Yu X et al. The impact of option B+ on the antenatal PMTCT cascade in Lilongwe, Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68:e77–83.
 104. Lu L, Adler M, Marston B, Domercant J, Jean-Louis R, Puttkamer N et al. Retention amongst HIV-infected pregnant women initiating lifelong antiretroviral treatment (option B+) in Haiti. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington, Estados Unidos), del 23 al 26 de febrero del 2015 [Resumen 875/Sesión P-T3].
 105. Namukwaya Z, Namara-Lugolobi E, Mubiru M, Musinye E, Kyarimpa M, Kanya S et al. The implementation of option B+. Sharing early challenges among women who refused to take up option B+ drugs. Experiences reported by HIV-infected mothers at Mulago National Referral Hospital, Kampala, Uganda. En: 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur (Malasia), del 30 de junio al 3 de julio del 2013 [Resumen MOPE112].
 106. Price A, Kayange M, Zaba B, Chimbwandira F, Jahn A, Chirwa Z et al. Uptake of prevention of mother-to-child-transmission using option B plus in northern rural Malawi: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect.* 2014;90:309–14.
 107. Speight C, Phiri S, Hosseinipour M, Tweya H, Chimbwandira F, Chikonda J et al. Implementing option B+ for prevention of mother-to-child-transmission at Bwaila Maternity Unit, Lilongwe: the first 18 months. En: 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur (Malasia), del 30 de junio al 3 de julio del 2013 [Resumen WELBC01].
 108. Tweya H, Gugsu S, Hosseinipour M, Speight C, Ng'ambi W, Bokosi M et al. Understanding factors, outcomes and reasons for loss to follow-up among women in option B+ PMTCT programme in Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health.* 2014;19:1360–6.
 109. Pilotte JH. Maternal outcomes after highly active antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission in HIV-infected women in Brazil. *Antiretroviral Ther.* 2011;16:349–56.
 110. Giuliano M, Liotta G, Andreotti M, Mancinelli S, Buonomo E, Scarcella P et al. Retention, transfer out and loss to follow-up 2 years after delivery in a cohort of HIV+ pregnant women in Malawi. *Int J STD AIDS.* 2016;27:462–8.
- 

111. Clouse K, Pettifor A, Shearer K, Maskew M, Bassett J, Larson B et al. Loss to follow-up before and after delivery among women testing HIV positive during pregnancy in Johannesburg, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2013;18:451–60.
112. De Walque D. Sero-discordant couples in five African countries: implications for prevention strategies. *Popul Dev Rev*. 2007;33(3):501–23.
113. Kenya AIDS Indicator Survey, 2012. Nairobi: Ministerio de Salud, Kenya; 2012 (<http://www.nacc.or.ke/images/documents/KAIS-2012.pdf>, consultado el 27 de octubre del 2015).
114. Use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective: technical update on treatment optimization. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70920/1/9789241503792_eng.pdf, consultado el 16 de octubre del 2015).
115. O'Brien L, Shaffer N, Sangrujee N, Abimbolaa T. The incremental cost of switching from option B to option B+ for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Bull World Health Organ*. 2014;92:162–70.
116. Gopalappa CL, Stover J, Shaffer N, Mahy M. The costs and benefits of option B+ for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 1):S5–14.
117. Ishikawa N, Shimbo T, Miyano S, Sikazwe I, Mwango A, Ghidinelli MN et al. Health outcomes and cost impact of the new WHO 2013 guidelines on prevention of mother-to-child transmission of HIV in Zambia. *PLoS One*. 2014;9:e90991.
118. Ngarina M, Tarimo EA, Naburi H, Kilewo C, Mwanyika-Sando M, Chalamilla G et al. Women's preferences regarding infant or maternal antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding and their views on option B+ in Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS One*. 2014;9:e85310.
119. Hsieh AC, Mburu G, Garner AB, Teltschik A, Ram M, Mallouris C et al. Community and service provider views to inform the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines: key findings and lessons learnt. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 2):S205–16.
120. Myer L, Phillips T, Manuelli V, McIntyre J, Bekker LG, Abrams EJ. Evolution of antiretroviral therapy services for HIV-infected pregnant women in Cape Town, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Feb 26 [publicación electrónica antes de la imprea].
121. Phillips T, McNairy M, Zerbe A, Myer L, Abrams EJ. Postpartum transfer of care among HIV-infected women initiating antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Jul 28 [publicación electrónica antes de la imprea].
122. Woldesenbet S, Jackson D, Lombard C, Dinh TH, Puren A, Sherman G. Missed opportunities along the prevention of mother-to-child transmission services cascade in South Africa: uptake, determinants, and attributable risk (the SAPMTCTE). *PLoS One*. 2015;10:e0132425. doi: 10.1371/journal.pone.0132425. eCollection 2015.
123. Global health estimates 2013: summary tables: DALYs, YLLs and YLDs by cause, age and sex by WHO regional group and World Bank income classification, 2000–2012 (provisional estimates). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/#, consultado el 25 de agosto del 2015).
124. Health for the world's adolescents: a second chance in the second decade. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/second-decade/en/, consultado el 25 de agosto del 2015).

125. Auld AF, Agolory SG, Shiraishi RW, Wabwire-Mangen F, Kwesigabo G, Mulenga M et al. Antiretroviral therapy enrolment characteristics and outcomes among HIV-infected adolescents and young adults compared with older adults—seven African countries, 2004–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1097–1103.
126. Lamb MR, Fayorsey R, Nuwagaba-Biribonwoha H, Viola V, Mutabazi V, Alwar T et al. High attrition before and after ART initiation among youth (15–24 years of age) enrolled in HIV care. *AIDS*. 2014;28:559–68.
127. Grimsrud A, Balkan S, Casas E, Lujan J, Van Cutsem G, Poulet E et al. Outcomes of antiretroviral therapy over a 10-year period of expansion: a multicohort analysis of African and Asian HIV programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67:e55–66.
128. Lost in transitions: current issues faced by adolescents living with HIV in Asia Pacific. Bangkok: Asia Pacific Network of People Living with HIV/AIDS; 2013 (http://www.unicef.org/eapro/Lost_in_Transitions.pdf, consultado el 31 de octubre del 2015).
129. Mavhu W, Berwick J, Chirawu P, Makamba M, Copas A, Dirawo J et al. Enhancing psychosocial support for HIV positive adolescents in Harare, Zimbabwe. *PLoS One*. 2013;8:e70254.
130. Denison J, Banda H, Dennis A, Parker C, Nyambe N, Stalter RM et al. “The sky is the limit”: adhering to antiretroviral therapy and HIV self-management from the perspectives of adolescents living with HIV and their adult caregivers. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19358.
131. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV: recommendations for a public health approach and considerations for policy-makers and managers. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014, (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>, consultado el 25 de agosto del 2015).
132. SiFGeied N, Davies MA, Penazzato M, Muhe LM, Egger M. Optimal time for initiating antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected, treatment-naive children aged 2 to 5 years old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD010309.
133. Anglemeyer A, Rutherford G, Horvath H, Vitória M, Doherty M. Universal antiretroviral therapy for asymptomatic adults and adolescents with HIV-1 infection and CD4+ T-cell counts ≥ 500 cells/ μ l: a systematic review and meta-analysis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/1899771/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, consultado el 8 de febrero del 2016).
134. The paediatric team of the leDEA Southern Africa, leDEA West Africa and COHERE collaborations. When to start antiretroviral therapy for children and adolescents? A causal modelling analysis from Africa and Europe. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/1899771/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, consultado el 8 de febrero del 2016).
135. Picat MQ, Lewis J, Musiime V, Prendergast A, Nathoo K, Kekitiinwa A et al. Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a cohort-based modelling study. *PLoS Med*. 2013;10:e1001542.
136. Ferrand RA, Desai SR, Hopkins C, Elston CM, Copley SJ, Nathoo K et al. Chronic lung disease in adolescents with delayed diagnosis of vertically acquired HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55:145–52.
137. Evans D, Menezes C, Mahomed K, Macdonald P, Untiedt S, Levin L et al. Treatment outcomes of HIV-infected adolescents attending public-sector HIV clinics across Gauteng and Mpumalanga,

- South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:892–900.
138. Koech E, Teasdale C, Wang C, Fayorsey R, Alwar T, Mukui IN et al. Epidemiology and social characteristics and outcomes of HIV-infected youth and young adolescents enrolled in HIV care in Kenya. *AIDS*. 2014;28:2729–38.
 139. Vinikoor MJ, Joseph J, Mwale J, Marx MA, Goma FM, Mulenga LB et al. Age at antiretroviral therapy initiation predicts immune recovery, death, and loss to follow-up among HIV-infected adults in urban Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30:949–55.
 140. Berheto TM, Haile DB, Mohammed S. Predictors of loss to follow-up in patients living with HIV/AIDS after initiation of antiretroviral therapy. *N Am J Med Sci*. 2014;6:453–9.
 141. Bygrave H, Mtangirwa J, Ncube K, Ford N, Kranzer K, Munyaradzi D. Antiretroviral therapy outcomes among adolescents and youth in rural Zimbabwe. *PLoS One*. 2012;7:e52856.
 142. Nachega J, Hislop M, Ngyuey H, Dowdy D, Chaisson R, Regensberg L et al. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:65–71.
 143. Kima SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28:1945–56.
 144. Hudelson C, Cluver L. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy among adolescents living with HIV/AIDS in low- and middle-income countries: a systematic review. *AIDS Care*. 2015;27:805–16.
 145. The Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;377:1580–7.
 146. Documenting the implementation of test and treat for children and adolescents less than 15 years: a rapid assessment. Kampala: Ministry of Health, Uganda; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183599/1/WHO_HIV_2015.35_eng.pdf?ua=1, consultado el 8 de febrero del 2016).
 147. Ngoksin E, Ninahazwe C, Bhila J, Musah L, Beryl CA, Watson K et al. "Taking them forever and taking them on time": the treatment and care needs of adolescents living with HIV. 2015 En: 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa. Harare, Zimbabwe del 29 de noviembre al 4 de diciembre del 2015. [Afiche A-751-0002-01669].
 148. Mark D, Andrade C, Armstrong A, Runciman T, Penazzato M, Hatane L et al. Availability of appropriate HIV treatment and care services for adolescents in sub-Saharan Africa: a situational analysis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, consultado el 8 de febrero del 2016).
 149. Bernays S, Papparini S, Rhodes T, Seeley J. Summary report to address PICO questions for young people living with HIV: findings from the ARROW and BREATHER qualitative research projects in Uganda, Zimbabwe, USA, UK and Ireland. On behalf of Breather and ARROW social science teams. Mayo del 2015.
 150. Koller M, Patel K, Chi BH, Wools-Kaloustian K, Dicko F, Chokeyphaibulkit K et al. Immunodeficiency in children starting antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:62–72.

151. Paediatric and adolescent antiretroviral treatment in Zambia: estimating the cost of universal access 2014–2018. New York: Interagency Task Team on the Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Children; 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/2015/01/paediatric-and-adolescent-antiretroviral-treatment-in-zambia-estimating-the-cost-of-universal-access-2014-2018>, consultado el 25 de agosto del 2015).
152. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F; Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004;364:1236–43.
153. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis*. 2008;197:398–404.
154. Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22:97–105.
155. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. Ginebra: ONUSIDA; (en prensa) (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf, consultado el 31 de octubre del 2015).
156. Raguenaud M, Isaakidis P, Zachariah R, Te V, Soeung S, Akao K et al. Excellent outcomes among HIV+ children on ART, but unacceptably high pre-ART mortality and losses to follow-up: a cohort study from Cambodia. *BMC Pediatr*. 2009;9:54.
157. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:17383.
158. December 2013 addendum to the antiretroviral treatment guidelines for Uganda. Kampala: Ministry of Health, Uganda; 2013 (<http://www.kisiihospital.org/ug/wp-content/uploads/files/2013/10/Addendum-National-ART-Rx-Guidelines-Dec-2013.pdf>, consultado el 31 de octubre del 2015).
159. Wongsawat J, Puthanakit T, Kanjanavanit S, Hansudewechakul R, Ngampiyaskul C, Kerr SJ et al. CD4 cell count criteria to determine when to initiate antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:966–8.
160. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:933–41.
161. Schomaker M, Egger M, Ndirangu J, Phiri S, Moultrie H, Technau K et al. When to start antiretroviral therapy in children aged 2–5 years: a collaborative causal modelling analysis of cohort studies from southern Africa. *PLoS Med*. 2013;10:e1001555.
162. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS*. 2011;25:345–55.
163. Laughton B, Cornell M, Grove D, Kidd M, Springer PE, Dobbels E et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS*. 2012;26:1685–90.
164. Williams PL, Abzug MJ, Jacobson DL, Wang J, Van Dyke RB, Hazra R et al. Pubertal onset in

- children with perinatal HIV infection in the era of combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27:1959–70.
165. Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Nahirya-Ntege P, Kekitiinwa A, Gibb DM et al. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015;29:609–18.
166. Lewis J, Walker AS, Castro H, De Rossi A, Gibb DM, Giaquinto C. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *J Infect Dis*. 2012;205:548–56.
167. Desmond S, Dicko F, Koueta F, Eboua T, Balestre E, Amani-Bosse C et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in west-African HIV-infected children. *AIDS*. 2014;28:1645–55.
168. Patel K, Henan MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Dyke RB et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy on CD4+ cell evolution among children and adolescents infected with HIV: 5 years and counting. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1751–60.
169. Kenny J, Cook A, Rapala A, Deanfield J, Gibb D, Klein N et al. Structural cardiovascular changes are reversible in HIV-infected children in Zambia and Uganda. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, EE.UU., del 23 al 26 de febrero del 2015 [Resumen 37].
170. Wintergerst U, Hoffmann F, Jansson A, Notheis G, Huss K, Kurowski M et al. Antiviral efficacy, tolerability and pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1336–9.
171. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med*. 2007;146:564–73.
172. Penazzato M, Nelson L, Ellis J, Essajee S, Nardone A, Baller A et al. Paediatric antiretroviral treatment (ART): health care worker perspectives contributing to the WHO 2013 consolidated guidelines development. En: 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Kuala Lumpur (Malasia), del 30 de junio al 3 de julio del 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/posters/iasposter_paed_art/en, consultado el 25 de agosto del 2015).
173. Barker PM, Mate K. Eliminating mother-to-child HIV transmission will require major improvements in maternal and child health services. *Health Aff*. 2012;31:1489–97.
174. ARROW Trial team; Kekitiinwa A, Cook A, Nathoo K, Mugenyi P, Nahirya-Ntege P, Bakeera-Kitaka S et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet*. 2013;381:1391–403.
175. Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, Yimer G, Makonnen E, Worku A et al. Efficacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 counts <200 cells/ μ l: TB-HAART Study, a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0122587. Doi:10.1371/journal.pone.0122587.
176. Xavier Blanc F, Sok T, Laureillard D, Torand L, Rekacewicz D, Nerrienet E et al. for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–81.
177. Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S et al. for the AIDS Clinical Trials

- Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–91.
178. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Thongyen S, Likansonsakul S, Suwanvattana P et al. for the TIME Study Team. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:377–83.
179. Mfinanga S, Kirenga B, Chanda D, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14: 563–71.
180. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome following antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients: findings from the SAPIt Trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):313–24. doi:10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00004.
181. Shao H, Crump J, Ramadhani H, Uiso L, Ole-Nguyaine S, Moon A et al. Early versus delayed fixed dose combination abacavir/lamivudine/zidovudine in patients with HIV and tuberculosis in Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25(12):1277–85. DOI: 10.1089/aid.2009.0100.
182. Sinha S, Shekhar R, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis*. 2012;12:168.
183. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492–501.
184. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal Timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32-39.
185. Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S et al. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–91.
186. Keating R, Horvath H, Taylor K, Azman H, Leidich A, Baddeley A et al. Optimal timing of antiretroviral therapy in patients with HIV infection and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. 2015. Web Supplement B.
187. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, Chea S, Chan S, Borand L et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*. 2013;27:2577–86.
188. Luetkemeyer A, Kendall M, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson C et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A54221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:423–8.
189. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Cole S, Adimora A, Behets F et al. Effect on mortality and virological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *AIDS*. 2010;24:1341–9.
190. Torok ME, Bich Yen NT, Hong Chau TT, Hoang Mai HT, Phu NP, Mai PP et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculosis meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1374–83.

191. Global tuberculosis report 2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1, consultado el 31 de octubre del 2015).
192. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985;1:537.
193. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:445.
194. Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:8869–73.
195. Kinloch-de Loes S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis*. 1993;17(1):59–65.
196. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis*. 2004;189(10):1785–92.
197. Pilcher CD, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Battegay M, Harr T, Yerly S et al. Sexual transmission during the incubation period of primary HIV infection. *JAMA*. 2001;286:1713–14.
198. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(1):11–23.
199. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, Sereti I, de Souza M, Rerknimitr R et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One*. 2012;7:e33948.
200. Wyl Vv, Gianella S, Fischer M, Niederoest B, Juster H, Battegay M et al. Early antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection results in a transient reduction of the viral setpoint upon treatment interruption. *PLoS One*. 2011;6:e27463.
201. Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1169–78.
202. Sáez-Cirión A, Bachus C, Hocqueloux L, Avettand-Fencel V, Girault I, Lecuroux C et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003211.
203. teingrover R, Pogany K, Fernandez Garcia E, Jurrians S, Brinkman K et al. HIV-1 viral rebound dynamics after a single treatment interruption depends on time of initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:1583–8.
204. Hogan CM, Degruittola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, et al. The Setpoint Study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*. 2011;205(1):87–96.
205. Buzon MJSK, Stone AB, Pereyra P, Rosenberg E, Yu XG, Lichterfeld M. Reduced HIV-1 reservoir size after 10 years of suppressive antiretroviral therapy in patients initiating treatment during primary infection. En: *The Fifth International Workshop on HIV Persistence During Therapy, St Maarten, Indias Occidentales, del 6 al 9 de diciembre del 2011 [Resumen 33]*.
206. Grijzen M, Steingrover R, Wit F, de Wolf F, Lange J, Verbon A et al. An RCT comparing no

- treatment with 24 or 60 weeks of temporary ART during primary HIV infection. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, del 27 de febrero al 2 de marzo del 2011. [Resumen 161]
207. Chéret A, Nembot G, Mélard A, Lascoux C, Siama L, Mialhes P et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:387.
 208. Schuetz A, Deleage C, Sereti I, Rerknimitr R, Phanuphak N, Phuang-gem Y et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog.* 2014;10(12):e1004543.
 209. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2005;191:1403–9.
 210. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G et al. The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. *Lancet.* 2011;378:256–68.
 211. Carlson JM, Schaefer M, Monaco DC, Batorsky R, Claiborne DT, Prince J et al. HIV transmission. Selection bias at the heterosexual HIV-1 transmission bottleneck. *Science.* 2014;345:1254031.
 212. Cohen MS, Dye C, Fraser C, Miller WC, Powers KA, Williams BG. HIV treatment as prevention: debate and commentary—will early infection compromise treatment-as-prevention strategies? *PLoS Med.* 2012;9:e1001232.
 213. Fonner VA, Denison J, Kennedy CE, O'Reilly K, Sweat M. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD001224.
 214. Bellan SE, Dushoff J, Galvani AP, Meyers LA. Reassessment of HIV-1 acute phase infectivity: accounting for heterogeneity and study design with simulated cohorts. *PLoS Med.* 2015;12(3):e1001801.
 215. Pinkerton SD. How many sexually-acquired HIV infections in the USA are due to acute-phase HIV transmission? *AIDS.* 2007;21(12):1625–9.
 216. Xiridou M, Geskus R, de Wit J, Coutinho R, Kretzschmar M. Primary HIV infection as source of HIV transmission within steady and casual partnerships among homosexual men. *AIDS.* 2004;18(9):1311–20.
 217. Coutinho FA, Lopez LF, Burattini MN, Massad E. Modelling the natural history of HIV infection in individuals and its epidemiological implications. *Bull Math Biol.* 2001;63(6):1041–62.
 218. Kretzschmar M, Dietz K. The effect of pair formation and variable infectivity on the spread of an infection without recovery. *Math Biosci.* 1998;148(1):83–113.
 219. Koopman JS, Jacquez JA, Welch GW, Simon CP, Foxman B, Pollock SM et al. The role of early HIV infection in the spread of HIV through populations. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;14(3):249–58.
 220. Pinkerton SD, Abramson PR. Implications of increased infectivity in early-stage HIV infection. Application of a Bernoulli-process model of HIV transmission. *Eval Rev.* 1996;20(5):516–40.
 221. Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM Jr. Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7(11):1169–84.
- 

222. Prabhu VS, Hutchinson AB, Farnham PG, Sansom SL. Sexually acquired HIV infections in the United States due to acute-phase HIV transmission: an update. *AIDS*. 2009;23(13):1792–4.
223. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;202 (Suppl. 2):S270–7.
224. Schackman BR, Goldie SJ, Weinstein MC, Losina E, Zhang H, Freedberg KA. Cost-effectiveness of earlier initiation of antiretroviral therapy for uninsured HIV-infected adults. *Am J Public Health*. 2001;91(9):1456–63.
225. Priddy FH, Pilcher CD, Moore RH, Tambe P, Park MN, Fiscus SA et al. Detection of acute HIV infections in an urban HIV counseling and testing population in the United States *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(2):196–202.
226. Marco de acción del tratamiento 2.0: Impulsando la próxima generación del tratamiento, la atención y el apoyo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44702/1/9789243501932_spa.pdf, consultado el 16 de octubre del 2015).
227. Short-term priorities for antiretroviral drug optimization; Informe de reunión (Londres, Reino Unido, 18 y 19 de abril del 2011). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44642/1/9789241501941_eng.pdf, consultado el 16 de octubre del 2015).
228. Developing dosing guidance for new and upcoming formulations of paediatric antiretrovirals in line with Treatment 2.0 priorities; Informe de reunión (Ginebra, Suiza, 25 y 26 de octubre del 2011). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric_arv/en/, consultado el 16 de octubre del 2015).
229. Hirsenschall G, Schwartlander B. Treatment 2.0: catalysing the next phase of scale-up. *Lancet*. 2011;378(9787):209–11.
230. WHO informal consultation on medium- and long-term priorities for ARV drug optimization. (Montreux, Suiza, del 29 al 31 de mayo del 2012). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75699/1/WHO_HIV_2012.21_eng.pdf?ua=1, consultado el 16 de octubre del 2015).
231. Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance to meet the challenges. *Curr Opin HIV/AIDS*. 2013;8(1):12–18.
232. Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. *Curr Opin HIV/AIDS*. 2013;8(6):591–9.
233. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G et al. Systematic review and meta-analysis: patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2014;19(5):501–13.
234. van Oosterhout JJ, Mallewa J, Kaunda S, Cahgoma N, Njalale Y, Kampira E et al. Stavudine toxicity in adult longer-term ART patients in Blantyre, Malawi. *PLoS One*. 2012;7:e42029.
235. Menezes CN, Maskew M, Sanne I, Crowther NJ, Raal FJ. A longitudinal study of stavudine-associated toxicities in a large cohort of South African HIV infected subjects. *BMC Infect Dis*. 2011;11:244.
236. Castelnuovo B, Kiragga A, Kanya MR, Manabe Y. Stavudine toxicity in women is the main reason for treatment change in a 3-year prospective cohort of adult patients started on first-line antiretroviral treatment in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56:59–63.

237. Phan V, Thai S, Choun K, Lynen L, van Griensven J. Incidence of treatment-limiting toxicity with stavudine-based antiretroviral therapy in Cambodia: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7:e30647.
238. Brinkman K. Stavudine in antiretroviral therapy: is this the end? *AIDS*. 2009;23:1727–9.
239. Antiretroviral medicines in low-and-middle-income countries: forecasts of global and regional demand for 2014–2018: technical report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; julio del 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179532/1/9789241509152_eng.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 16 de octubre del 2015).
240. Vrouenraets SM, Wit FW, van Tongeren J, Lange JM. Efavirenz: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(6):851–71.
241. Maggiolo F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(5):910–28.
242. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-based regimens in antiretroviral-naive HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124279.
243. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negredo E et al. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev*. 2009;11(2):103–9.
244. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, AADR ES, Campbell TB, Sax PE et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014;161:1–10.
245. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19214.
246. Smith C, Ryom L, Monforte A, Resiss P, Mocroft A, El-Sadr W et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19512.
247. Ford N, Shubber Z, Pozniak A, Vitoria M, Doherty M, Kirby C et al. Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAIDS*. 2015;69(4):422–9.
248. Hill A, Ananworanich J, Calmy A. Dose optimisation: a strategy to improve tolerability and lower antiretroviral drug prices in low and middle-income countries. *Open Infect Dis J*. 2010;(4):85–91.
249. Hill A. Optimizing HIV treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(1):34–40.
250. Flexner C, Plumley B, Brown Ripin DH. Treatment optimization: an outline for future success. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8(6):523–7.
251. Vento S, Lanzafame M, Lattuada E, Cainelli F, Restelli U, Foglia E. Dose reduction of antiretrovirals: a feasible and testable approach to expand HIV treatment in developing countries. *Trop Med Int Health*. 2013;18(1):40–4.
252. Crawford KW, Ripin DH, Levin AD, Campbell JR, Flexner C; Participants of Conference on Antiretroviral Drug Optimization. Optimising the manufacture, formulation, and dose of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: a consensus

- statement. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:550–60.
253. Lundgren JD, Phillips A. Antiretroviral dose reduction: good for patients and rollout. *Lancet.* 2014;383(9927):1442–3.
254. Osterholzer DA, Goldman M. Dolutegravir: a next-generation integrase inhibitor for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):265–71.
255. WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2013: web annexes. What ART regimen to start with in adults, pregnant women, adolescents and children living with HIV (once-daily INNRT regimens), Systematic reviews and GRADE tables (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90758/1/WHO_HIV_2013.29_eng.pdf, consultado el 16 de octubre del 2015).
256. Pillay P, Ford N, Shubber Z, Ferrand RA. Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e68995.
257. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first-trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014;28 (Suppl. 2):S1–9.
258. WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Web annex. 2013. Monitoring for renal toxicity in people receiving tenofovir and on tenofovir toxicity and how it affects disability-adjusted life-years and quality-adjusted life-years. Systematic reviews and GRADE tables (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127935/1/WHO_HIV_2014.1_eng.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 10 de julio del 2015).
259. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report – Safety of efavirenz in pregnancy, 2015. Web Supplement B.
260. Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, Anderson J, Kanfers S, Renaud F et al. Tenofovir Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis [en imprenta].
261. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2015 (www.APRegistry.com, consultado el 8 de julio del 2015).
262. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines—systematic literature review report—What ART regimen to use as first-line, 2015. Web Supplement B.
263. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS et al. STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9692):796–806.
264. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1807–18.
265. Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. SPRING-1 Team. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS.* 2013;27(11):1771–8.

266. 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 (17):2315–21.
267. Cohen C, Elion R, Ruane P, Shambraw 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 (6):F7–12.
268. 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 (3):e118–21.
269. ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;383 (9927):1474–82.
270. McCormack PL. Dolutegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. *Drugs*. 2014;74:1241–52.
271. Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, Garcia-Delgado R, Force L, Fernandez-Montero JM et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol*. 2015;64:12–15.
272. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, Tubiana R, Damond F, Campa P et al. Dolutegravir in HIV-2-infected patients with resistant virus to first-line integrase inhibitors from the French named patient program. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1521–7.
273. Hill A, Khoo S, Back D, Pozniak A, Boffito M. The drug interaction between rifampicin and efavirenz is time-dependent: systematic review of 12 pharmacokinetic studies. En: International AIDS Conference, Melbourne, Australia, Julio del 2014 [Resumen MOPE040].
274. Dooley KE, Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J et al. Pharmacokinetics of efavirenz and treatment of HIV-1 among pregnant women with and without tuberculosis coinfection. *J Infect Dis*. 2015;211(2):197–205.
275. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):21–7.
276. Olagunju A, Bolaji O, Amara A, Else L, Okafor O, Adejuyigbe E et al. Pharmacogenetics of pregnancy-induced changes in efavirenz pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(3):298–306.
277. Hill A, Ford N, Boffito M, Pozniak A, Cressey T. Does pregnancy affect the pharmacokinetics of efavirenz? *AIDS*. 2014;28(10):1542–3.
278. 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(5):490–6.
279. National Institutes of Health. Open-label study of dolutegravir or efavirenz for human immunodeficiency virus (HIV) tuberculosis (TB) co-infection. (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02178592>, consultado el 31 de octubre del 2015).

280. National Institutes of Health. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant HIV mothers and their neonates: a pilot study (DOLPHIN1). (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02245022>, consultado el 31 de octubre del 2015).
281. Clinton Health Access Initiative (CHAI). Product availability and cost savings opportunities for new ARVs (mayo del 2015) (http://www.clintonhealthaccess.org/content/uploads/2015/11/CHAI-ARV-Market-Report-2015_FINAL.pdf, consultado el 8 de febrero del 2016).
282. Global forecasts of antiretroviral demand for 2014-2018 and projection modelling for new antiretroviral formulations for 2015–2024 and update on hepatitis B & C: Informe de reunión. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/amds/ARV-forecasting-meeting-2015/en/>, consultado el 19 de octubre del 2015).
283. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial; the 2NN Study. *Lancet*. 2004;363(9417):1253–63.
284. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(4):371–6.
285. Knobel H, Guelar A, Montero M, Carmona A, Luque S, Berenguer N et al. Risk of side effects associated with the use of nevirapine in treatment-naïve patients, with respect to gender and CD4 cell count. *HIV Med*. 2008;9(1):14–18.
286. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(5):538–9.
287. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(3):772–6.
288. Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med*. 2006;7(4):255–60.
289. Aaron E, Kempf MC, Criniti S, Tedaldi E, Gracely E, Warriner A et al. Adverse events in a cohort of HIV infected pregnant and non-pregnant women treated with nevirapine versus non-nevirapine antiretroviral medication. *PLoS One*. 2010;5(9):e12617.
290. Bera E, Mia R. Safety of nevirapine in HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at higher CD4 counts: a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J*. 2012;102:855–9.
291. Ouyang DW1, Brogly SB, Lu M, Shapiro DE, Hershov RC et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS*. 2010;24(1):109–14.
292. Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, Brogly SB, French AL, Leighty RM et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS*. 2009;23(18):2425–30.
293. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Guidotti G, Loureiro S, da Cruz Gomes A et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med*. 2006;7(5):338–44.

294. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27(7):1135–43.
295. Phasing out stavudine: progress and challenges. En: March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Ginebra: OMS; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, consultado el 16 de octubre del 2015).
296. Ford N, Gadot L, Lee J. Cost and cost-effectiveness of switching from d4T or AZT to a TDF-based first-line regimen in a resource-limited setting in rural Lesotho. *JAIDS*. 2011;58(3):e68–74.
297. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Makanani B, Martinson F et al. PROMISE: efficacy and safety of 2 strategies to prevent perinatal HIV transmission. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington), del 23 al 26 de febrero del 2015 [Resumen 31LB] (<http://www.croiconference.org/sessions/promise-efficacy-and-safety-2-strategies-prevent-perinatal-hiv-transmission>, consultado el 4 de febrero del 2016).
298. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 2001;79(1):61–8.
299. Fixed-dose combinations for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003 (<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6172e/>, consultado el 31 de octubre del 2015).
300. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1297–307.
301. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:115–25.
302. Clotet B, Carmena J, Pulido F, Luque I, Rodríguez-Alcantara F, Members COLCS. Adherence, quality of life, and general satisfaction with co-formulated zidovudine, lamivudine, and abacavir on antiretroviral-experienced patients. *HIV Clin Trials*. 2004;5(1):33–9.
303. Hodder SL, Mounzer K, DeJesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDs*. 2010;24(2):87–96.
304. Manfredini V VA, Murri R, Mameli C, Trotta S, De Matteis G, Di Nello F et al. One-pill once a day HAART: simplification strategy maintaining adherence, efficacy and improving physical and psychological outcomes in a cohort of HIV-infected adolescents and youths. En: Italian Conference on AIDS and Retroviruses, Florencia (Italia), del 27 al 29 de marzo del 2011. [Infection 2011 39 Suppl.1 (S69)]
305. Rutland E and Mani R. Patient treatment satisfaction after simplification to a fixed-dose combination of efavirenz/emtricitabine/tenofovir. *HIV Med*. 2009; 10(Suppl.1):11-56.
306. Watson M H-ZC, Sosa N, DeJesus E, Florance A. Patient satisfaction with abacavir (ABC)-lamivudine (3TC) fixed dose combination (CFDF) tablet once daily (QD) compared with ABC and 3TC twice daily (BID) in HIV-1 infected patients. En: Seventh International Congress on

Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow (Reino Unido), del 14 al 18 de noviembre del 2004. [ESS30008]

307. Rosso R, Di Biagio A, Maggiolo F, Nuivesu L, Callegaro A, Taramasso L. Patient-reported outcomes and low-level residual HIV-RNA in adolescents perinatally infected with HIV-1 after switching to one-pill fixed-dose regimen. *AIDS Care*. 2012;24(1):54–8.
308. Willig JH, Abroms S, Westfall AO, Routman J, Adusumili S, Varshney M et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22(15):1951–60.
309. Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDs*. 2010;24(2):87–96.
310. Royal Tropical Institute KIT Health and Education. National HIV programme manager's perspectives on implementing interventions for treating and preventing HIV infection. 2015 Web Supplement C.
311. Dolutegravir (Tivicay) [resumen de las características del producto]. Food and Drug Administration. 2013 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204790lbl.pdf, consultado el 28 de septiembre del 2015).
312. Chang B, Mohsin A, Sugandhi N, Prendergast A J, Abrams E, Penazzato M. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. (en imprenta).
313. Ferrand RA, Briggs D, Ferguson J, Penazzato M, Armstrong A, MacPherson P et al. Viral suppression in adolescents on antiretroviral treatment: a review of the literature and critical appraisal of methodological challenges. *Trop Med Int Health*. 2016;25:325–33.
314. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect. Dis*. 2011;11:273–83.
315. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E et al. P1093 Study Team. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 48-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1207–13.
316. Dehority W, Abadi J, Wiznia A, Viani RM. Use of integrase inhibitors in HIV-infected children and adolescents. *Drugs*. 2015;75:1483–97.
317. 15 by 15 report. Ginebra: ONUSIDA; julio del 2015 (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_15by15_en.pdf, consultado el 19 de octubre del 2015).
318. Musiime V, Kekitiinwa A, Mulenga V, Cook A, Abongomera M, Thomason M et al. CHAPAS 3: a randomised trial comparing stavudine vs zidovudine vs abacavir as INRT backbone in INNRT-based first-line ART in 478 HIV-infected children in Uganda and Zambia. En: 6th International Workshop on HIV Pediatrics, 2014; Melbourne (Australia), 18 y 19 de julio del 2014.
319. Viread. Washington, DC: United States Food and Drug Administration; 2013 (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm190464.htm>, 31 de octubre del 2015).
320. Viread. London: European Medicines Agency; 2013 (<http://www.ema.europa.eu/ema/>

- index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000533-PIP01-08-M04/pip_000375.jsp&mid=WCOB01ac058001d129, consultado el 29 de octubre del 2015).
321. Use of tenofovir in HIV-infected children and adolescents: a public health perspective — technical update on treatment optimization. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/treatment2/tenofovir/en>, consultado el 19 de octubre del 2015).
 322. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics*. 2005;116:e846.
 323. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low- and middle-income countries. *J Infect Dis*. 2013;207 (Suppl 2):S85–92.
 324. Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2005;65:413–32.
 325. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1591–601.
 326. Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in HIV-infected children and adolescents. *J Pediatr*. 2008;152:582–4.
 327. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic review report—adverse events associated with tenofovir and integrase inhibitors, 2015. Web Supplement B.
 328. Hall A.M. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1011–23.
 329. Prasitsuebsai W, Puthanakit T, Apornpong T, Keadpudsa S, Bunupuradah T, Chuanjaroen T, et al. Bone and renal safety at 96 weeks of TDF-containing regimens in HIV-infected Thai children. *Top Antivir Med*. 2014;22 (e-1):474.
 330. Puthanakit T, Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Vibol U, Hansudewechakul R, Ubolyam S et al. and the PREDICT Study Group. Prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 among HIV-infected children in Thailand and Cambodia: implications for abacavir use. *Pediatr Infect Dis*. 2013;32:252–3.
 331. Jesson J, Dahourou DL, Renaud F, Penazzato M, Leroy V. Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3(2):e64–e75.
 332. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Théry F, Shaffer N et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27:1403–12.
 333. Tang MW, Kanki PJ, Shafer RW. A review of the virological efficacy of the 4 World Health Organization-recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;54:862–75.
 334. Kaletra (lopinavir/ritonavir): label change—serious health problems in premature babies. Washington, DC: United States Food and Drug Administration; 2013 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021251s045,021906s038lbl.pdf, consultado el 31 de octubre del 2015).
 335. Interagency Task Team on Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women,

Mothers and Their Children (IATT). Fact sheet on lopinavir and ritonavir oral pellets 40 mg/10 mg (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>, consultado el 16 de octubre del 2015).

336. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) P1066 Study Team. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):413–22.
337. Prendergast AJ, Penazzato M, Cotton M, Musoke P, Mulenga V, Abrams EJ et al. Treatment of young children with HIV infection: using evidence to inform policymakers. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001273. doi: 10.1371/journal.pmed.1001273.
338. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD004772.
339. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*. 2010;363:1510–20.
340. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2012;366:2380–9.
341. Coovadia A, Abrams EJ, Strehlau K, Shiao S, Pinillos F, Martens L et al. Efavirenz-based antiretroviral therapy among nevirapine-exposed HIV-infected children in South Africa: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(17): 1808-1817.
342. Timité-Konan M, Meda N, Avit D, Coulibaly M, Amourissani-Folquet M, Malatestes M et al. Efavirenz-based therapy may simplify antiretroviral LPV-based therapy initiated in HIV-1-infected children before the age of 2 in West-Africa: the MONOD trial ANRS 12206. En: 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015, Vancouver, Canadá, 17 y 18 de julio del 2015. [Resumen 5]
343. Kuhn L, Hunt G, Technau KG, Coovadia A, Ledwaba J, Pickerill S et al. Drug resistance among newly diagnosed HIV-infected children in the era of more efficacious antiretroviral prophylaxis. *AIDS*. 2014;28(11):1673–8.
344. Chakanyuka-Musanhu CC, Penazzato M, Apollo T, Dzangare J, Mtapuri-Zinyowera S, Mugurungi O et al. World Health Organization HIV drug resistance surveillance in children less than 18 months newly diagnosed with HIV in Zimbabwe. En: 7th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention, Kuala Lumpur, Malasia, del 30 de junio al 3 de julio del 2013. [TUPE278. Presentación de afiches].
345. Violari A, Cotton M, Otvombe K, Hunt G, Kalimashe M, Panchia R et al. Does early initiation of ART in infants affect virological and resistance outcomes? Data from the CHER trial after 6 years of follow up. En: Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Reino Unido, del 11 al 15 de noviembre del 2012. [O224-Presentación oral de afiche].
346. Donegan KL, Walker AS, Dunn D, Judd A, Pillay D, Menson E et al. Collaborative HIV Paediatric Study; UK HIV Drug Resistance Database. The prevalence of darunavir-associated mutations in HIV-1-infected children in the UK. *Antivir Ther*. 2012;17:599–603.
347. Achan j, Kahuru A, Ikilezi G, Ruel T, Clark T, Charlebois E et al. Antiretroviral agents and prevention of malaria in HIV-infected Ugandan children. *N Engl J Med*. 2012;367:2110–18.
348. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, New Drug Application approval. (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/

- appletter/2015/205425Orig1s000TAItr.pdf, consultado el 19 de octubre del 2015).
349. Musiime V, Fillekes Q, Kekitiinwa A, Kendall L, Keishanyu R, Namuddu R et al. The pharmacokinetics and acceptability of lopinavir/ritonavir minitab sprinkles, tablets, and syrups in African HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;66(2):148–54.
 350. Kekitiinwa A, Musiime V, Thomason M, Lallemand M, Baptiste D, Walker SA et al. Acceptability of lopinavir/r minitabs (pellets), tablets and syrups in HIV-infected children. En: 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, del 23 al 26 de febrero del 2015 [Afiche 955] (<http://www.croiconference.org/sessions/acceptability-lopinavir-r-minitabs-tablets-and-syrups-hiv-infected-children>, consultado el 19 de octubre del 2015).
 351. Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, Meyers T, Martens L, Sherman G et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1082–90.
 352. Kuhn L, Coovadia A, Strehlau R, Martens L, Hu CC, Meyers T et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine-based treatment after initial suppression with a protease-inhibitor-based regimen: long-term follow-up of a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:521–30.
 353. Isentress [resumen de las características del producto]. Food and Drug Administration; 2013. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022145s028,203045s005lbl.pdf, consultado el 28 de septiembre del 2015).
 354. Pillay D, Albert J, Bertagnolio S, Boucher C, Brun-Vezinet F, Clotet B et al. Implications of HIV drug resistance on first- and second-line therapies in resource-limited settings: report from a workshop organized by the Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network. *Antivir Ther.* 2013;18(6):831–6.
 355. Paediatric ARV Drug Optimization 2. Informe de reunión; 8 y 9 de diciembre del 2014. Ginebra, Suiza: WHO; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization/en/>, consultado el 19 de octubre del 2015).
 356. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2015;2:e438–44.
 357. Rabie H, Denti P, Lee J, Kindra G, Coovadia A, Pillay S et al. Lopinavir ritonavir (1:1 ratio) in the presence of rifampicin is not inferior to lopinavir ritonavir (4:1 ratio) in the absence of rifampicin in human immune deficiency virus (HIV) children. Interim analysis of an open label sequential non-randomized pharmacokinetics study. En: 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015; Vancouver, Canadá, 17 y 18 de julio del 2015. [LB1-Presentación oral].
 358. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/123/efavirenz>, consultado el 19 de octubre del 2015).
 359. van Dijk JH1, Sutcliffe CG, Hamangaba F, Bositis C, Watson DC, Moss WJ. Effectiveness of efavirenz-based regimens in young HIV-infected children treated for tuberculosis: a treatment option for resource-limited settings. *PLoS One.* 2013;8:e55111.
 360. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(2):e1001608.

361. Moodley D, Esterhuizen T, Reddy L, Moddley P, Singh B, Ngaleka L et al. Incident HIV infection in pregnant and lactating women and its effect on mother-to-child transmission in South Africa. *J Infect Dis.* 2011;203:1231–4.
362. Humphrey J, Marind E, Mutas K, Moulton LH, Iliff PJ, Ntozini R et al. Mother to child transmission of HIV among Zimbabwean women who seroconverted postnatally: a prospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c6580
363. Beste S, Essajee S, Hannaford A, Dara J, Penazzato M. Optimal ARV prophylaxis in infants at high-risk of acquiring HIV 2015. Web Supplement B.
364. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al.; NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2368–79.
365. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moddley D, Manji K et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379 (9812):221–8.
366. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebeur T, Judd A et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS.* 2013;27:991–1000.
367. Lallemand M. ARV intensification to prevent intrapartum HIV transmission in late comers. En: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, Canadá, del 19 al 22 de julio del 2015. [Resumen MOAC0204].
368. Irvine C. Values and preferences regarding the duration of infantprophylaxis, 2015. Web Supplement C.
369. Schneider S, Peltier A, Gras A, Arendt V, Karasi-Omes C, Mujawamariwa A et al. Efavirenz in human breast milk, mothers', and newborns' plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48:450–4.
370. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R et al.; DART Trial team. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med.* 2012;9(5)e1001217.
371. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Côte d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1315.
372. Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group, Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis.* 2004;189:2154–2166.
373. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Mwiya M, Thea DM. Potential impact of new WHO criteria for antiretroviral treatment for prevention of mother-to-child HIV transmission. *AIDS.* 2010;24:1374–7.
374. Harrigan R. Measuring viral load in the clinical setting. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;10:34–40.
375. Bonner K, Mezocho A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64:74–8.

376. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008;22:289–99.
377. Miller WC, Powers KA, Smith MK, Cohen MS. Community viral load as a measure for assessment of HIV treatment as prevention. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):459–64.
378. Estill J, Ford N, Salazar-Vizcaya L, Haas A, Blaser N, Egger M et al. and IeDEA Southern Africa. The estimated need of second-line antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa 2015–2030: mathematical modelling study. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention, Vancouver, Canadá, del 19 al 22 de julio del 2015. [Resumen WEAD0304].
379. Gilks CF, Walker AS, Munderi P, Kityo C, Reid A, Katabira E et al. A single CD4 test with 250 cells/mm³ threshold predicts viral suppression in HIV-infected adults failing first-line therapy by clinical criteria. *PLoS One*. 2013;8(2):e57580.
380. Mallett S, Karkourou A, Iokwundu C, Young T, Deeks J, Soares-Weiser K et al. A systematic review of initial viral load (VL) testing after ART initiation. *Enhance Reviews*. 2015. Web Supplement B.
381. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2013;8:e55747.
382. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Giradri E, Morlat P et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ l? *Clin Infect Dis*. 2010;51:611–19.
383. Ford N, Stinson K, Gale H, Mills E, Stevens W, Pérez González M et al. CD4 changes among virologically suppressed patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:20061.
384. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*. 2001;286:171–9.
385. Rutherford GW, Anglemyer A, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitoria M, Penazzato M et al. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. *AIDS*. 2014;28:161–9.
386. Koller M, Fatti G, Chi BH, Keiser O, Hoffmann CJ, Wood R et al. Implementation and operational research: risk charts to guide targeted HIV-1 viral load monitoring of ART: development and validation in patients from resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(3):e110–19.
387. Predicting 1-year mortality using current CD4 percent and count in children on antiretroviral therapy. the IeDEA Southern Africa Collaboration. Web Supplement C.
388. Yotebieng M, Meyers T, Behets F, Davies MA, Keiser O, Ngonyani KZ et al. Age-specific and sex-specific weight gain norms to monitor antiretroviral therapy in children in low-income and middle-income countries. *AIDS*. 2015;29(1):101–9.
389. Chow E, Read T, Chen M, Fehler G, Bradshaw C, Fairley C. Routine CD4 cell count monitoring seldom contributes to clinical decision-making on antiretroviral therapy in virologically

- suppressed HIV-infected patients. *HIV Med.* 2015;16(3):196–200.
390. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med.* 2013;173(18):1746–8.
391. Duncan C, Schmid M, Schwab U, Price D, Ong E. Futility of CD4+ monitoring in HIV-1 patients with CD4+ cell count above 350 cells/ μ l on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS.* 2014;28(17):2638–9.
392. Davies MA, Ford N, Rabie H, Fatti G, Stinson K, Giddy J et al. Reducing CD4 monitoring in children on antiretroviral therapy with virologic suppression. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:1361–4.
393. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29(5):484–94.
394. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011. *AIDS.* 2014;28(7):1049–57.
395. Vojnov L. Dried blood spot samples can be used for HIV-1 viral load testing with most currently available viral load technologies: a pooled data meta-analysis and systematic review Web Supplement B.
396. Phillips A, Shroufi A, Vojnov L, Cohn J, Roberts T, Ellman T et al. Sustainable HIV treatment in Africa through viral-load-informed differentiated care. *Nature* 528; S66-S76.
397. WHO HIV drug resistance surveillance concept notes (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>, consultado el 27 de octubre del 2015).
398. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;191(3):339–47.
399. Bussmann H, Wester CW, Thomas A, Novitsky V, Okezie R, Muzenda T et al. Response to zidovudine/didanosine-containing combination antiretroviral therapy among HIV-1 subtype C-infected adults in Botswana: two-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:37–46.
400. Lyagoba F, Dunn DT, Pillay D, Kityo C, Robertson V, Tugume S et al. Evolution of drug resistance during 48 weeks of zidovudine/lamivudine/tenofovir in the absence of real-time viral load monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:277–83.
401. Ahoua L, Guenther G, Pinoges L, Anguzu P, Chaix ML, Le Tiec C, et al. Risk factors for virological failure and subtherapeutic antiretroviral drug concentrations in HIV-positive adults treated in rural northwestern Uganda. *BMC Infect Dis.* 2009;9:81.
402. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet.* 2006;367:1335–42.
403. Garrido C, Zahonero N, Fernandes D, Serrano D, Silva AR, Ferraria N, Autunes F et al. Subtype variability, virological response and drug resistance assessed on dried blood spots collected from HIV patients on antiretroviral therapy in Angola. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:694–8.
404. Kouanfack C, Montavon C, Laurent C, Aghokeng A, Kenfack A, Bourgeois A et al. Low levels of

- antiretroviral-resistant HIV infection in a routine clinic in Cameroon that uses the World Health Organization (WHO) public health approach to monitor antiretroviral treatment and adequacy with the WHO recommendation for second-line treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1318–22.
405. Rougemont, M, Nchotu Ngang P, Stoll B, Delhumeau C, Hill A, Ciaffi L. Safety of zidovudine dose reduction in treatment-naïve HIV infected patients. A randomized controlled study (MiniZID). *HIV Med*. 2016;17:206–15.
406. Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, Green E, Johnaon DM, Russ R et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest*. 2009;89(5):513–19.
407. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:41–7.
408. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz vs. fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:535–40.
409. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 743-746.
410. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. for the 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191–201.
411. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report—adverse reactions associated with tenofovir and integrase inhibitors, 2015. Web Supplement B.
412. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):52–8.
413. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606–15.
414. Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antivir Res*. 2012;96:65–9.
415. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012;26:867–75.
416. Young J, Wang Q, Fux CA, Bernasconi E, Furrer H, Vernazza P et al. The rate of recovery in renal function when patients with HIV infection discontinue treatment with tenofovir. *HIV Med*. 2014;15(8):505–10.
417. Kamkuemah M1, Kaplan R, Bekker LG, Little F, Myer L. Renal impairment in HIV-infected patients initiating tenofovir-containing antiretroviral therapy regimens in a primary healthcare setting in South Africa. *Trop Med Int Health*. 2015;20(4):518–26.

418. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):496–505. doi: 10.1086/655681.
419. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:354908.
420. Young J, Schafer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*. 2012;26:567–75.
421. Mallett S, Soares-Weisre K, Grande A, Ochodo E, Young T and Deeks J. A systematic review of the accuracy of urine glucose dipstick testing, for detecting the development of renal toxicity in HIV-infected patients taking tenofovir, 2015. Web Supplement B.
422. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, 2012 [sitio web] (<http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>, consultado el 7 de julio del 2015).
423. De Leon JIL, Mata-Marin JA, Andrade-Fuentes K, Huerta-Garcia G, Dominguez-Hemosillo JC, Gaytan-Martinez J. Strong correlation between protein reagent strip and protein-to-creatinine ratio for detection of renal dysfunction in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *AIDS Res. Ther*. 2015;12:8.
424. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report—assessing the accuracy of glycosuria or proteinuria/albuminuria dipsticks for screening and monitoring tubulopathy associated with tenofovir in resource limited setting, 2015. Web Supplement B.
425. 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-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12 (2):111–18.
426. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013;381(9868):735–43.
427. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis*. 2013;207(5):740–8.
428. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiya T et al. A phase 1 study to evaluate dolutegravir's effect on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subject. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75(4):990–6.
429. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamics and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(11):981–94.
430. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN et al. for the BENCHMRK Study teams. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):587–96
431. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH for the ANRS 12 180

- Reflate TB study group. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:459–67.
432. D.A.D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622):1417–26.
433. Giaquinto C, Rampon O, Penazzato M, Fregonese F, De Rossi A, D’Elia R. Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors in children. *Clin Drug Invest*. 2007;27(8):509–31.
434. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J et al. for the PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568–79.
435. Guo Y, Shi L, Hong H, Su Z, Fuscoe J, Ning B. Studies on abacavir-induced hypersensitivity reaction: a successful example of translation of pharmacogenetics to personalized medicine. *Sci China Life Sci*. 2013;56(2):119–24. [Errata en *Sci China Life Sci*. 2013;56(3):292].
436. Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, Chaiyakunapruk N, Reisfeld B, Scholfield NC et al. Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(1):68–76.
437. Paediatric European Network for Treatment (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nevirapin in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9308):733–40.
438. Saez-Llorens X, Nelson RP, Jr., Emmanuel P, Wiznia A, Mitchell C, Church JA et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. The CNA3006 Study Team. *Pediatrics*. 2001;107(1):E4.
439. Li H, Marley G, Ma W, Wei C, Cai W, Tucker J et al. The role of ARV toxicities/side effects in influencing adherence among HIV-infected individuals: a qualitative meta-synthesis. PROSPERO International prospective register of systematic reviews. (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017265, consultado el 8 de febrero del 2016).
440. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negro E et al. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev*. 2009;11(2):103–9.
441. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first-trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. 2013 WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs: evidence and implementation. *AIDS*. 2014;28 (Suppl. 2):S1–9.
442. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2015 (www.APRRegistry.com, consultado el 8 de julio del 2015).
443. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf H. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate. En: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, del 3 al 6 de marzo del 2014. [Presentación oral, 5 de marzo del 2014, Resumen # 71].

444. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, Seage GR 3rd, Jacobson DL, Hazra R et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: Early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012;26(9):1151–9.
445. Patel P, Song I, Borland J, Patel A, Lou Y, Chen S et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1567–72.
446. Ades V, Mwesigwa J, Natureeba P, Clark TD, Plenty A, Charlebois E et al. Neonatal mortality in HIV-exposed infants born to women receiving combination antiretroviral therapy in Rural Uganda. *J Trop Pediatr*. 2013;59(6):441–6.
447. Chen JY, Ribaud H, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1695–705.
448. Short CE, Douglas M, Smith JH, Taylor GP. Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission. *HIV Med*. 2014;15(4):233–8.
449. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, Teglas JP et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1348–60.
450. Timing of Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis, Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanfers S, Mills EJ, Renaud F et al. En imprenta.
451. First PROMISE study results confirm WHO recommendations to treat pregnant women and reduce mother-to-child-transmission of HIV. Organización Mundial de la Salud, Comunicado de prensa, notas para los medios informativos, 18 de noviembre del 2014 (<http://www.who.int/hiv/mediacentre/news/promise-study-result/en/>, consultado el 8 de julio del 2015).
452. Treatment of tuberculosis guidelines. Cuarta edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf, consultado el 16 de octubre del 2015).
453. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 16 de octubre del 2015).
454. Rodríguez-Torres M. Focus on drug interactions: the challenge of treating hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral drugs in the HIV-positive patient. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):50–7.
455. Bichupan K, Dietrich DT. Hepatitis C in HIV-infected patients: impact of direct-acting antivirals. *Drugs*. 2014;74:951–61.
456. Guidelines for the treatment of malaria, tercera edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 31 de octubre del 2015).
457. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, consultado el 31 de octubre del 2015).

458. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205016/1/WHO_RHR_15.07_spa.pdf?ua=1, consultado el 15 de febrero del 2016).
459. Tseng A, Hills-Nieminen C. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(5):559–72.
460. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133525/1/9789241506557_eng.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 30 de septiembre del 2015).
461. Achhra AC, Boyd MA. Antiretroviral regimens sparing agents from the nucleoside(tide) reverse transcriptase inhibitor class: a review of the recent literature. *AIDS Res Ther.* 2013;10(1): 33.
462. De Luca A, Hamers RL, Schapiro JM. Antiretroviral treatment sequencing strategies to overcome HIV type 1 drug resistance in adolescents and adults in low-middle-income countries. *J Infect Dis.* 2013;207 (suppl 2):S63–9.
463. Barnhart M, Shelton JD. ARVs: the next generation. Going boldly together to new frontiers of HIV treatment. *Glob Health Sci Pract.* 2015;3(1):1–11.
464. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A et al. on behalf of the EARNEST Trial Team. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2014;371:234–47.
465. Amin J, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Losso MH, Nwizu CA et al. Raltegravir non-inferior to nucleoside based regimens in second-line therapy with lopinavir/ritonavir over 96 weeks: a randomised open label study for the treatment of HIV-1 infection. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118228.
466. McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs.* 2009;69(4):477-503.
467. Deeks ED. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs.* 2014;74:99–125.
468. Khan S, Das M, Andries A, Deshpande A, Mansoor H, Saranchuk P et al. Second-line failure and first experience with third-line antiretroviral therapy in Mumbai, India. *Glob Health Action.* 2014;7:24861.
469. Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. *Curr Opin HIV/AIDS.* 2013;8(6):591–9.
470. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines—systematic literature review report—Which ART regimen to switch to when failing treatment, 2015. Web Supplement B.
471. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing INNRT regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther.* 2012;17 (7):1351–61.
472. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Le Moing, V, Ndeye FTG, Sawadogo A et al. on behalf of the 2LADY study group. Efficacy and safety of three second line antiretroviral regimens in HIV-infected patients in Africa. *AIDS.* 2015;29:1473–81.

473. Laker E, Mambule I, Nalwanga D, Musaaazi J, Kiragga A, Parkes-Ratanshi R. Boosted lopinavir vs boosted atazanavir in patients failing a INNRT first line regimen in an urban clinic in Kampala. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl. 3):19792.
474. Patel AK, Patel KK, Naik E, Jingyi D, Ranjan R, Patel JK et al. Comparison of the effectiveness of low-dose indinavir/ritonavir (IDV/r)-versus atazanavir/ritonavir (ATV/r)-based generic antiretroviral therapy in INNRT-experienced HIV-1-infected patients in India. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2011;10 (2):111–18.
475. SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, Mohapi L et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* 2013;381(9883):2091–9.
476. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS.* 2007;21(4):395–402.
477. 4Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS.* 2007;21(6):F11–18.
478. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2011;25(7):929–39.
479. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9581):49–58.
480. Molto J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR et al. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(4):1139–45.
481. Acosta EP, Kendall MA, Gerber JG, Alston-Smith B, Koletar SL, Zolopa AR et al. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3104–10.
482. Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3336–42.
483. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J et al. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38:426–9.
484. la Porte C, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1553–60.
485. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>, consultado el 10 de agosto del 2015).

486. Mudzviti T, Shamu T, Chimbetete C, Maponga CC, Morse GD. Rifabutin for treating tuberculosis in HIV-infected adult patients receiving boosted protease inhibitor containing ART regimen: experiences of neutropenia from an urban clinic. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Estados Unidos), del 23 al 26 de febrero del 2015. [Resumen TUPB276].
487. Nijland HM, L'homme RF, Rongen GA, van Uden P, van Crevel R, Boeree MJ et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS*. 2008;22(8):931–5.
488. Decloedt EH, McIlleron H, Smith P, Merry C, Orrell C, Maartens G. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3195–200.
489. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Lars P et al. for the SMART INSIGHT study group. Frequent hepatitis B virus (VHB) rebound among HIV–VHB coinfecting patients following antiretroviral therapy interruption in the SMART study. *AIDS*. 2010;24(6):857–65.
490. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2852–6.
491. Dooley KE, Kim PS, Williams SD, Hafner R. TB and HIV therapeutics: pharmacology research priorities. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:874083.
492. Penazzato M, Lee J, Capparelli E, Essajee SM, Ford N, Ojoo A et al. Optimizing drugs to reach treatment targets for children and adolescents living with HIV. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:20270.
493. New horizons advancing pediatric HIV care. En: Elisabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation [sitio web] (<http://www.pedaids.org/pages/treatmentdonation>, consultado el 28 de septiembre del 2015).
494. Lazarus E, Nicol S, Penazzato M, Cotton M, Tablante E, Violari A. Second and third line antiretroviral therapy options for children and adolescents: a systematic review. En: 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015; Vancouver, Canadá, 17 y 18 de julio del 2015. [Resumen 23].
495. Zandoni BC, Sunpath H, Feeney ME. Pediatric response to second-line antiretroviral therapy in South Africa. *PLoS One*. 2012;7(11):e49591.
496. Orrell C, Levison J, Ciaranello A, Bekker LG, Kuritzkes DR, Freedberg KA et al. Resistance in pediatric patients experiencing virologic failure with first- and second-line antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):644–7.
497. van Zyl GU, van der Merwe L, Claassen M, Cotton MF, Rabie H, Prozesky HW et al. Protease inhibitor resistance in South African children with virologic failure. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:1125–7.
498. Meyers T, Sawry S, Wong JY, Moultrie H, Pinillos F, Fairlie L et al. Virologic failure among children taking lopinavir/ritonavir-containing first-line antiretroviral therapy in South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(2):175–9.
499. Taylor BS, Hunt G, Abrams EJ, Coovadia A, Meyers T, Sherman G et al. Rapid development of antiretroviral drug resistance mutations in HIV-infected children less than two years of age initiating protease inhibitor-based therapy in South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011;27:945–56.

500. Bailey H; on behalf of the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) in EuroCoord. Safety of atazanavir and darunavir in patients in paediatric cohorts in Europe and Thailand: a model for ART pharmacovigilance. En: 19th International Workshop on HIV Observational Databases, Catania, Sicilia, del 26 al 28 de marzo del 2015. [afiche].
501. Götte M1, Arion D, Parniak MA, Wainberg MA. The M184V mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 impairs rescue of chain-terminated DNA synthesis. *J Virol.* 2000;74(8):3579–85.
502. Ajose O, Mookerjee S, Mills EJ, Boule A, Ford N. Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012;26:929–38.
503. Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Bethune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(10):1275–80.
504. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(4):339–54.
505. Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (INNRT) active against INNRT-resistant strains of HIV. *Clin Ther.* 2009;31(4):692–704.
506. Gatell JM, Katlama C, Grinsztejn B, Eron JJ, Lazzarin A, Vittecoq D et al. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:456–63.
507. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis.* 2010;50:605–12.
508. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther.* 2010;15:1045–52.
509. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:489–93.
510. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, noninferiority SAILING study. *Lancet.* 2013;382:700–8.
511. Capetti A, Meraviglia P, Landonio S, Sterrantino G, Di Biagio A, Lo Caputo S et al. Four years data of raltegravir-based salvage therapy in HIV-1-infected, treatment-experienced patients: the SALIR-E Study. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(2):189–94.
512. Gazzola L, Cicconi P, Ripamonti D, Di Filippo E, Gustinetti G, Di Biagio A et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir plus etravirine dual regimen in antiretroviral therapy-experienced patients: a multicenter clinical experience. *HIV Clin Trials.* 2014;15(4):140–50.
513. Arathoon E, Bhorat A, Silaghi R, Crauwels H, Lavreys L, Tambuyzer L et al. Week 48 results of a

- phase IV trial of etravirine with antiretrovirals other than darunavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-experienced adults. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19783.
514. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis.* 2014;210(3):354–62.
515. Vingerhoets J, Calvez V, Flandre P, Marcelin AG, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF et al for the Etravirine Cohort Study Group. Efficacy of etravirine combined with darunavir or other ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-1-infected patients: an observational study using pooled European cohort data. *HIV Med.* 2015;16(5):297–306.
516. Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L and Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis.* 2005;41:729–37.
517. Fox Z, Dragsted UB, Gerstoft J, Phillips AN, Kjaer J, Mathiesen L et al. for the COLATE study group. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther.* 2006;11(6):761–70.
518. Is reduction of viral fitness a valid antiviral approach? *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2007;4(4):267–72.
519. Tashima K, Smeaton L, Andrade A, et al. Omitting INRT from ARV regimens is not inferior to adding INRT in treatment-experienced HIV+ subjects failing a protease inhibitor regimen: the ACTG OPTIONS Study. En: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, del 3 al 6 de marzo del 2013. [Resumen 153LB].
520. Imaz A, Llibre JM, Mora M, Mateo G, Camacho A, Blanco JR et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2194.
521. Di Biagio A, Ricci E, Viscoli C, Mesini A, Menzaghi B, Carenzi L et al. for the CISAI Group. The use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors sparing regimens in treatment-experienced HIV-1 infected patients. *Curr HIV Res.* 2013;11(3):179–86.

DIRECTRICES CLÍNICAS: ABORDAJE DE LAS COINFECCIONES Y OTRAS COMORBILIDADES FRECUENTES

5

| | | |
|-----|--|-----|
| 5.1 | Introducción | 218 |
| 5.2 | Prevención, detección y tratamiento de las coinfecciones frecuentes..... | 218 |
| 5.3 | Prevención, detección y tratamiento de otras comorbilidades y atención crónica de las personas con infección por el VIH | 242 |

5 DIRECTRICES CLÍNICAS: ABORDAJE DE LAS COINFECCIONES Y OTRAS COMORBILIDADES FRECUENTES

5.1 Introducción

Con frecuencia, las personas con infección por el VIH tienen otras infecciones, enfermedades y trastornos concomitantes de diversos tipos que tienen consecuencias en el tratamiento y la atención que reciben, en especial con respecto a la elección de los ARV y el momento de administrarlos. En el presente capítulo se presenta una breve perspectiva general de las afecciones más frecuentes e importantes. Se resumen algunas recomendaciones fundamentales extraídas de directrices de la OMS y de materiales conexos, con especial atención en el tamizaje, la profilaxis y el momento de administrar el TAR en dichos casos, pero sin abordar con detenimiento su tratamiento. Se presentan las fuentes de las recomendaciones pertinentes publicadas previamente, aunque esas recomendaciones no se examinaron durante el proceso de formulación de las directrices del 2015.

En el 2015 se emprendieron revisiones de la evidencia con respecto al tratamiento presuntivo de la tuberculosis, la depresión y las enfermedades cardiovasculares en las personas con infección por el VIH. Aunque no se formuló una recomendación formal sobre el tratamiento antituberculoso presuntivo, se aportaron orientaciones. Se presentan aquí nuevas recomendaciones en materia de tamizaje y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y la depresión en las personas con infección por el VIH.

5.2 Prevención, detección y tratamiento de las coinfecciones frecuentes

5.2.1 Profilaxis con cotrimoxazol

Antecedentes y fundamentos

El cotrimoxazol (CTX) es una combinación en dosis fijas de dos antimicrobianos (sulfametoxazol y trimetoprima) que se utilizan en el tratamiento de una variedad de infecciones de origen bacteriano, micótico y protozoario. La profilaxis con CTX es una intervención viable y bien tolerada, de bajo costo, cuyo objeto es disminuir la morbilidad y la mortalidad relacionada con el VIH en las personas con infección por el VIH. El CTX es un fármaco sin protección de patente y de amplia disponibilidad en los entornos con recursos limitados.

En el 2006, las primeras directrices de la OMS sobre la profilaxis con CTX en los entornos con recursos limitados la recomendaban como un componente integral de la atención de las personas con infección por el VIH (1). Estas orientaciones se modificaron en el 2014 y se actualizaron en el contexto de un acceso ampliado y un inicio más temprano del TAR (2). En los últimos años, ha surgido nueva evidencia que demuestra que con el acceso ampliado al TAR, se obtiene un beneficio más amplio de la profilaxis con CTX, que va más allá de la prevención de algunas enfermedades oportunistas asociadas con el sida (como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la toxoplasmosis) y la disminución de la mortalidad que se asocia con el VIH en las personas con cifras bajas de linfocitos CD4. Estos beneficios se relacionan con la prevención de malaria y las infecciones bacterianas graves (IBG) en los adultos y los niños con infección por el VIH.

Recomendaciones

Profilaxis con cotrimoxazol en adultos

La profilaxis con cotrimoxazol (CTX) se recomienda en los adultos (incluidas las embarazadas) con infección por el VIH grave o avanzada (estadio 3 o 4 de la OMS), con cifras de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm³ o ambos (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

En los entornos donde la malaria o las infecciones bacterianas graves son sumamente frecuentes, se debe iniciar la profilaxis con cotrimoxazol sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4 ni el estadio clínico de la OMS (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).

La profilaxis con cotrimoxazol se puede interrumpir en los adultos con infección por el VIH (incluidas las embarazadas) en situación clínica estable con el TAR, con signos de recuperación inmunitaria y supresión viral (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

La profilaxis de rutina con cotrimoxazol se debe administrar a todas las personas con infección por el VIH y con tuberculosis activa, sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4 (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).

Profilaxis con cotrimoxazol en lactantes, niños y adolescentes con infección por el VIH

La profilaxis con cotrimoxazol se recomienda en lactantes, niños y adolescentes con infección por el VIH, independientemente de su situación clínica e inmunitaria. Se debe dar prioridad a todos los menores de 5 años, sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4 ni su estadio clínico, y a los niños con infección grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS) o cifras de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).

En los entornos donde la prevalencia de malaria o de infecciones bacterianas graves es muy alta, la profilaxis con cotrimoxazol se debe continuar hasta la edad adulta, independientemente de que reciban o no TAR (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).

En los entornos con prevalencia baja tanto de la malaria como de las infecciones bacterianas, la profilaxis con cotrimoxazol se puede suspender en los niños de 5 años de edad y mayores que estén en situación clínica estable o que hayan suprimido el virus con el TAR al menos durante 6 meses y cuya cifra de linfocitos CD4 sea de >350 células/mm³ (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).

La profilaxis con cotrimoxazol se recomienda en los lactantes de 4 a 6 semanas de edad expuestos al VIH y se debe continuar hasta haber descartado la infección mediante una prueba adecuada para la edad, que permita emitir el diagnóstico definitivo, después de la cesación completa de la lactancia materna (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).

Fuente: Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach—December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en)

La eficacia práctica de la profilaxis con CTX para disminuir la mortalidad en las personas que comienzan el TAR con cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 350 células/mm³ o en el estadio clínico 3 o 4 de la OMS está respaldada por una evidencia de calidad moderada proveniente de nueve estudios de observación (3-11). Además, una nueva recomendación ampliada de utilización de la profilaxis con CTX se basa en una revisión sistemática reciente que revela la eficacia de esta profilaxis para reducir la mortalidad, las IBG, la malaria y la hospitalización en adultos y adolescentes con infección por el VIH, cualesquiera que sean los criterios clínicos e inmunitarios (12). Un ensayo clínico aleatorizado en niños con infección por el VIH demostró los beneficios en cuanto a la supervivencia con independencia de la edad y la cifra de linfocitos CD4, y también respaldó la ampliación de la profilaxis con CTX a la población infantil, sobre todo en los entornos con prevalencia alta de malaria o de IBG (13, 14).

También se recomienda continuar la profilaxis con CTX sea cual fuere la situación con respecto al TAR, la edad, las cifras de linfocitos CD4 y el estadio clínico de la OMS en los entornos con prevalencia alta de malaria o IBG, teniendo en cuenta los datos de ensayos clínicos aleatorizados que revelan una reducción significativa del riesgo de hospitalización, malaria y diarrea en los adultos y los niños seropositivos frente al VIH en los entornos con prevalencia alta de malaria o IBG (15-17). Además, la recomendación de continuar la profilaxis con CTX en los entornos con prevalencia alta de malaria o IBG puede simplificar los problemas de coordinación asistencial de la infección por el VIH y los problemas de la previsión y la gestión de suministros.

Los riesgos y los beneficios de continuar la profilaxis con CTX, en comparación con suspenderla después de haber alcanzado la supresión viral inducida por el TAR, se evaluaron también en entornos con una carga baja de enfermedad por malaria e IBG. Dos estudios encontraron que las tasas de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y de muerte en las personas que recibían TAR, habían logrado la supresión viral y presentaban cifras de linfocitos CD4 por encima de 100 células/mm³ eran equivalentes en los grupos del estudio (18, 19). En estos entornos, se puede considerar la posibilidad de suspender la profilaxis con CTX en los adultos, en función de los criterios clínicos, inmunitarios y virales que indiquen una recuperación inmunitaria generada por el TAR, aunque la calidad de la evidencia es baja o muy baja (2). Sin embargo, en los entornos con prevalencia baja de malaria o IBG y donde el acceso a la determinación de las cifras de linfocitos CD4 es limitado o no existe, no se debe suspender la profilaxis con CTX.

Se conserva la recomendación de utilizar la profilaxis con CTX durante el embarazo en las mujeres y las adolescentes con infección por el VIH, con el objeto de prevenir las complicaciones de la malaria y evitar un tratamiento preventivo intermitente simultáneo, teniendo en cuenta una revisión sistemática que indicaba que la profilaxis con CTX no es inferior al tratamiento preventivo intermitente de la malaria durante el embarazo con respecto a la mortalidad, el peso bajo al nacer, la malaria placentaria, la mortalidad materna y los efectos adversos graves (20). También se conserva la recomendación de suspender la profilaxis con CTX al final del período de riesgo de transmisión en los lactantes expuestos al VIH no infectados, pues la evidencia disponible no es suficiente para establecer el beneficio clínico de esta profilaxis en los lactantes expuestos al VIH, pero sin infección.

En el cuadro 5.1 se resumen los criterios para iniciar y suspender la profilaxis con CTX en los adultos, los adolescentes, las embarazadas y los niños con infección por el VIH.

Cuadro 5.1. Criterios para iniciar y suspender la profilaxis con cotrimoxazol

| Grupo poblacional | Recomendaciones | |
|---|---|--|
| | Criterios para iniciar la profilaxis con cotrimoxazol | Criterios para suspender la profilaxis con cotrimoxazol |
| Adultos con infección por el VIH (incluidas las embarazadas) | <ul style="list-style-type: none"> • Iniciarla en todos los adultos que presentan una infección por el VIH grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS) o cifras de linfocitos CD4 \leq350 células/mm³.^a • En los entornos con alta prevalencia de malaria o infecciones bacterianas graves^b: iniciarla en todos, independientemente del estadio clínico de la OMS o las cifras de linfocitos CD4. | <ul style="list-style-type: none"> • Se puede suspender en quienes presentan una situación clínica estable,^c con signos de recuperación inmunitaria o supresión viral con el TAR.^{d,e} • En los entornos con prevalencia alta de malaria o infecciones bacterianas graves: se debe continuar. |
| Niños y adolescentes con infección por el VIH | <ul style="list-style-type: none"> • Iniciarla en todos, independientemente del estadio clínico de la OMS o las cifras de linfocitos CD4. • Con carácter prioritario: 1) iniciarla en todos los menores de 5 años de edad, independientemente del estadio clínico de la OMS o las cifras de linfocitos CD4; 2) iniciarla en todos los mayores de 5 años de edad y con infección por el VIH grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS) o cifras de linfocitos CD4 \leq350 células/mm³. | <ul style="list-style-type: none"> • En los entornos con prevalencia alta de malaria o infecciones bacterianas graves: se debe continuar hasta la edad adulta. • En los entornos con prevalencia baja de malaria y de infecciones bacterianas graves: se puede suspender en los mayores de 5 años de edad en situación clínica estable, con signos de recuperación inmunitaria^f o supresión viral con el TAR. |
| Lactantes expuestos al VIH, sin infección | <ul style="list-style-type: none"> • Iniciarla en todos a partir de 4 a 6 semanas después del nacimiento. | <ul style="list-style-type: none"> • Hasta que termine el riesgo de transmisión del VIH o se descarte la infección por el virus.^g |
| Personas con coinfección por el VIH y TB^h | <ul style="list-style-type: none"> • Iniciarla en todas las personas que presentan tuberculosis activa, con independencia de las cifras de linfocitos CD4. | <ul style="list-style-type: none"> • Hasta que se cumplan los criterios de suspensión en los adultos o los niños. |

^a Este grupo también es prioritario para iniciar el TAR (según se recomendó en las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de la OMS en el 2013).

^b Los entornos donde la prevalencia de malaria o de IBG es muy alta incluyen los países de ingresos medianos y bajos con tasas altas de mortalidad en los menores de 5 años de edad (http://www.who.int/gho/child_health/mortality/mortality_under_five/en)

^c Los adultos clínicamente estables se definen como las personas que han recibido TAR por lo menos durante un año y que no han presentado ningún evento nuevo del estadio clínico 2, 3 o 4 de la OMS.

^d Una cifra de linfocitos CD4 $>$ 350 células/mm³ con carga viral suprimida se considera indicativa de recuperación inmunitaria (algunos países pueden adoptar un umbral de linfocitos CD4 $>$ 500 células/mm³).

^e La OMS reconoce que en los entornos con prevalencia baja de malaria y de IBG donde el CTX se utiliza principalmente como profilaxis de algunas infecciones oportunistas asociadas con el sida (neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y toxoplasmosis), existen directrices que recomiendan que se suspenda el CTX en los adultos con infección por el VIH que presentan signos de supresión viral y recuperación inmunitaria con cifras de linfocitos CD4 $>$ 200 células/mm³ y han recibido el TAR al menos durante un año.

^f Parámetro de recuperación inmunitaria en los niños cuando son mayores de 5 años de edad: cifras de linfocitos CD4 $>$ 350 células/mm³ con supresión de la carga viral.

^g En los entornos con transmisión alta de malaria, se debe considerar la posibilidad de ampliar la profilaxis con CTX a los lactantes expuestos al VIH pero sin infección, hasta los 2 años de edad.

^h Recomendación conservada de la publicación: Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH: Guías para programas nacionales y otros interesados directos. Ginebra: OMS; 2012.

Consideraciones relacionadas con la implementación

Algunos de los principales obstáculos a la aplicación de la profilaxis con CTX consisten en problemas de la cadena y la gestión de suministros que dan lugar a desabastecimientos; la imposición a los pacientes de los costos de la medicación o el seguimiento; la falta de formación, supervisión o tutoría del personal de salud; la cobertura baja de las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento; y la falta de coordinación entre los programas. Los programas nacionales pueden aplicar la política y las directrices sobre la profilaxis con CTX de manera más eficaz si utilizan los enfoques indicados en el recuadro 5.1.

Recuadro 5.1. Pasos para mejorar la aplicación de la política y las directrices sobre la profilaxis con cotrimoxazol a escala nacional

- Adaptar las directrices de la OMS al contexto nacional.
- Fortalecer los sistemas nacionales y locales de gestión de suministro de medicamentos a fin de velar por una disponibilidad continua de CTX en los establecimientos de atención de salud.
- Asegurar el financiamiento destinado a la provisión de profilaxis con CTX con el objeto de garantizar su administración sin costo a los pacientes.
- Coordinar con los programas contra la malaria a nivel nacional las recomendaciones relacionadas con el tratamiento preventivo intermitente de la malaria durante el embarazo y la quimioprofilaxis de la malaria estacional en los menores de 5 años de edad.
- Dispensar la profilaxis con CTX a las personas que reúnen las condiciones en los servicios de tuberculosis, salud maternoinfantil y del niño, y en los servicios de tratamiento de sustitución con opioides.
- Ampliar la escala de la capacitación y la sensibilización de los trabajadores de salud.
- Aumentar los conocimientos sobre la profilaxis con CTX en la comunidad.
- Velar por que se aplique un marco de derechos humanos (por ejemplo, las personas con infección por el VIH siempre deben aportar su consentimiento a la utilización de la profilaxis con CTX).
- Velar por que se utilicen formulaciones de CTX de gran calidad.
- Se debe llevar a cabo la farmacovigilancia, sobre todo durante la administración crónica de profilaxis con CTX.
- Evaluar la adhesión a las políticas y la repercusión de la profilaxis con CTX en la salud de la población.

5.2.2 Tuberculosis

Antecedentes

La tuberculosis es la causa más frecuente de muerte en adultos y niños hospitalizados con infección por el VIH y corresponde a cerca de un tercio de la mortalidad total (21). Una revisión sistemática de estudios

de autopsia en adultos con infección por el VIH mostró una prevalencia combinada de casi 40% en los cadáveres y un poco menos de la mitad de los casos habían pasado inadvertidos (22).

El tamizaje sistemático de los síntomas de tuberculosis en las personas con infección por el VIH, utilizando un algoritmo que incluye fiebre, tos de cualquier duración, pérdida de peso y sudores nocturnos, ayudará a reconocer a las personas en quienes se debe acelerar el diagnóstico de la tuberculosis o que deben recibir tratamiento preventivo. Se ha demostrado que la administración simultánea del tratamiento preventivo con isoniazida (TPI) y el TAR ofrece beneficios en cuanto a la prevención de la tuberculosis y la mortalidad, incluso en las personas con cifras más altas de linfocitos CD4 (23, 24). El inicio oportuno del TAR y la aplicación de la estrategia de las “tres I” para la infección por el VIH y la tuberculosis (por las iniciales en inglés de intensificación de la búsqueda de casos de tuberculosis, TPI y control de infecciones) son primordiales a fin de prevenir la tuberculosis y evitar la mortalidad por tuberculosis asociada con el VIH.

El diagnóstico de la tuberculosis asociada con la infección por el VIH mediante la baciloscopía es un método de amplia disponibilidad, que plantea problemas considerables en las personas con infección por el VIH y puede tener como consecuencia el retraso en el diagnóstico y errores diagnósticos. Las pruebas moleculares de ácidos nucleicos aprobadas por la OMS (por ejemplo, Xpert MTB/RIF) mejoran el rendimiento y aceleran del diagnóstico por lo que es necesario ampliar su escala de aplicación a todos los entornos clínicos de atención de las personas con infección por el VIH. En el presente capítulo se presenta una revisión de la evidencia y las recomendaciones pertinentes sobre la utilización de la detección del lipoarabinomano (LAM) en orina en el diagnóstico y el tratamiento presuntivo de la tuberculosis de las personas con infección por el VIH, que presentan una inmunodepresión grave. Una revisión reciente de la evidencia sobre el momento de administrar el TAR en los pacientes que tienen tuberculosis se describe en el apartado 4.3.5.

Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis

Recomendaciones

- La prueba Xpert MTB/RIF se debe utilizar en lugar de las técnicas habituales de microscopía, cultivo y pruebas de sensibilidad a los fármacos como prueba diagnóstica inicial en adultos y niños con presunción clínica de tuberculosis multirresistente (TB-MR) o tuberculosis asociada con el VIH (recomendación fuerte, en adultos: evidencia de calidad alta; en niños: evidencia de calidad muy baja).
- La prueba Xpert MTB/RIF se debe preferir a las técnicas habituales de microscopía y cultivo como la prueba diagnóstica inicial en las muestras de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con presunción clínica de meningitis tuberculosa (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).
- La prueba Xpert MTB/RIF se puede utilizar como prueba alternativa en la práctica habitual (que incluye la baciloscopía, el cultivo o la histopatología clásicos) con el fin de investigar muestras específicas que no provienen de las vías respiratorias (ganglios linfáticos y otros tejidos) de pacientes con presunción clínica de tuberculosis extrapulmonar (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

Fuente: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: WHO policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 http://www.who.int/tb/laboratory/xpert_policyupdate/en.

- Con la excepción de los casos descritos específicamente a continuación, en las personas con infección por el VIH con cifras bajas de linfocitos CD4 o que están gravemente enfermas,^a no se debe utilizar la prueba de flujo lateral de LAM en orina (FL-LAM) en el diagnóstico de la tuberculosis (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- La prueba FL-LAM se puede utilizar como ayuda en el diagnóstico de tuberculosis activa en los pacientes adultos hospitalizados con infección por el VIH que presentan signos y síntomas de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), cuyas cifras de linfocitos CD4 son iguales o inferiores a 100 células/mm³ o en las personas con infección por el VIH que están gravemente enfermas,^a sin tener en cuenta la cifra de células CD4 o cuando esta cifra se desconoce (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).^b
- La prueba FL-LAM no debe usarse como una prueba de detección sistemática de la tuberculosis activa (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Fuente: The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: Policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf).

- Los pacientes que tienen tuberculosis y saben que son seropositivos frente al VIH y los pacientes con tuberculosis que viven en entornos donde la infección por el VIH es frecuente deben recibir como mínimo seis meses de un esquema terapéutico que contenga rifampicina. La frecuencia óptima de administración es diaria durante la fase intensiva y la fase de continuación (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).

^a "Gravemente enfermo" se define por cuatro signos de alerta: frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto y la incapacidad de caminar sin ayuda.

^b Esta recomendación también se aplica a los adultos con infección por el VIH que son pacientes ambulatorios y presentan signos y síntomas de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), cuya cifra de linfocitos CD4 es inferior o igual a 100 células/mm³ o que están gravemente enfermos,^a sin tener en cuenta la cifra de células CD4 o, cuando esta se desconoce, con base en una generalización de los datos de pacientes hospitalizados. Esta recomendación también se aplica a los niños con infección por el VIH con signos y síntomas de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), con base en la generalización de los datos de adultos, aunque se reconoce que los datos son muy limitados y existen preocupaciones con respecto a la especificidad baja de la prueba FL-LAM en los niños.

Fuente: Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH : Guías para programas nacionales y otros interesados directos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44838/1/9789243503004_spa.pdf?ua=1&ua=1).

La detección temprana de la tuberculosis en las personas con infección por el VIH mediante una cuidadosa evaluación de los síntomas y los signos, el diagnóstico con la técnica adecuada (es decir, la prueba Xpert MTB/RIF) y el comienzo inmediato del tratamiento antituberculoso es importante a fin de mejorar la supervivencia y la calidad de vida, y también para disminuir la transmisión de la tuberculosis en el consultorio y la comunidad.

En todas las personas con infección por el VIH se debe practicar de manera periódica el tamizaje de la tuberculosis mediante un algoritmo clínico basado en los síntomas. Las personas que refieran alguno de los síntomas pueden sufrir tuberculosis activa y es necesario evaluarlos en busca de esta y otras enfermedades. Se debe utilizar la prueba Xpert MTB/RIF como examen diagnóstico inicial en adultos y niños con presunción clínica de tuberculosis asociada con el VIH. Esta prueba también debe usarse como el medio diagnóstico inicial preferido en el examen del líquido cefalorraquídeo de las personas con infección por el VIH en quienes se presume una meningitis tuberculosa.

El diagnóstico de tuberculosis en las personas con infección por el VIH siempre debe acelerarse y debe iniciarse el tratamiento antituberculoso cuanto antes. En los entornos periféricos donde no se

cuenta con los medios para investigar la tuberculosis, se debe recurrir a la evaluación y el juicio clínicos a fin de proporcionar tratamiento presuntivo para tuberculosis a las personas seleccionadas que estén gravemente enfermas. En los anexos 14 y 15 se presentan los algoritmos diagnósticos destinados a las personas con infección por el VIH y presunción clínica de tuberculosis.

Las pruebas que se basan en la detección del antígeno micobacteriano LAM en la orina han surgido como posibles pruebas diagnósticas de la tuberculosis en el lugar de la atención. El antígeno LAM es un lipopolisacárido presente en la pared celular de las micobacterias, liberado por las células bacterianas metabólicamente activas o en curso de degeneración y está presente solo en las personas con tuberculosis activa. La prueba FL-LAM (Alere Determine® TB LAM Ag) es una prueba en tiras, comercializada para el diagnóstico de tuberculosis activa.

En el 2015, se analizó la evidencia sobre la exactitud de la prueba FL-LAM y su utilización como método de tamizaje o de diagnóstico de la tuberculosis en las personas con infección por el VIH. Se encontraron 16 estudios independientes que evaluaban la exactitud diagnóstica de la prueba FL-LAM para la tuberculosis en las personas con infección por el VIH que presentaban signos o síntomas de tuberculosis (método de diagnóstico de la tuberculosis) o en las personas con infección por el VIH, sin tener en cuenta los signos o los síntomas de la tuberculosis (método de tamizaje de la tuberculosis) (25). La revisión puso de manifiesto que, en general, no se debe utilizar la prueba FL-LAM para el diagnóstico ni el tamizaje de la tuberculosis activa en los adultos con infección por el VIH. Sin embargo, puesto que la sensibilidad y la especificidad de la prueba eran más altas en los adultos con cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 100 células/mm³ en entornos hospitalarios, esta prueba se puede utilizar como ayuda al diagnóstico de la tuberculosis activa en los pacientes adultos hospitalizados con infección por el VIH, con presunción clínica de enfermedad tuberculosa y cuya cifra de linfocitos CD4 es igual o inferior a 100 células/mm³. La prueba FL-LAM se podría utilizar en los pacientes adultos con infección por el VIH, gravemente enfermos, que presentan signos de alarma sin tener en cuenta la cifra de linfocitos CD4, en ámbitos hospitalarios y también ambulatorios. Esta recomendación también se aplica a los niños, partiendo de la generalización de los datos de los adultos, pero se reconoce que los datos son limitados y que existen interrogantes con respecto a la especificidad baja de la prueba FL-LAM en los niños.

Los pacientes que tienen tuberculosis y saben que son seropositivos frente al VIH y los pacientes con tuberculosis que viven en entornos donde la infección por el VIH es frecuente deben recibir un tratamiento diario con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante dos meses, seguidos de cuatro meses con rifampicina e isoniazida solas. Se debe administrar el mismo esquema terapéutico en la enfermedad de localización pulmonar y extrapulmonar. Sin embargo, se señala que algunos expertos recomiendan de 9 a 12 meses de tratamiento en caso de meningitis tuberculosa, debido al grave riesgo de discapacidad y mortalidad, y 9 meses de tratamiento en los casos de tuberculosis ósea o articular, debido a la dificultad de evaluar la respuesta al tratamiento. A menos que se presuma la presencia de farmacorresistencia, se recomienda el tratamiento coadyuvante con corticoesteroides en los casos de meningitis y pericarditis tuberculosa. En la meningitis tuberculosa, se debe reemplazar el etambutol por la estreptomina.

Tratamiento presuntivo de la tuberculosis en las personas con infección por el VIH

El fundamento del tratamiento antituberculoso presuntivo consiste en evitar la muerte de las personas con infección por el VIH en las situaciones donde no es posible o no es viable un diagnóstico acelerado de la tuberculosis debido a las condiciones clínicas del paciente o al acceso limitado a los servicios de diagnóstico. No existe una definición de caso de tuberculosis presuntiva, pero los algoritmos de la OMS incluyen el inicio del tratamiento antituberculoso en los establecimientos periféricos a las personas con infección por el VIH exclusivamente a partir

de la presunción clínica (sin investigaciones diagnósticas de la tuberculosis) en el caso de los pacientes gravemente enfermos (con dificultad respiratoria) según el juicio clínico del médico (26). Esta conducta se basa en la opinión de expertos y destaca que se debe hacer todo lo posible por confirmar el diagnóstico de tuberculosis después de haber iniciado el tratamiento presuntivo y que el tratamiento solo se debe interrumpir cuando existan pruebas bacteriológicas, histológicas o fuertes indicios clínicos de un diagnóstico diferente.

En el 2015, se llevó a cabo una revisión sistemática con el fin de evaluar la utilidad del tratamiento presuntivo en las personas con infección por el VIH, prestando especial atención a su eficacia para disminuir la mortalidad y el riesgo de eventos adversos graves con el tratamiento. Se encontraron 2563 citas, junto con tres ensayos clínicos aleatorizados en curso (27–29) y un ensayo aleatorizado por conglomerados del tratamiento antituberculoso presuntivo. El ensayo REMEMBER es un estudio multinacional que compara la provisión de TAR y tratamiento antituberculoso con la administración de TAR y de TPI en las personas con infección por el VIH con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm³ y en quienes se presume que no tienen tuberculosis activa. El ensayo no mostró ninguna evidencia de disminución de la mortalidad, de la incidencia de enfermedades asociadas con el sida ni de aumento de la supresión viral como resultado del tratamiento presuntivo en las personas sin sospecha clínica de tuberculosis y en quienes se había descartado la tuberculosis mediante extensas investigaciones.

Sobre la base de la evidencia disponible, la OMS no formula ninguna recomendación nueva sobre el tratamiento antituberculoso presuntivo en las personas con infección por el VIH y señala la importancia de más investigación sobre este tema, incluida la investigación de los factores pronósticos clínicos que permitan escoger a las personas con infección por el VIH que deben recibir un tratamiento de presunción y determinar si es viable que lo inicie el personal de enfermería o profesionales clínicos diferentes de los médicos. No obstante, la opinión de expertos sigue respaldando el tratamiento antituberculoso presuntivo en los establecimientos periféricos de salud en entornos donde la infección por el VIH sea frecuente para las personas con infección por el VIH que estén gravemente enfermas debido a una posible tuberculosis. El algoritmo que se describe en el anexo 15 puede contribuir a facilitar el tratamiento antituberculoso presuntivo.

Tuberculosis extrapulmonar en las personas con infección por el VIH

El riesgo de tener tuberculosis extrapulmonar es mayor en las personas con infección por el VIH, sobre todo en quienes presentan cifras inferiores de linfocitos CD4 (30). Las personas con infección por el VIH y con tuberculosis extrapulmonar a menudo tienen una enfermedad diseminada, y corren un riesgo alto de deterioro clínico rápido y de muerte. Las formas más frecuentes incluyen la tuberculosis ganglionar (en especial cervical o axilar), pleural (generalmente con derrame unilateral) y la tuberculosis diseminada (enfermedad que no se limita a una sola localización en el cuerpo). La tuberculosis pericárdica y meníngea son formas menos frecuentes de tuberculosis extrapulmonar, pero con mayor probabilidad de desenlaces mortales (31).

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar es problemático. En las personas con infección por el VIH e inmunodepresión avanzada, no es infrecuente la ausencia de signos pulmonares y la tuberculosis diseminada se puede manifestar como una enfermedad febril inespecífica. Se puede sospechar la tuberculosis extrapulmonar en todas las personas con infección por el VIH que presentan síntomas de tuberculosis. Además, los síntomas que indican la afección de un órgano específico como la disnea (derrame pleural o pericarditis), las adenomegalias en el cuello o la axila (linfadenitis) y la cefalea crónica o una alteración del estado mental (meningitis) deben motivar la realización de investigaciones complementarias en busca de tuberculosis extrapulmonar (31).

La confirmación bacteriológica suele ser difícil debido a la sensibilidad baja de la baciloscopía y a la dificultad de obtener muestras de los focos extrapulmonares. De ser posible, se deben obtener muestras extrapulmonares. En los pacientes con presunción de meningitis tuberculosa, la prueba Xpert MTB/RIF es la prueba diagnóstica inicial preferida en el líquido cefalorraquídeo (32). Cuando se sospecha una linfadenitis, la prueba Xpert MTB/RIF se puede realizar en muestras obtenidas mediante biopsia o biopsia por punción con aguja fina de los ganglios linfáticos (33). La prueba FL-LAM también puede contribuir al diagnóstico, pues es probable que las personas con infección por el VIH tengan cifras bajas de linfocitos CD4 (25). El diagnóstico certero de tuberculosis extrapulmonar es complejo y difícil, sobre todo en los establecimientos periféricos de salud con escaso apoyo e infraestructura diagnóstica. Por consiguiente, el tratamiento antituberculoso presuntivo se debe iniciar en los pacientes que presentan signos de alerta, en conformidad con los algoritmos clínicos más recientes (anexos 14 y 15).

Sincronización del TAR en adultos y niños con tuberculosis

El inicio temprano del TAR en los pacientes con tuberculosis asociada con la infección por el VIH es primordial con el fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad. En el apartado 4.3.5 se ofrece información más detallada y recomendaciones sobre el tratamiento simultáneo de la tuberculosis y la infección por el VIH.

Tratamiento preventivo con isoniazida (TPI)

Recomendaciones

- En adultos y adolescentes con infección por el VIH se debe realizar la detección mediante un algoritmo clínico; es poco probable que las personas que no refieran ningún síntoma actual como tos, fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos padezcan tuberculosis activa y se les debe proponer el TPI (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- Los adultos y los adolescentes con infección por el VIH en quienes la intradermorreacción tuberculínica sea positiva o se desconozca y sea poco probable que padezcan tuberculosis activa deben recibir como mínimo seis meses de TPI como parte del conjunto de atención integral a las personas con infección por el VIH. El TPI se debe administrar a estas personas sin tener en cuenta su grado de inmunodepresión, así como a las personas que reciben TAR, las que tienen antecedentes de un tratamiento antituberculoso anterior y las embarazadas (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).
- Los adultos y los adolescentes con infección por el VIH en quienes la intradermorreacción tuberculínica sea positiva o se desconozca y se haya descartado con seguridad la tuberculosis activa deben recibir al menos 36 meses de TPI. El TPI se debe administrar a estas personas sin tener en cuenta su grado de inmunodepresión, así como a las personas que reciben TAR, las que tienen antecedente de un tratamiento antituberculoso anterior y las embarazadas (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).
- Los niños con infección por el VIH sin deficiencia en la ganancia ponderal, fiebre ni tos actual es poco probable que padezcan tuberculosis activa. Los niños con infección

por el VIH con un aumento de peso deficiente, fiebre o tos actual o antecedente de contacto con un caso de tuberculosis podrían tener tuberculosis y se los debe evaluar en busca de tuberculosis y otras enfermedades. Cuando la evaluación sea negativa para la tuberculosis, se les debe ofrecer el TPI sin importar la edad (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

- Los niños con infección por el VIH mayores de 12 meses de edad con poca probabilidad de tener tuberculosis activa según el tamizaje basado en los síntomas y sin ningún contacto con un caso de tuberculosis deben recibir seis meses de TPI (10 mg/kg por día) como parte de un conjunto integral de prevención y atención de la infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- En los niños con infección por el VIH menores de 12 meses de edad, solo los que tienen contacto con un caso de tuberculosis y en quienes se investiga la tuberculosis (con pruebas) deben recibir seis meses de TPI cuando la evaluación sea negativa para la tuberculosis (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- Todos los niños con infección por el VIH, después de haber finalizado con éxito el tratamiento antituberculoso, deben recibir TPI durante seis meses más (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Fuente: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).

La isoniazida en dosis de 300 mg administrada diariamente evita la progresión de la infección tuberculosa latente hacia la enfermedad clínica activa. La utilización combinada del TPI y el TAR también ha demostrado beneficios en cuanto a la prevención y la mortalidad por tuberculosis, incluso en las personas con cifras más altas de linfocitos CD4 (23, 24).

La prueba tuberculínica no debe ser una condición para iniciar el TPI en las personas con infección por el VIH. En estas personas, cuando no se conoce el estado de su reacción tuberculínica, se debe comenzar el TPI después de practicar el tamizaje de la tuberculosis basado en los síntomas. Sin embargo, dado que los pacientes con una reacción positiva a la tuberculina que no reciben TAR obtienen mayores beneficios con el TPI que los pacientes con una reacción negativa, se aconseja realizar la prueba donde sea viable.

Control de las infecciones

Recomendaciones

Medidas administrativas (comité y protocolos de control de infecciones en los establecimientos)

- Debe existir un sistema funcional de detección de las personas con sospecha de tuberculosis, de manera de reducir al mínimo los retrasos del diagnóstico utilizando métodos de diagnóstico rápido, por ejemplo, la prueba Xpert MTB/RIF.
- Se debe separar a las personas con presunción de tuberculosis o enfermedad confirmada.
- Se debe fomentar el cumplimiento de las precauciones al toser y la higiene respiratoria.
- Se debe reducir al mínimo el tiempo dentro de los establecimientos de atención de salud (por ejemplo, mediante iniciativas comunitarias).

(Todas las recomendaciones administrativas: recomendación fuerte, evidencia de calidad baja.)

Medidas que conciernen al personal de salud y los cuidadores

- Se debe informar y estimular a los trabajadores de salud que presenten síntomas de tuberculosis a que se realicen los métodos diagnósticos de la tuberculosis y del VIH, y a que reciban asesoramiento.
- Se debe ofrecer un conjunto de medidas de atención al personal seropositivo frente al VIH (TAR y TPI).
- Se debe reubicar a los profesionales con infección por el VIH en una zona de menor riesgo.
- (Todas las recomendaciones para el personal de salud: recomendación fuerte en los entornos con prevalencia alta de la infección por el VIH y condicional donde la prevalencia sea baja, evidencia de calidad alta.)

Utilización de mascarillas con filtro de partículas

- Se debe proporcionar el equipo de protección (mascarilla con filtro de partículas que cumpla o exceda las normas N95 establecidas por los CDC/NIOSH de los Estados Unidos o las normas FFP2 de la Unión Europea) al personal de atención de salud que se ocupa de los pacientes con tuberculosis contagiosa (presunta o confirmada) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Medidas ambientales

- Ventilación (ya sea natural o mecánica) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- Irradiación ultravioleta germicida en la parte superior de las habitaciones (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Fuente: WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009 (<http://www.who.int/tb/publications/2009/9789241598323/en>)

En los establecimientos de atención de salud y los entornos colectivos existe un alto riesgo de contraer tuberculosis (incluida la TB-MDR) para las personas con infección por el VIH y los profesionales de salud. Los programas nacionales contra la tuberculosis y los programas nacionales contra el VIH deben aportar orientaciones de gestión encaminadas a la aplicación de las medidas de control de la infección tuberculosa. Cada establecimiento de atención de salud debe contar con un plan de control de la infección tuberculosa que comprenda medidas de protección y también medidas administrativas, ambientales y personales, dirigidas a los profesionales de salud y los cuidadores con el propósito de reducir la transmisión de la tuberculosis en el establecimiento. La evaluación periódica de las prácticas de control de las infecciones es esencial con el fin de velar por el mantenimiento de las medidas apropiadas. Es importante incorporar la evaluación del control de la infección tuberculosa del establecimiento en las actividades habituales de supervisión en todas las instalaciones de salud que prestan atención a las personas con infección por el VIH. Una lista de verificación básica estandarizada puede servir como instrumento de evaluación en el análisis periódico de las prácticas de control de las infecciones y contribuir a medir el progreso con el transcurso del tiempo. En el anexo 16 se presenta un ejemplo de estas listas de verificación que los países pueden adaptar, de manera que sean útiles en su propio entorno.

Con el propósito de disminuir la transmisión de la tuberculosis a la familia y la comunidad se debe proveer la información primordial a los pacientes y sus familiares. Esta actividad debe comprender el asesoramiento sobre las precauciones al toser, dormir solo, evitar los ambientes colectivos y el transporte público durante el período de baciloscopia positiva y pasar el mayor tiempo que sea posible al aire libre, donde sea viable.

Tuberculosis multirresistente e infección por el VIH

Recomendaciones

Se recomienda el tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis farmacorresistente que precisan fármacos antituberculosos de segunda línea, independientemente de las cifras de linfocitos CD4, lo antes posible (en las primeras ocho semanas) después del inicio del tratamiento antituberculoso (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).

Fuente: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf).

La TB-MDR es la tuberculosis que no responde como mínimo a la isoniazida ni a la rifampicina. En los pacientes con TB-MDR e infección por el VIH la atención clínica es complicada, existen menos opciones terapéuticas y los resultados del tratamiento son más desfavorables (34). Las revisiones sistemáticas han revelado una asociación preocupante entre el VIH y la TB-MDR primaria (35, 36). Se han documentado brotes de TB-MDR en personas con infección por el VIH en ámbitos hospitalarios y otros entornos, sobre todo en Europa oriental y en los países del sur de África con prevalencia alta de la infección por el VIH (37). Los factores que contribuyen al surgimiento de la TB-MDR incluyen la incapacidad de reconocer la farmacorresistencia que favorece la continuación de la transmisión, los procedimientos inadecuados de aislamiento de los pacientes en los establecimientos de atención de salud y los entornos colectivos y el tratamiento inadecuado.

La tuberculosis extremadamente farmacorresistente (TB-XDR) es una forma de tuberculosis resistente a todas las fluoroquinolonas y al menos a uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea

(capreomicina, kanamicina y amikacina), además de la multirresistencia. Aunque aún no está clara la asociación entre la infección por el VIH y la TB-XDR, se ha observado la propagación rápida y mortal de TB-XDR en las personas con infección por el VIH (38, 39). Como ocurre con la TB-MDR, se han notificado brotes intrahospitalarios en personas con infección por el VIH, que ponen de manifiesto la necesidad de redoblar los esfuerzos en favor del control de las infecciones en los entornos de atención de salud (40–42).

Habida cuenta que la tuberculosis farmacorresistente no diagnosticada se asocia con una mortalidad muy alta en las personas con infección por el VIH, se recomienda la prueba Xpert MTB/RIF como método diagnóstico inicial en adultos y niños con presunción de tuberculosis asociada con el VIH. En las personas con diagnóstico de TB-MDR o resistente a rifampicina se deben realizar investigaciones complementarias de resistencia a los antituberculosos de segunda línea. Las personas con infección por el VIH y TB-MDR o TB-XDR deben comenzar cuanto antes el TAR, en las primeras 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso.

Recientemente la OMS formuló recomendaciones sobre la utilización de los nuevos fármacos antituberculosos, delamanid y bedaquilina, que también se pueden administrar a las personas con infección por el VIH, aunque la bedaquilina se debe suministrar con cuidado y con evaluación clínica cuidadosa después de los 65 años, en las personas con diabetes, infección por el VIH, insuficiencia hepática o renal grave, y en las personas que consumen bebidas alcohólicas u otras sustancias psicoactivas, puesto que los datos disponibles sobre la eficacia y la inocuidad en estos casos son muy limitados o no existen (43). En general, la evidencia es escasa sobre la frecuencia y la gravedad de los efectos tóxicos y los eventos adversos del TAR y los fármacos antituberculosos de segunda línea. Sin embargo, las personas con infección por el VIH tienden a presentar una mayor tasa de reacciones adversas a los antituberculosos y también a otros medicamentos y el riesgo de padecer reacciones adversas aumenta con el grado de inmunodepresión. La complejidad de los esquemas ARV y del tratamiento antituberculoso de segunda línea, cada uno con sus propios perfiles de toxicidad y algunos efectos que se pueden potenciar con la administración simultánea, exige un seguimiento clínico riguroso. En el manual que acompaña las directrices de la OMS sobre el tratamiento programático de la tuberculosis farmacorresistente se ofrece información detallada sobre la utilización de los fármacos antituberculosos de segunda línea, incluidos el delamanid y la bedaquilina (http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en).

La aplicación del control de la infección tuberculosa en todos los establecimientos que atienden a las personas con infección por el VIH y los esfuerzos encaminados a optimizar la adhesión terapéutica y la finalización del tratamiento antituberculoso son medidas importantes que contribuyen a disminuir la incidencia de TB-MDR. Asimismo, es posible reducir al mínimo este tipo de tuberculosis al reforzar la prevención de la infección por el VIH, mejorar la colaboración entre los programas contra la tuberculosis y contra la infección por el VIH, y centrar la atención en los grupos más vulnerables a la TB-MDR y la infección por el VIH como las personas que consumen drogas inyectables y las personas expuestas en las prisiones y otros entornos colectivos.

Recursos complementarios pertinentes

- Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (www.who.int/tb/challenges/hiv/ICF_IPTguidelines/en/index.html)
- Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, cuarta edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf).

- Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes: recomendaciones para entornos con alta prevalencia del VIH y recursos limitados. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69488/1/WHO_HTM_TB_2007.379_spa.pdf).
- Xpert MTB/RIF implementation manual—technical and operational “how-to”. Practical considerations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/tb/publications/xpert_implem_manual/en).
- Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf).

5.2.3 Enfermedad criptocócica

La meningitis criptocócica es una infección oportunista frecuente y una de las principales causas de muerte en las personas con infección por el VIH antes y después de haber iniciado el TAR, sobre todo en África subsahariana y Asia sudoriental (44–48). Las razones principales de esta tasa de mortalidad alta incluyen el retraso en la primera consulta, aunado a la escasa disponibilidad y el alto costo del tratamiento (49–52). Además, no existen directrices normalizadas aplicables a los entornos con recursos limitados sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad criptocócica.

La OMS publicó en el 2011 una breve guía sobre el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad criptocócica en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH. La guía aborda el diagnóstico, el tamizaje y la prevención de la infección criptocócica; los esquemas terapéuticos de inducción, consolidación y mantenimiento; la vigilancia y el manejo de los efectos tóxicos; la sincronización del TAR; y la suspensión de los esquemas de mantenimiento (53). Estas recomendaciones promueven un diagnóstico más temprano y el tratamiento temprano con esquemas basados en anfotericina B, como parte de un conjunto mínimo de medidas de prevención, vigilancia y tratamiento de la toxicidad, tratamiento oportuno del aumento de la presión endocraneal y la evaluación sistemática de un paciente cuyo estado clínico se deteriora. La guía formula además orientación sobre la sincronización del inicio del TAR y la suspensión del tratamiento de mantenimiento.

Recomendaciones

Diagnóstico de la enfermedad criptocócica

La realización pronta de la punción lumbar con medición de la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo y la determinación del antígeno criptocócico (CrAg) o la prueba rápida de detección del CrAg en suero (aglutinación en látex o prueba de flujo lateral) es la estrategia diagnóstica preferida (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Prevención de la enfermedad criptocócica

La administración rutinaria de profilaxis antimicótica primaria para la enfermedad criptocócica en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH cuyas cifras de linfocitos CD4 son inferiores a 100 células/mm³ y cuyo estado frente al CrAg es negativo o se desconoce no se recomienda antes de haber comenzado el TAR, a menos que se prevea

un retraso prolongado en el inicio del TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).

La práctica corriente de la detección sérica o plasmática del CrAg en adultos que nunca han recibido TAR, seguida de un tratamiento antimicótico preventivo cuando el resultado es seropositivo con el objeto de disminuir la aparición de la enfermedad criptocócica, se puede considerar antes de iniciar el TAR en las siguientes situaciones:

- a) pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/mm³; y
- b) donde esta población presenta además una prevalencia alta (>3%)^a de antigenemia criptocócica. (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Esquemas terapéuticos de inducción, consolidación y mantenimiento con antimicóticos

En la fase de inducción del tratamiento de adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH que tienen enfermedad criptocócica (meníngea y no meníngea diseminada) se recomiendan los siguientes esquemas antimicóticos de dos semanas por orden de preferencia:

- a) Anfotericina B + flucitosina (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).
- b) Anfotericina B + fluconazol (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- c) Ciclo corto de anfotericina B (de 5 a 7 días) + fluconazol en dosis alta (hasta completar 2 semanas de inducción) cuando no se puede suministrar un conjunto mínimo de hidratación preventiva y reemplazo de electrolitos con supervisión y tratamiento de los efectos tóxicos durante todo el período de inducción de dos semanas (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).
- d) Fluconazol en dosis alta + flucitosina, cuando la anfotericina B no está disponible (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).
- e) Fluconazol en dosis alta exclusivo, cuando la anfotericina B no está disponible (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

En la fase de consolidación del tratamiento de adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH que tienen meningitis criptocócica o enfermedad diseminada no meníngea se recomienda el siguiente esquema antimicótico de ocho semanas:

Fluconazol 400–800 mg/día después de una inducción de dos semanas con el esquema de anfotericina B (6–12 mg/kg por día hasta 400–800 mg/día en menores de 19 años).

Fluconazol 800 mg/día después del tratamiento de inducción con anfotericina B de corta duración o la pauta de inducción basada en fluconazol (fluconazol 12 mg/kg por día hasta 800 mg/día en menores de 19 años) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

En la fase de mantenimiento del tratamiento de la enfermedad criptocócica en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH se recomienda el fluconazol oral 200 mg/día (6 mg/kg por día hasta 200 mg/día en menores de 19 años) (recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).

En las enfermedades localizadas no meníngeas o en los pacientes que solo presentan una prueba sérica positiva de CrAg (cuando se ha descartado la meningitis criptocócica activa)

se recomienda el fluconazol 800 mg/día (o 12 mg/kg por día en menores de 19 años) durante dos semanas, luego 400 mg/día (o 6 mg/kg por día hasta 400–800 mg/día en menores de 19 años) durante ocho semanas y un mantenimiento continuo con fluconazol 200 mg/día. No se ha definido el esquema antimicótico óptimo en esta población (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Prevención, seguimiento y tratamiento de los efectos tóxicos de la anfotericina B

En los adultos con infección por el VIH que reciben esquemas que contienen anfotericina B como tratamiento de la enfermedad criptocócica se recomienda un conjunto mínimo de medidas de prevención, seguimiento y tratamiento de las reacciones adversas graves del tratamiento con anfotericina B a fin de reducir al mínimo la hipopotasemia y la nefrotoxicidad (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Sincronización del inicio del TAR

No se recomienda iniciar de inmediato el TAR en los pacientes con infección por el VIH y con meningitis criptocócica debido al riesgo alto de SIRI potencialmente mortal (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

En adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH y con diagnóstico reciente de meningitis criptocócica se debe diferir el inicio del TAR hasta que haya pruebas de una respuesta clínica sostenida al tratamiento antimicótico y después de 4 semanas de tratamiento de inducción y tratamiento de consolidación con pautas que contengan anfotericina B combinada con flucitosina o fluconazol o después de 4 a 6 semanas de tratamiento con un esquema de inducción y consolidación con fluconazol en dosis altas por vía oral (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Suspensión del tratamiento de mantenimiento con azoles (profilaxis secundaria)

En adultos y adolescentes con infección por el VIH que han recibido un tratamiento eficaz de la enfermedad criptocócica (meníngea y no meníngea), se recomienda interrumpir el tratamiento antimicótico de mantenimiento en función de los siguientes criterios:

- a. Donde no se cuente con seguimiento de la carga viral del VIH:
Cuando la situación clínica de los pacientes sea estable, la adhesión al TAR adecuada y hayan recibido tratamiento antimicótico de mantenimiento como mínimo durante un año y la cifra de linfocitos CD4 sea igual o superior a 200 células/mm³ (dos mediciones a seis meses de intervalo) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- b. Donde se cuente con seguimiento de la carga viral del VIH:
Cuando la situación clínica de los pacientes sea estable, la adhesión al TAR adecuada y hayan recibido tratamiento antimicótico de mantenimiento como mínimo durante un año y la cifra de linfocitos CD4 sea igual o superior a 100 células/mm³ (dos mediciones a seis meses de intervalo) y presenten supresión de la carga viral (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

En los niños entre 2 y 5 años de edad con infección por el VIH que han recibido un tratamiento eficaz de la enfermedad criptocócica (meníngea y no meníngea), se recomienda suspender el tratamiento de mantenimiento antimicótico cuando el estado clínico del niño

sea estable, la adhesión al TAR adecuada y haya recibido el tratamiento antimicótico de mantenimiento como mínimo durante un año y el porcentaje de linfocitos CD4 sea superior a 25% o la cifra absoluta sea mayor de 750 células/mm³ (dos mediciones a seis meses de intervalo) (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

El tratamiento de mantenimiento de la enfermedad criptocócica NO debe suspenderse en los menores de 2 años (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

El tratamiento de mantenimiento de la enfermedad criptocócica se debe reanudar cuando la cifra de linfocitos CD4 disminuye a 100 células/mm³ o menos en adultos y adolescentes con infección por el VIH (o con cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 25% o a 750 células/mm³ en niños entre 2 y 5 años de edad) o cuando ocurre un evento clínico del estadio 4 de la OMS, sin tener en cuenta la edad del paciente (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

^a El umbral de prevalencia por encima del cual el tamizaje es costo-efectivo fue 1% al utilizar la prueba de flujo lateral en un estudio reciente (Mehta D, Rajasingham R, Rolles M, Birkenkamp K, Boulware D. Cost benefit of integrating cryptococcal antigen screening and preemptive treatment into routine HIV care. En: Conferencia Internacional sobre el sida, Washington, D.C., del 22 al 27 de julio del 2012 [resumen MOAB0102]). El umbral de costo-efectividad de la prevalencia puede variar en función del costo de la prueba antigénica utilizada (aglutinación en látex o prueba de flujo lateral) y del costo de la farmacoterapia.

Fuente: Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en).

5.2.4 Hepatitis B y C

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) está presente en 5% a 20% de los 36 millones de personas con infección por el VIH en todo el mundo y la hepatitis C en 5% a 15%, pero puede alcanzar 90% en las personas que consumen drogas inyectables. La carga de enfermedad por coinfección es más alta en los países de ingresos bajos y medianos, sobre todo en Asia Sudoriental y África subsahariana en el caso de la hepatitis B (54–56).

En algunas regiones, la hepatitis viral es una causa cada vez más importante de morbilidad y mortalidad en las personas con infección por el VIH, incluidas las personas que reciben TAR. Una atención integral comprende la prevención, las pruebas diagnósticas de la hepatitis B y la hepatitis C, la vacunación y el tratamiento de la hepatitis B, y el tratamiento y la atención de las personas con infección por el VIH coinfectadas por el VHB, el VHC o ambos.

Tratamiento de la coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis B

La coinfección por el VIH tiene consecuencias graves sobre el curso de la infección por el VHB, entre ellas la progresión más rápida hacia la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, una mortalidad más alta por causas hepáticas y menor respuesta al tratamiento, en comparación con las personas sin infección por el VIH (57–62).

En las directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales publicadas por la OMS en el 2013 se recomendaba administrar el TAR a todas las personas coinfectadas por el VIH y el VHB, independientemente de las cifras de linfocitos CD4, cuando existen signos de hepatopatía crónica grave.¹ Esta recomendación se ha reemplazado ahora con la nueva recomendación del 2015 de

¹ La hepatopatía crónica grave incluye la cirrosis y la hepatopatía terminal y se clasifica en estadio compensado y descompensado. La cirrosis descompensada se define por la aparición de complicaciones clínicamente observables de hipertensión arterial portal (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia por rotura de várices y encefalopatía hepática), septicemia o insuficiencia hepática (ictericia).

tratar a todas las personas con infección por el VIH independientemente de las cifras de linfocitos CD4. No obstante, en los entornos donde es necesario determinar órdenes de prioridad, las personas coinfectadas por el VIH y el VHB con signos de hepatopatía crónica grave se deben considerar prioritarias para recibir TAR. La OMS recomienda que los adultos, adolescentes y niños con hepatitis B crónica y signos clínicos de cirrosis (o en adultos con cirrosis según una puntuación >2 en la prueba incruenta APRI) reciban tratamiento, sin tener en cuenta la determinación de alanina-transaminasa (ALT), el estado frente al antígeno e de la hepatitis B (HbeAg) o la concentración de ADN del VHB. Las directrices de la OMS sobre la prevención, la atención y el tratamiento de las personas con infección crónica por el VHB (63) aportan recomendaciones sobre quién debe recibir tratamiento contra el VHB y recomiendan que se administre TDF o entecavir con este fin.

Los fármacos INTI recomendados para el TAR (TDF con 3TC o FTC) son activos contra el VHB (64). Sin embargo, de estos fármacos, las directrices de la OMS sobre la hepatitis B solo recomiendan el TDF. Además, el tratamiento de la infección por el VIH sin utilización del TDF puede causar exacerbaciones de la hepatitis B debido a la reconstitución inmunitaria que se presenta con el TAR. De manera análoga, la suspensión del tratamiento, en especial de la 3TC, se ha asociado con reactivación del VHB, aumentos súbitos de la alanina-transaminasa y, en raras ocasiones, descompensación hepática. Cuando es necesario modificar los fármacos ARV debido a la farmacoresistencia del VIH o la toxicidad, se debe continuar con TDF y 3TC o FTC junto con los ARV nuevos.

El riesgo de contraer la infección por el VHB puede ser mayor en los adultos con la infección por el VIH. En consecuencia, en todas las personas con diagnóstico reciente de infección por el VIH se debe realizar el tamizaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y administrar la vacuna cuando no están inmunizadas.

Tratamiento de la coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C

La hepatopatía causada por el virus de la hepatitis C (VHC) progresa más rápidamente en las personas coinfectadas por el VIH. Por consiguiente, el tratamiento contra el VHC es una prioridad en las personas coinfectadas por ambos virus.

La decisión de iniciar el tratamiento es más compleja que en las personas que presentan una mono infección por el VHC dado que las tasas de respuesta son inferiores, el riesgo de efectos tóxicos es mayor y el tratamiento es complicado por el gran número de comprimidos diarios, la superposición de las toxicidades y las interacciones entre los fármacos utilizados contra el VHC y el VIH. En general, se aconseja alcanzar la estabilización clínica de la infección por el VIH con el TAR antes de comenzar el tratamiento contra el VHC, sobre todo en las personas con una inmunodepresión avanzada (cifras de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/mm³). Las pautas más recientes con antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC, todos para administración por vía oral, ofrecen tasas equivalentes de respuesta virológica sostenida con independencia del estado frente al VIH.

Es importante considerar con cuidado las interacciones farmacológicas a fin de evitar los efectos tóxicos y garantizar la eficacia de los esquemas utilizados para tratar tanto la infección por el VIH y como la infección por el VHC. En las directrices mundiales sobre el tamizaje, la atención y el tratamiento de las personas con hepatitis C publicadas por la OMS en el 2014 se ofrece información detallada con respecto a la elección del esquema contra el VHC, incluidas las posibles interacciones farmacológicas con los fármacos ARV (65). El tratamiento de la infección por el VHC con los esquemas más antiguos (interferón pegilado y ribavirina) ofrecía en general tasas menores de éxito terapéutico en los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH, pero los desenlaces del tratamiento contra el VHC con AAD en las personas coinfectadas por el VIH son equivalentes a los desenlaces en

el caso de mono infección por el VHC. En el 2016, la OMS publicó una actualización de las directrices sobre el tratamiento de las personas infectadas por el VHC, que incluyen el tratamiento de los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH. Los AAD más recientes, todos para administración por vía oral, también presentan menos interacciones farmacológicas que los esquemas anteriores basados en el interferón (véase el anexo 13).

La decisión de comenzar el TAR en las personas coinfectadas por el VHC se debe regir por los mismos principios que la mono infección por el VIH. Entre los posibles efectos nocivos de los ARV se cuentan sus efectos hepatotóxicos. Sin embargo, las tasas más altas de hepatotoxicidad se han observado con ARV que en general ya no se utilizan ni recomiendan como la estavudina, la didanosina, la nevirapina o el ritonavir en dosis completa (600 mg dos veces al día) (66). En la mayoría de las personas coinfectadas por el VIH y el VHC, incluidas las personas con cirrosis, los beneficios que ofrece el TAR contrarrestan las preocupaciones con respecto a la inducción medicamentosa de lesión hepática.

Recursos complementarios

- Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Versión actualizada, abril del 2016. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines/en/>).
- Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en>).
- Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/index.html).

5.2.5 Malaria

Existe una marcada superposición geográfica entre la infección por el VIH y la malaria. En las personas con infección por el VIH se observa un riesgo aumentado de sufrir episodios de parasitismo más frecuentes y de mayor densidad, malaria grave y muerte por malaria, en función de la intensidad de la transmisión de la malaria en la zona.

Las intervenciones clave en el control de la malaria incluyen el diagnóstico temprano, un tratamiento rápido y eficaz con esquemas combinados basados en artemisinina, y el control de los mosquitos vectores mediante la utilización de mosquiteros tratados con insecticida y el rociamiento de insecticidas de acción residual en los interiores. En las zonas de transmisión estable de la malaria, las personas con infección por el VIH (al igual que la población general) deben utilizar de manera sistemática los mosquiteros tratados con insecticida o tener acceso al rociamiento de interiores con insecticidas de acción residual a fin de reducir su exposición a la malaria. También se recomiendan el tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo y la quimioprofilaxis de la malaria estacional en las zonas de transmisión alta. No se debe administrar el tratamiento ni la profilaxis intermitente con sulfadoxina-pirimetamina a los pacientes con infección por el VIH ni a los lactantes expuestos a este virus que reciben profilaxis con CTX.

Las personas con infección por el VIH que contraen malaria deben recibir tratamiento antimalárico rápido y eficaz. En todos los casos con presunción de malaria se debe proceder a la confirmación parasitológica, ya sea por microscopía o mediante una prueba de diagnóstico rápido. Sin embargo, la falta de diagnóstico parasitológico o su dilación no debe retrasar el comienzo inmediato del tratamiento antimalárico.

Algunos fármacos antimaláricos y ARV pueden causar efectos tóxicos semejantes (sobre todo los que se basan en sulfamidas), y también pueden existir interacciones farmacocinéticas marcadas (en especial con los artemisinínicos, la lumefantrina, los INNRT y los IP). Por este motivo, es necesario vigilar de cerca a las personas que reciben de manera simultánea TAR y antimaláricos con el fin de detectar las reacciones adversas a los fármacos; las personas con infección por el VIH que reciben AZT o EFV, en la medida de lo posible, deben evitar los esquemas combinados con derivados de la artemisinina que contengan amodiaquina, ya que su asociación con la AZT aumenta el riesgo de aparición de neutropenia y con el EFV aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

Recomendación

En los entornos donde la prevalencia de la malaria o de las infecciones bacterianas graves es muy alta, la profilaxis con cotrimoxazol se debe iniciar sin tener en cuenta la cifra de linfocitos CD4 o el estadio clínico de la OMS (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).

Fuente: Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children. Recommendations for a public health approach. December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en/).

Indicación de buenas prácticas

En las personas que tienen infección por el VIH y malaria por *P. falciparum* sin complicaciones, se debe evitar artesunato + sulfadoxina-pirimetamina cuando reciben cotrimoxazol y evitar artesunato + amodiaquina cuando reciben efavirenz o zidovudina.

La profilaxis intermitente de la malaria durante el embarazo no se debe administrar además de la profilaxis con CTX.

Fuente: Guidelines for the treatment of malaria, tercera edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>).

Recursos complementarios

- Guidelines for the treatment of malaria, tercera edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>).
- WHO policy recommendation: seasonal malaria chemoprevention (SMC) for *Plasmodium falciparum* malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/en/index.html).
- Intermittent preventive treatment for infants using sulfadoxine–pyrimethamine (SP-IPTi) for malaria control in Africa: implementation field guide. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (www.who.int/malaria/publications/atoz/whoivb11_07/en/index.html).
- Sitio web de la OMS: <http://www.who.int/malaria/es/>

5.2.6 Infecciones de transmisión sexual y cáncer cervicouterino

La sinergia epidemiológica entre la infección por el VIH y las infecciones de transmisión sexual (ITS) está bien demostrada y su coexistencia es frecuente (67). En su mayor parte, estas infecciones son asintomáticas, especialmente en las mujeres. Sin embargo, incluso las ITS asintomáticas pueden causar complicaciones, transmitirse a las parejas sexuales y favorecer la transmisión del VIH. Se ha señalado que la infección por *Neisseria gonorrhoeae* aumenta de manera considerable la excreción del VIH-1 del aparato genital masculino al líquido seminal (68). También se ha indicado que el virus del herpes simple (VHS) se asocia con una mayor posibilidad de contraer y transmitir la infección por el VIH (69–72). La infección por el VIH también puede alterar la evolución natural de las ITS. Se ha observado que la infección por el VIH modifica la evolución natural de la infección por el VHS y da lugar a episodios recurrentes más frecuentes en las personas coinfectadas, muchos de los cuales son asintomáticos (73). Además, en las personas con infección avanzada por el VIH o sida se observan manifestaciones clínicas graves de la infección por el VHS, el virus del papiloma humano (VPH), la sífilis y otras ITS.

Una revisión sistemática mostró que la prevalencia de ITS en las personas con infección por el VIH que reciben TAR es tan alta como en las personas que no lo reciben, lo cual indica que las coinfecciones por ITS podrían menoscabar las iniciativas de prevención con el TAR a menos que las ITS se traten adecuadamente (74). Es necesario practicar apropiadamente el tamizaje, el diagnóstico y el tratamiento de las ITS, sobre todo en los grupos poblacionales más expuestos y en las personas con infección por el VIH. Los servicios relacionados con las ITS deben constituir un componente importante de la atención integral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes.

Las pautas de la OMS sobre el tratamiento de ITS específicas (gonorrea, infección por clamidia, sífilis y VHS) están en proceso de actualización. Las recomendaciones existentes sobre la atención de los casos de ITS y el tamizaje en los trabajadores sexuales y los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres se incluyen en la lista de recursos a continuación.

El cáncer cervicouterino es una enfermedad prevenible y curable cuando se diagnostica y se trata a tiempo. Las mujeres con infección por el VIH tienen un mayor riesgo de padecer lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino de tipo invasor (75–77). El riesgo de contraer la infección por el VPH y su persistencia aumenta cuando disminuyen las cifras de linfocitos CD4 y cuando aumenta la carga viral del VIH. Es importante vigilar de cerca a las mujeres con infección por el VIH a fin de detectar la aparición de lesiones precancerosas en el cuello uterino, con independencia de su situación frente al TAR y la cifra de linfocitos CD4 o la carga viral. Con el tamizaje del cáncer cervicouterino se logra una detección temprana de las lesiones cervicales precancerosas y cancerosas, lo cual evita la morbilidad grave y la mortalidad. Por lo tanto, en todas las mujeres con infección por el VIH se debe practicar el tamizaje del cáncer cervicouterino sea cual fuere su edad. Las lesiones precancerosas y cancerosas se deben tratar de inmediato. Las orientaciones de la OMS abordan la vacunación contra el VPH y la prevención y el tamizaje, el tratamiento y los cuidados paliativos del cáncer cervicouterino (78). Hasta la fecha, las preocupaciones con respecto a la toxicidad o la menor eficacia de la vacuna contra el VPH en las mujeres que pueden tener la infección por el VIH no debe retrasar el comienzo de la vacunación en gran escala contra el VPH. Las pruebas de detección del VIH no deben constituir un requisito a la vacunación sistemática contra el VPH.

Recursos complementarios

Orientación de la OMS sobre las ITS

- Infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto reproductivo: una guía para la práctica básica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/96349/1/9243592653_spa.pdf).

- STI treatment for specific STIs. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Revisión de las orientaciones en curso.
- Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>).
- Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008 (<http://www.who.int/hiv/pub/plhiv/interventions/en/>).
- Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual: 2006–2015. Romper la cadena de transmisión. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/es/>).
- Prevención y tratamiento del VIH y otras infecciones de transmisión sexual entre las personas trabajadoras del sexo en países de ingresos bajos y medios. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/sex_worker/es/).
- Prevención y tratamiento de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual entre hombres que tiene sexo con hombres y personas transgénero: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/msm_guidelines2011/es/).
- Management of sexually transmitted infections—regional guidelines. Nueva Delhi: Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental; 2011 (<http://www.searo.who.int/entity/hiv/documents/9789290224105/en/>).

Otras orientaciones sobre las ITS

- 2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Atlanta: Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; 2015 (<http://www.cdc.gov/std/tg2015>).
- British Association for Sexual Health and HIV. UK guidelines on STIs: BASHH Clinical Effectiveness Group guidelines [página web] (<http://www.bashh.org/BASHH/Guidelines/Guidelines/BASHH/Guidelines/Guidelines.aspx?hkey=072c83ed-0e9b-44b2-a989-7c84e4fd9de>).
- International Union against Sexually Transmitted Infections. European STI guidelines [página web] (<http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>).
- Australian Sexual Health Alliance (ASHA). Australian STI management guidelines for use in primary care [página web] (<http://www.sti.guidelines.org.au>).

Cáncer cervicouterino

- Control integral del cáncer cervicouterino: Guía de prácticas esenciales, segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318799_spa.pdf?ua=1).
- Treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization: WHO guidelines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/treatment_CIN_2-3/en/).
- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:118–31 (<http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>).

- Prevención y control integrales del cáncer cervicouterino: un futuro más saludable para niñas y mujeres. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85344/1/9789275317471_spa.pdf?ua=1).
- Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/es/).
- Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44776/1/9789241502856_eng.pdf).

5.2.7 Vacunación de las personas con infección por VIH

La vacunación es un componente importante del conjunto de prestaciones relacionadas con el VIH en muchas directrices internacionales y en todas las etapas de la atención de las personas con infección por el VIH es importante determinar si está indicado que se vacunen (79–81).

En general, las vacunas ofrecen una mayor seguridad y eficacia en las personas con infección por el VIH que reciben TAR y que no presentan una inmunodepresión profunda, sobre todo cuando las cifras de linfocitos CD4 son superiores a 200 células/mm³. Las personas con una inmunodepresión más grave pueden ser más vulnerables a las complicaciones de algunas vacunas elaboradas a base de microorganismos vivos atenuados. Si bien las vacunas con virus inactivados son seguras, pueden ser menos eficaces en este grupo y puede ser necesario administrar dosis suplementarias o revacunar después de la reconstitución inmunitaria inducida por el TAR. También se han descrito aumentos transitorios de la concentración plasmática de ARN del VIH después de la administración de distintas vacunas. La evidencia disponible indica que estos aumentos transitorios no tienen trascendencia clínica (82, 83).

En general, los lactantes y los niños expuestos al VIH y los adolescentes con infección por el virus deberían recibir todas las vacunas en el marco de la vacunación habitual según los calendarios nacionales de vacunación recomendados (84, 85). En los adultos con infección por el VIH con frecuencia está indicada la vacunación contra algunas enfermedades como la gripe, la hepatitis B, la enfermedad neumocócica y el tétanos. Otras vacunas se pueden recomendar en función de la edad, los factores de riesgo o los desplazamientos planificados.

Los calendarios de vacunación recomendados en la actualidad y una orientación detallada sobre la inmunización en todos los grupos etarios se pueden consultar en el documento de las recomendaciones de la OMS sobre la vacunación habitual y los cuadros recapitulativos en: http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/.

Los documentos de posición sobre cada vacuna y las indicaciones acerca de su utilización en las personas con infección por el VIH se pueden consultar en: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/es/>.

5.2.8 Afecciones cutáneas y bucales relacionadas con la infección por el VIH

La infección por el VIH aumenta la prevalencia y la gravedad de las enfermedades cutáneas y bucodentales, sobre todo cuando las cifras de linfocitos CD4 disminuyen por debajo de 200 células/mm³. En consecuencia, los problemas cutáneos y bucales se presentan hasta en un 90% de los adultos y los niños con infección por el VIH en entornos con recursos limitados. Las reacciones adversas cutáneas a los medicamentos son también cien veces más frecuentes en las personas con infección por el VIH en comparación con la población general, y su prevalencia aumenta a medida

que se agrava la inmunodeficiencia. Las manifestaciones cutáneas y bucales de la infección por el VIH pueden reforzar el estigma en algunas sociedades, pues los signos físicos de las enfermedades de la piel como las erupciones papulares pruriginosas, que insinúan la posibilidad de una infección por el VIH, hacen que la persona afectada sea más vulnerable a la discriminación.

Algunas enfermedades sistémicas, como el sarcoma de Kaposi, se pueden observar inicialmente en la piel y pueden exigir un TAR urgente a fin de disminuir la mortalidad. Otras afecciones, aunque no sean siempre una causa importante de mortalidad, pueden ser fuente de morbilidad grave, por ejemplo a causa del prurito que provoca rascado, las infecciones secundarias, la desfiguración, los trastornos del sueño y el estrés psicológico. En el caso de la candidiasis, se puede producir dolor con la deglución, que limita la capacidad de tomar los ARV.

Debido a la falta de servicios que faciliten el diagnóstico rápido y el tratamiento oportuno de las afecciones cutáneas y bucales, muchas personas intentan ocultar las enfermedades de la piel o evitan el contacto social. Esta situación podría modificar su comportamiento de búsqueda de atención de salud y tener repercusiones negativas sobre su autoestima y la calidad de vida. Las manifestaciones cutáneas y bucales forman parte de los problemas más frecuentes que encuentran los profesionales de salud que atienden a los pacientes con infección por el VIH.

En el 2014, la OMS publicó las directrices sobre el tratamiento de las afecciones cutáneas y bucales más frecuentes que se asocian con la infección por el VIH en los países de ingresos bajos y medianos. Estas pautas se aplican a todos los adultos, embarazadas, adolescentes y niños con infección por el VIH, y recomiendan que se realice la prueba de detección del VIH en toda persona que desconoce su estado frente al VIH y que acude con las manifestaciones cutáneas mencionadas. Cuando la persona conoce su situación con respecto al VIH, se debe evaluar con miras a iniciar el TAR.

El TAR es el tratamiento inicial preferido en muchas de estas afecciones (por ejemplo, el sarcoma de Kaposi, la erupción pruriginosa papular, la foliculitis eosinofílica o el molusco contagioso).

Recursos complementarios

- Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136863/1/9789241548915_eng.pdf?ua=1&ua=1).

5.3 Prevención, detección y tratamiento de otras comorbilidades y atención crónica de las personas con infección por el VIH

5.3.1 Evaluación y tratamiento de las enfermedades no transmisibles

Consideraciones generales

Varios estudios han demostrado que, en comparación con la población general, las personas con infección por el VIH son más vulnerables a presentar una serie de enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) como enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedades renales, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y neoplasias malignas (86–91).

La intersección de la infección por el VIH y las ENT se ha modificado notablemente con el incremento de la supervivencia que ofrece un TAR eficaz, algunos factores del modo de vida, las complicaciones del TAR a largo plazo y otras afecciones relacionadas con el envejecimiento (92, 93). La infección por el VIH y también las ENT exigen sistemas de salud que puedan prestar una atención eficaz a las enfermedades crónicas y agudas, y apoyar la adhesión al tratamiento. La atención crónica de

las personas con infección por el VIH ofrece la oportunidad de evaluar, vigilar y tratar las ENT sobre todo en los servicios de atención primaria. La integración de intervenciones como la evaluación nutricional, el asesoramiento y apoyo alimentarios, la deshabituación tabáquica, el fomento del ejercicio físico, la vigilancia de la tensión arterial y, donde sea posible, la regulación del colesterol como parte de la atención de la infección por el VIH puede contribuir a disminuir los riesgos de las ENT en esta población y mejorar los resultados del tratamiento de la infección por el VIH (94, 95).

La OMS definió un conjunto de intervenciones esenciales contra las ENT (PEN de la OMS, por Package of Essential NCD interventions), y publicó recomendaciones sobre la evaluación y el tratamiento de las ENT graves desde el nivel de atención primaria hasta el nivel de los hospitales de distrito. Las intervenciones se centran principalmente en la evaluación y el control del riesgo cardiovascular, incluida la hipertensión arterial, la diabetes de tipo 2, las enfermedades respiratorias crónicas (asma y EPOC) y la detección precoz del cáncer de mama y cervicouterino. Se puede obtener más información y consultar recursos complementarios sobre el PEN de la OMS y el tratamiento de las ENT en los siguientes recursos:

- Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en).
- Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: directrices para la atención primaria en entornos con pocos recursos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<http://www.who.int/nmh/publications/phc2012/es/>).

Evaluación y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares

NUEVA

Recomendación

Se debe evaluar y controlar el riesgo cardiovascular en todas las personas con infección por el VIH en conformidad con los protocolos estandarizados que se recomiendan para la población general (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

Fuente: El protocolo PEN de la OMS se dirige a los siguientes grupos poblacionales con fines de tamizaje de las ECV: edad >40 años, fumadores, personas con hipertensión arterial o diabetes ya diagnosticadas, perímetro de cintura >90 cm en las mujeres y >110 cm en los hombres, y antecedentes familiares de diabetes o ECV prematura. Se puede obtener mayor información acerca del PEN en: www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en.

NUEVA

Indicación de buenas prácticas

Las estrategias de prevención y reducción del riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares que abordan los factores modificables como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, la alimentación poco saludable y la falta de actividad física se deben aplicar a todas las personas con infección por el VIH.

Antecedentes y fundamento

Varios estudios han demostrado que las personas con infección por el VIH tienen mayor predisposición a presentar alguna ECV en comparación con las personas negativas frente al VIH en los mismos grupos etarios y que las ECV son la causa de una proporción cada vez mayor de

la mortalidad observada en esta población (96, 97). Algunos estudios de cohortes extensas han confirmado que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o enfermedades cerebrovasculares es de 40% a 70% mayor en las personas con infección por el VIH que en los controles, emparejados por edad y sexo, que no presentan esta infección (98–103). Esta asociación se ha notificado en las personas que reciben TAR y también en las personas que nunca han sido tratadas. Se han informado resultados semejantes en niños y adolescentes con infección por el VIH (104). Los mecanismos que determinan esta asociación entre el VIH y las ECV son multifactoriales, e incluyen la activación inmunitaria y la inflamación crónica y la inmunodeficiencia que provoca el VIH y una mayor carga de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales en las personas con infección por el VIH (105–109).

Las observaciones de los datos de cohortes han indicado que el papel del TAR en el riesgo de sufrir ECV y la exposición a algunas clases de ARV (IP) causan anomalías lipídicas y pueden aumentar el riesgo de tener ECV prematuras (110–113). Las asociaciones entre los INTI y el riesgo de sufrir ECV son aún fuente de controversia. Aunque la exposición reciente y acumulada a algunos INTI como ddI y ABC se ha asociado con un mayor riesgo relativo de ECV (114–117), otras revisiones no han encontrado esta asociación (118, 119). Sin embargo, sea cual fuere la clase de ARV utilizado, es claro que el TAR es ventajoso comparado con la falta de tratamiento. Varios estudios demostraron un mayor riesgo de aparición de episodios de ECV en las personas que interrumpen el TAR (120) y en las personas con una carga viral detectable (96). Se ha propuesto que el aumento del riesgo atribuible en las personas con infección por el VIH se debe a la mayor activación inmunitaria e inflamación crónica, que siguen siendo anormalmente altas incluso después de haber alcanzado la supresión viral (121, 122); ambos factores se asocian con aterosclerosis presintomática y sintomática. Por consiguiente, se ha demostrado que el efecto benéfico general del TAR sobre la morbilidad y la mortalidad causadas por el VIH contrarresta los posibles riesgos de sufrir ECV.

Varias directrices clínicas recomiendan que se haga el tamizaje de las ECV en las personas con infección por el VIH y se han utilizado diversos instrumentos de medición del riesgo con el fin de calcular la probabilidad de sufrir alguna ECV (123–127). Algunos estudios demostraron que incorporar el tamizaje sistemático de las ECV en la atención de las personas con infección por el VIH podría mejorar los resultados en materia de salud y sería costo-efectivo (128–130). Una revisión sistemática de la utilización de instrumentos validados, con el objeto de reconocer a las personas con el mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares en el marco de la prevención primaria, indica que existe la posibilidad de que disminuya la mortalidad por ECV y la incidencia de episodios cardiovasculares; este resultado fue especialmente evidente en los estudios con intervenciones de gran intensidad (131). Sin embargo, pese al acuerdo general respecto a que los instrumentos actuales de tamizaje de las ECV destinados a toda la población ofrecen un poder discriminatorio moderado para reconocer a las personas con infección por el VIH con riesgo alto de padecer episodios de ECV o que reúnen las condiciones para participar en las intervenciones terapéuticas, estos recursos suelen subestimar el riesgo en las personas que tienen VIH y es necesario ajustarlos o validarlos en estos grupos poblacionales (132–139). El grupo del estudio sobre la obtención de datos de los eventos adversos de los ARV (D:A:D, por su nombre en inglés) describió un algoritmo del riesgo de sufrir ECV que incorpora algunos factores específicos de la infección por el VIH como las cifras de linfocitos CD4 y la utilización de ARV, y se ha notificado su mayor exactitud al predecir los episodios graves de ECV (140–142). Este es un paso importante en el perfeccionamiento de la predicción de riesgos de sufrir ECV en las personas, pero aún presenta ciertas limitaciones puesto que los grupos del estudio, que provienen todos de entornos con ingresos altos, presentan perfiles de riesgo genéticos y conductuales de sufrir ECV que difieren de la mayoría de las personas con infección por el VIH en el mundo. Además, como ocurre en los estudios que notifican pronósticos de riesgo menos directos, el instrumento del D:A:D también puede sobreestimar o subestimar de manera considerable el riesgo de sufrir ECV (135–137).

Consideraciones relacionadas con la implementación

La OMS no había formulado ninguna recomendación específica sobre la conducta frente a las ECV en las personas con infección por el VIH en las directrices anteriores. Sin embargo, en el 2010 la OMS definió un conjunto de intervenciones esenciales contra las ENT (PEN de la OMS), además de recomendaciones sobre el tamizaje y el tratamiento de las ENT en la población general. El PEN de la OMS (143) ofrece varias ventajas programáticas en el contexto de los entornos con recursos limitados, pues integra otras ENT importantes además de la ECV, se puede aplicar al nivel de la atención primaria, lo pueden ejecutar categorías de personal diferentes de los médicos, consiste en un conjunto mínimo de medidas y ofrece buena capacidad de discriminación para reconocer a las personas con alto riesgo de sufrir ECV. Sin embargo, la revisión sistemática no encontró estudios que evaluaran el impacto o la aplicación de las intervenciones del PEN de la OMS en las personas con infección por el VIH con resultados de interés para los países de ingresos bajos y medianos. Se encontraron estudios que examinaban las intervenciones fundadas en el PEN de la OMS en la población general de países de ingresos bajos y medianos e indicaban que el protocolo y la evaluación universal de riesgos del PEN son costo-efectivos (144–146). Además, una evaluación de resultados a corto plazo del PEN en distritos piloto comunicó una reducción significativa del riesgo de sufrir ECV y un modo de vida saludable en la población destinataria (139).

Se han informado disparidades de la atención de las ECV en las personas con infección por el VIH. En dos estudios, la probabilidad de recibir ácido acetilsalicílico para prevenir las ECV fue significativamente menor en las personas con infección por el VIH que en las personas sin esta infección (147, 148). Otros datos sobre el tratamiento médico y los desenlaces después de un infarto agudo de miocardio indicaron que en las personas con infección por el VIH se practicaban menos procedimientos cardiovasculares o terapéuticos que en las personas sin la infección y que la diferencia alcanzaba significación estadística (149). Se espera que la evaluación periódica y la gestión del riesgo de sufrir ECV en las personas con infección por el VIH de lugar a una mejor atención y más equitativa.

Un obstáculo importante que persiste al acceso equitativo a la prevención y la atención de las ECV de las personas con infección por el VIH es la falta de datos de buena calidad que evalúen los tratamientos confirmados de las ECV en esta población. Por ejemplo, los ensayos prospectivos sobre la utilización de las estatinas en las personas con infección por el VIH han sido en general pequeños y no han analizado criterios de valoración clínicos objetivos (150).

Las campañas integradas contra enfermedades múltiples realizadas en Lesotho y Uganda (consorcio de SEARCH), que incluyeron el tamizaje de ECV y las pruebas de detección del VIH, pusieron de manifiesto la viabilidad del tamizaje integrado de las enfermedades transmisibles y las ENT en los programas comunitarios contra el VIH (151, 152). Se ha demostrado que un mejor diagnóstico con una mayor vinculación a la atención de las ECV también aumenta la vinculación a los servicios de atención de la infección por el VIH y el TAR (153). Desde el 2012 se han introducido servicios integrados piloto de atención de las ECV y el VIH en Kenya, Nigeria y Zambia que han mostrado su viabilidad y aceptabilidad, aprovechando el marco de un modelo de atención crónica de la infección por el VIH con el fin de integrar los servicios de ECV (154).

Lagunas en la investigación

Se necesita más investigación que explique la compleja fisiopatología de la aterogénesis en las personas con infección por el VIH, con el fin de aclarar las relaciones entre los factores de riesgo tradicionales de contraer ECV y los factores que se asocian con el VIH y que examine de qué manera el TAR modifica estas interacciones. Se precisan además estudios sobre la repercusión del TAR temprano sobre la aparición de las ECV, sobre todo en los adolescentes y niños con infección

por el VIH. Sería de gran utilidad la realización de estudios clínicos que evalúen los métodos de predicción del riesgo y las estrategias de reducción de riesgos en el caso de las ECV, que se puedan aplicar a las personas con infección por el VIH. Es necesario validar los protocolos simplificados de tamizaje y los algoritmos de evaluación del riesgo de las ECV, que incluyan factores de riesgo específicos de la infección por el VIH, a fin de mejorar la exactitud. También es importante la administración simultánea de tratamientos contra las ECV como las estatinas, el ácido acetilsalicílico, los antihipertensivos y la metformina, y la medición de su repercusión sobre la mortalidad causada por el VIH. Asimismo, se precisan evaluaciones de la fisiopatología singular, los factores de riesgo conexos y el control óptimo de las complicaciones ulteriores de las ECV asociadas con el VIH como la insuficiencia cardíaca y la arritmia maligna. Estos estudios se deben llevar a cabo en países con ingresos altos y también en países con recursos limitados.

5.3.2 Evaluación y tratamiento de la depresión en las personas con infección por el VIH

NUEVA

Recomendación

La evaluación y el tratamiento de la depresión se deben incluir en el conjunto de servicios de atención de la infección por el VIH dirigido a todas las personas con infección por el VIH (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

Las personas con infección por el VIH corren un riesgo alto de tener enfermedades mentales, neurológicas y trastornos causados por el consumo de sustancias psicoactivas (155). Las revisiones sistemáticas realizadas en países de ingresos bajos y altos han puesto en evidencia que la depresión es uno de los trastornos de salud mental concomitantes más frecuentes en las personas con infección por el VIH (156, 157). Una revisión sistemática realizada en el 2015 notificó tasas de prevalencia de depresión de hasta 80% en esta población, pero con amplia variación en los diferentes estudios, que se atribuye al tamizaje y los criterios diagnósticos utilizados (158). Se ha señalado que los síntomas depresivos son frecuentes en muchos estudios en África subsahariana, donde la carga de infección por el VIH también es alta (159, 160).

La probabilidad de lograr una adhesión terapéutica óptima es menor en las personas con infección por el VIH que sufren depresión. Si bien los entornos de atención crónica de la infección por el VIH ofrecen la oportunidad de detectar y tratar la depresión en estas personas, a menudo los profesionales de salud la pasan por alto y no la reconocen. El tratamiento de los trastornos de la salud mental o la falta de tratamiento puede tener efectos en la salud general, la adhesión al TAR y la retención en la atención, que llevan a desconocer los eventuales efectos secundarios y las interacciones farmacológicas (160–164).

El Programa Mundial de Acción en Salud Mental de la OMS (mhGAP), publicado por primera vez en el 2008 y actualizado en el 2015, aporta directrices integrales basadas en la evidencia sobre el diagnóstico y el tratamiento de una diversidad de afecciones mentales, neurológicas y trastornos debidos al consumo de sustancias psicoactivas, que incluyen los trastornos del desarrollo y del comportamiento en los niños y adolescentes. El programa se centra en nueve trastornos de salud mental prioritarios, entre ellos el diagnóstico y el tratamiento de la depresión (165). La aplicación del mhGAP en el marco de la atención primaria mejoraría la detección y el tratamiento de la depresión en los adultos en comparación con los enfoques asistenciales de referencia (166).

Una revisión sistemática realizada con el objeto de sustentar la actualización de las directrices en el 2015 (167) buscó determinar si el tamizaje sistemático y el tratamiento de la depresión (específicamente con los criterios del mhGAP) mejora la adhesión al TAR y los desenlaces del tratamiento en las personas con infección por el VIH. No se encontró ningún estudio que citara de manera explícita el mhGAP en esta población específica.

La evidencia indirecta de una revisión sistemática de la exactitud al utilizar los instrumentos de tamizaje destinados a detectar la depresión en las personas con infección por el VIH en todos los entornos encontró 18 estudios que aplicaban 25 instrumentos diferentes y los comparaban con los criterios diagnósticos de referencia de la depresión (168). Los estudios incluían un total de 5209 participantes exclusivos y la prevalencia de depresión diagnosticada según los criterios exhibió una amplia variación según la región y la población. Se examinaron múltiples índices y normas de criterios, y la revisión evaluó el área bajo la curva de eficacia diagnóstica de cada prueba (AUC) como un indicador descriptivo de exactitud (AUC superior a 0,9 se consideraba sumamente exacto; de 0,7 a 0,9 moderadamente exacto; y de 0,51 a 0,69 de baja exactitud) (168). Aunque varios instrumentos mostraron un rendimiento diagnóstico muy bueno o incluso excelente para la depresión en personas con infección por el VIH, la calidad general de la evidencia es muy baja. El grupo de formulación de las directrices propuso una recomendación condicional, citando la aceptabilidad y la viabilidad referida por los usuarios y la ausencia de efectos nocivos.

Aunque la depresión es más frecuente en las personas con infección por el VIH en comparación con la población general, la evidencia es menos contundente y limitada en favor de que el tratamiento de la depresión mejore los desenlaces terapéuticos de la infección por el VIH. Sin embargo, el tratamiento de la depresión mejora la salud mental y el bienestar general de las personas que tienen esta infección.

Los pocos datos sobre modelos de prestación de servicios relacionados con el VIH y la salud mental indican que la integración respalda la eficiencia y no aumenta los costos de la atención. Algunos estudios descriptivos de Sudáfrica y África subsahariana señalan que la integración de la atención de salud mental en los sistemas de salud existentes es una estrategia tanto efectiva como costo-efectiva para ampliar el acceso a los servicios de salud mental a las personas con infección por el VIH, en los entornos con recursos limitados (169). Existe además un estudio en curso de realización sobre la costo-efectividad del tamizaje y el tratamiento de la depresión en las personas con infección por el VIH en África subsahariana (170). Sin embargo, se precisa mayor evidencia sobre los modelos eficaces de integración de los servicios de salud mental y de atención de la infección por el VIH en diversos entornos (171).

Una encuesta a gestores de los programas nacionales contra la infección por el VIH (172) mostró que 38% de quienes respondieron refería que el examen de salud mental se realizaba en algunos entornos de atención de la infección por el VIH y los pacientes se derivaban para tratamiento cuando estaba indicado. Cuarenta y tres por ciento no contaba con el tamizaje y el tratamiento de los trastornos de salud mental para las personas con infección por el VIH. Ninguno de los países notificó la aplicación en todo el ámbito nacional de servicios de salud mental de detección y tratamiento en todos los entornos de atención relacionados con el VIH. Las tres principales dificultades señaladas por los gestores de programas con respecto a la integración de los servicios de salud mental en los entornos de atención de la infección por el VIH estriban en la escasez de recursos humanos, aptitudes y capacidad de los profesionales de salud, y la falta de financiamiento. La OMS calcula que hasta un 85% de las personas que presentan trastornos mentales graves y un 56% de las personas con depresión en los países de ingresos bajos y medianos no tienen acceso al tratamiento (173).

Consideraciones relacionadas con la implementación

Hacer el tamizaje de la depresión puede fortalecer la adhesión al tratamiento con ARV, reforzar la retención en la atención y aumentar la supresión de la carga viral y mejorar la calidad de vida. Cuando se aplica el tamizaje, la depresión se debe tratar de conformidad con las normas nacionales o el mhGAP. La integración o la vinculación a los servicios de salud mental se debe llevar a cabo en los entornos donde se cuenta con la infraestructura de atención de salud y recursos humanos capacitados. La instauración del tratamiento de la depresión para las personas con infección por el VIH puede exigir la delegación de funciones, la formación del personal de salud, la adaptación de los instrumentos de tamizaje al contexto nacional y su simplificación a fin de facilitar su utilización por los prestadores de atención primaria no especializados.

Lagunas en la investigación

Existen diversas carencias en la investigación relacionada con el tamizaje y el tratamiento de los trastornos de salud mental y la depresión en las personas con infección por el VIH, a saber:

- Las estimaciones actuales de la infección por el VIH y la depresión son inexactas debido a una amplia variabilidad en los informes.
- Es probable que el conjunto de medidas de atención de los trastornos mentales sea más efectivo en las personas con infección por el VIH de los países de ingresos bajos y medianos.
- Es necesario estudiar la repercusión a largo plazo de las intervenciones en materia de depresión con respecto a los resultados de la infección por el VIH.
- Es preciso determinar los momentos óptimos para ejecutar las intervenciones de salud mental.

5.3.3 Consumo de drogas y trastornos por consumo de drogas

Las personas con infección por el VIH que consumen drogas pueden presentar una diversidad de trastornos relacionados con el consumo como la drogodependencia, la intoxicación, el síndrome de abstinencia y la sobredosis. El consumo de drogas inyectables se asocia con una variedad de enfermedades e infecciones como las hepatitis virales, la tuberculosis, la septicemia y la endocarditis bacteriana, además de la infección por el VIH.

La OMS, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA) recomiendan un conjunto integral de nueve intervenciones para la prevención, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH en las personas que consumen drogas por vía parenteral; los programas consisten en la distribución de agujas y jeringuillas, el tratamiento de sustitución con opioides, el asesoramiento y las pruebas de detección del VIH, el TAR, la prevención y el tratamiento de las ITS, los programas de distribución de preservativos, la comunicación orientada a la modificación de los comportamientos, la prevención y el tratamiento de las hepatitis virales, y la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis.

Recursos complementarios

- WHO, UNODC, UNAIDS. Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users—Revisión del 2012. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/en/index.html).
- Community management of opioid overdose. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/management_opioid_overdose/en).

- Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43948/1/9789241547543_eng.pdf).
- Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/index.html>).
- Policy guidelines for integrating collaborative TB and HIV activities within the comprehensive package of harm reduction for people who inject drugs. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (en imprenta).

5.3.4 Atención y apoyo nutricionales

Nutrición en adultos y adolescentes con infección por el VIH

Una ingesta calórica escasa aunada al aumento de las demandas energéticas debido a la infección por el VIH (174–176) y las infecciones asociadas puede causar pérdida de peso y consunción en las personas con infección por el VIH. Además, la alteración del metabolismo, la pérdida del apetito y la mayor incidencia de la diarrea pueden disminuir la ingesta y la absorción de nutrientes, y causar pérdidas de los mismos. Todos estos efectos se pueden agravar en los entornos de ingresos bajos e inseguridad alimentaria. La masa corporal baja en los adultos (índice de masa corporal inferior a 18,5 kg/m²) y la pérdida de peso y la consunción en los niños son factores de riesgo independientes de progresión de la infección por el VIH y de mortalidad (177, 178). La evaluación nutricional (antropometría, evaluación clínica y de la alimentación), el asesoramiento y el apoyo deben formar parte de la atención de las personas con infección por el VIH y han de practicarse en el momento de inscribir al paciente en la atención y vigilarse durante el proceso continuo de la atención de la infección por el VIH. Los pacientes con infección por el VIH malnutridos, sobre todo en los entornos con inseguridad alimentaria, necesitan recibir complementos alimentarios además del TAR para recuperar su estado nutricional. Toda pérdida de peso o incapacidad de recuperar o mantener un peso saludable en cualquier estadio de la infección por el VIH o durante el TAR exige nuevas evaluaciones y la adopción de medidas pertinentes.

La OMS está revisando las recomendaciones sobre la atención y el apoyo nutricionales de los adolescentes y los adultos con infección por el VIH, incluidas las embarazadas y las mujeres lactantes.

Nutrición de los niños con infección por el VIH

La evaluación nutricional es esencial para reconocer precozmente la desnutrición y el retraso del crecimiento. En los lactantes y los niños se debe realizar una evaluación nutricional inicial (del estado de nutrición, la alimentación y los síntomas), medir el peso y la talla en cada consulta, y seguir la evolución de ambos con referencia a las curvas de crecimiento nacionales o de la OMS. También se debe integrar el seguimiento del crecimiento en la evaluación de la respuesta al TAR (179). Cuando se detecta un crecimiento deficiente, es necesario llevar a cabo más evaluaciones a fin de determinar la causa y planificar la respuesta apropiada. Las directrices del 2009 sobre un método integrado de la atención nutricional de los niños con infección por el VIH ofrecen información sobre las intervenciones nutricionales.

Recursos complementarios

- Nutrition assessment, education, counselling and support for adolescents and adults living with HIV: A programming guide. Food and nutrition in the context of HIV and TB. Ginebra: Programa

Mundial de Alimentos, PEPFAR, USAID, ONUSIDA; 2014 (<http://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/wfp271543.pdf>).

- Guidelines on HIV and infant feeding 2010: principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599535_eng.pdf).
- Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years): handbook. Preliminary version for country introduction. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597524_eng_Handbook.pdf).
- WHO, FAO. Nutritional care and support for people living with HIV/AIDS: a training course. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009 www.who.int/nutrition/publications/hiv aids/9789241591898/en/index.html).

5.3.5 Cuidados paliativos: tratamiento sintomático y cuidados terminales

Las personas con infección por el VIH pueden padecer diversos tipos de dolor y otras molestias en todos los estadios de la infección por el VIH y cuando reciben tratamiento. Los prestadores de atención de salud deben determinar y tratar la causa subyacente cuando sea posible, al mismo tiempo que alivian el dolor. Además, es importante tratar eficazmente los efectos secundarios del TAR para favorecer adhesión terapéutica. En la actualidad, la OMS está en proceso de formular directrices sobre los cuidados paliativos.

Recursos complementarios

- IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (www.who.int/hiv/pub/imai2011/en).

5.3.6 Atención general de las personas con infección por el VIH

Los países deberían establecer, además del TAR, un conjunto de intervenciones de atención general dirigido a las personas con infección por el VIH con el objeto de reducir la transmisión del virus, prevenir enfermedades y mejorar su calidad de vida. La atención general incluye las medidas básicas de prevención de la infección por el VIH, de promoción de la salud de las personas con la infección y de tamizaje, profilaxis y tratamiento de las coinfecciones y las comorbilidades. La OMS ha elaborado orientaciones resumidas sobre las intervenciones de atención general y prevención (180–182) y recomienda un conjunto de 13 intervenciones preventivas dirigidas a los adultos y adolescentes con infección por el VIH que viven en entornos con escasos recursos (1). Las intervenciones son las siguientes: 1) asesoramiento y apoyo psicosociales; 2) revelación de los resultados e información a la pareja; 3) profilaxis con CTX; 4) asesoramiento, tamizaje y tratamiento preventivo de la tuberculosis; 5) prevención de las micosis frecuentes; 6) tratamiento de las ITS y apoyo en relación con las necesidades en salud reproductiva, incluida la prevención y la detección sistemática del cáncer cervicouterino; 7) prevención de la malaria (CTX, utilización de mosquiteros y en especial prevención de la malaria en embarazadas); 8) utilización de vacunas a fin de prevenir la enfermedad neumocócica, la gripe, la hepatitis B y la fiebre amarilla; 9) provisión de una nutrición adecuada; 10) servicios de planificación familiar; 11) prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH; 12) programas de distribución de agujas y jeringuillas a los consumidores de drogas inyectables; y 13) programas de agua, saneamiento e higiene.

Un módulo de atención general variará en función del tipo de epidemia, los grupos poblacionales afectados, y la prevalencia de coinfecciones y otras enfermedades y trastornos de salud concomitantes. En el cuadro 5.2 se presenta una sinopsis de los elementos de un conjunto de servicios de atención general dirigido a las personas con infección por el VIH. En la era del tratamiento universal para todas las personas con infección por el VIH, el lapso entre el diagnóstico de la infección por el VIH, la inscripción en la atención y el inicio del TAR se debe abordar en una consulta o de manera acelerada, con el propósito de aminorar las pérdidas durante el seguimiento y dispensar cuanto antes el TAR que salva vidas. La OMS ya no recomienda la necesidad de planear consultas de preparación antes de comenzar el TAR; muchos de los aspectos de la atención que se describen en el cuadro 5.2 se pueden llevar a cabo una vez que se ha comenzado el TAR.

Cuadro 5.2. Sinopsis de los elementos básicos de la atención general a lo largo de del proceso continuo de atención de las personas con infección por el VIH

| Servicio | En el momento del diagnóstico | En el momento de la inscripción en la atención | Al inicio del TAR | En situación clínica estable con el TAR | Al fracasar el tratamiento y cambiar de esquema de TAR |
|---|-------------------------------|--|-------------------|---|--|
| Atención general | | | | | |
| Estadificación clínica de la OMS | | | | | |
| Afecciones anteriores y actuales relacionadas con el VIH | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Preparación de las personas para el TAR | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Preparación, evaluación y apoyo a la adhesión terapéutica | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Medicación actual | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Embarazo | | | | | |
| Planificación familiar y anticoncepción | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Apoyo a la revelación del estado frente al VIH y la notificación a la pareja | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Asesoramiento para la reducción de riesgos y estrategias combinadas de prevención de la infección por el VIH | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Evaluación, prevención y tratamiento de las enfermedades no transmisibles | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Tamizaje y tratamiento de los problemas de salud mental y el consumo de drogas | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Asesoramiento y apoyo psicosociales | | | | | |

Cuadro 5.2. (Continuación)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tratamiento del dolor y otros síntomas | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Evaluación y asesoramiento nutricionales | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Evaluación de la nutrición, el crecimiento y el desarrollo en los niños y los adolescentes Alimentación en los lactantes y los niños | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Tratamiento preventivo con cotrimoxazol | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Búsqueda intensificada de casos de tuberculosis | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Tratamiento preventivo con isoniazida | | ✓ | ✓ | | |
| Tamizaje de la infección criptocócica y profilaxis antimicótica | | ✓ | ✓ | | |
| Tamizaje de la hepatitis B y C | | | | | |
| Prevención de la malaria (mosquiteros tratados con insecticida y profilaxis) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Tamizaje de las infecciones de transmisión sexual | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Prevención y tamizaje del cáncer cervicouterino | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Evaluación de las enfermedades prevenibles mediante vacunación | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Referencias

1. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctxguidelines.pdf>, consultado el 16 de octubre del 2015).
2. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en/, consultado el 16 de octubre del 2015).
3. Alemu AW, Sebastián MS. Determinants of survival in adult HIV patients on antiretroviral therapy in Oromiyaa, Ethiopia. *Glob Health Action*. 2010;3. doi: 10.3402/gha.v3i0.5398.
4. Amuron B, Levin J, Birunghi J, Namara G, Coutinho A, Grosskurth H et al. Mortality in an antiretroviral therapy programme in Jinja, south-east Uganda: a prospective cohort study. *AIDS Res Ther*. 2011;8:39.
5. Auld AF, Mbofana F, Shiraishi RW, Sanchez M, Alfredo C, Nelson LJ et al. Four-year treatment outcomes of adult patients enrolled in Mozambique's rapidly expanding antiretroviral therapy program. *PLoS One*. 2011;6:e18453.
6. Hoffmann CJ, Fielding KL, Charalambous S, Innes C, Chaisson RE, Grant AD et al. Reducing mortality with co-trimoxazole preventive therapy at initiation of antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*. 2010;24:1709–16.
7. Lim PL, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N et al. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: results from the Treat Asia HIV observational database. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:1.
8. Lowrance D, Makombe S, Harries A, Yu J, Aberle-Grasse J, Eiger O et al. Lower early mortality rates among patients receiving antiretroviral treatment at clinics offering co-trimoxazole prophylaxis in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:56–61.
9. Madec Y, Laureillard D, Pinoges L, Fernandez M, Prak N, Ngeth C et al. Response to highly active antiretroviral therapy among severely immuno-compromised HIV-infected patients in Cambodia. *AIDS*. 2007;21:351–9.
10. van Oosterhout JJ, Ndekha M, Moore E, Kumwenda JJ, Zijlstra EE, Manary M. The benefit of supplementary feeding for wasted Malawian adults initiating ART. *AIDS Care*. 2010;22:737–42.
11. Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet*. 2010;375:1278–86.
12. Suthar AB, Vitoria MA, Nagata JM, Anglaret X, Mbori-Ngacha D, Sued O et al. Co-trimoxazole prophylaxis in adults, including pregnant women, with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015; 2(4):e137–e150.
13. Walker AS, Mulenga V, Ford D, Kabamba D, Sinyinza F, Kankasa C and the CHAP Team. The impact of daily co-trimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy on mortality and hospital admissions in HIV-infected Zambian children. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1361–7.

14. Mulenga V, Ford D, Walker AS, Mwenya D, Mwansa J, Sinyinza F and the CHAP Trial Team. Effect of co-trimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS*. 2007;21:77–84.
15. Campbell JD, Moore D, Degerman R, Kaharuzi F, Were W, Muramuzi E et al. HIV-infected Ugandan adults taking antiretroviral therapy with CD4 counts >200 cells/ μ L who discontinue co-trimoxazole prophylaxis have increased risk of malaria and diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1204–11.
16. Polyak CS, Yuhas K, Singa B, Khaemba M, Watson J, Richardson B et al. CTX prophylaxis discontinuation among ART treated adults: a randomized non-inferiority trial. En: Twenty-first Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, EE.UU., del 3 al 6 de marzo del 2014 [Resumen 98]; (<http://croiconference.org/sites/default/files/abstracts/98.pdf>, consultado el 11 de noviembre del 2015).
17. Bwakura-Dangarembizi M, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Nahirya-Ntege P, Keishanyu R, Nathoo K, and the Antiretroviral Research for Watoto (ARROW) Trial Team. A randomized trial of stopping or continuing co-trimoxazole in HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2014; 370:41–53.
18. Chaiwarith R, Praparattanapan J, Nuntachit N, Kotarathitithum W, Supparatpinyo K. Discontinuation of primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients who had CD4+ cell count <200 cells/mm³ but undetectable plasma HIV-1 RNA: an open-label randomized controlled trial. *AIDS Patient Care STDs*. 2013;27:71–6.
19. Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardi E, Morlat P et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ L? *Clin Infect Dis*. 2010;51:611–19.
20. Ford N, Shubber Z, Jao J, Abrams EJ, Frigati L, Mofenson L. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(5):512–21.
21. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015;2(10):e38–44.
22. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015;29(15):1987–2002. doi: 10.1097/QAD.0000000000000802.
23. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682–90.
24. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Kouame JM et al. Early ART and IPT in HIV-infected African adults with high CD4 count (Temprano Trial). En: Twenty-second Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 23 y 24 de febrero del 2015 [Resumen 115LB] (<http://www.croiconference.org/sessions/early-art-and-ipt-hiv-infected-african-adults-high-cd4-count-temprano-trial>, consultado el 11 de noviembre del 2015).
25. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: Policy Guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf, consultado el 8 December 2015).

26. Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes: recomendaciones para entornos con alta prevalencia del VIH y recursos limitados. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69488/1/WHO_HTM_TB_2007.379_spa.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 31 de octubre del 2015).
27. NCT01380080. REMEMBER: Reducing Early Mortality & Morbidity by Empiric Tuberculosis (TB) Treatment. AIDS Clinical Trials Group 2015 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01380080>, consultado el 19 de octubre del 2015).
28. NCT01417988. Prevention of early mortality by presumptive tuberculosis (TB) treatment (PrOMPT). Bethesda, MD, EE.UU: US National Institutes of Health; 2014 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01417988?term%BCNCT01417988&rank%BC1Rangaka%20MX,%20Wilkinson%20RJ,%20Bouille%20A,%20Glyn>, consultado el 16 de octubre del 2015).
29. NCT02057796. Systematic Empirical vs. Test-guided Anti-TB Treatment Impact in Severely Immunosuppressed HIV-infected Adults Initiating ART With CD4 Cell Counts <math><100/mm^3</math> (STATIS) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057796>, consultado el 16 de octubre del 2015).
30. Naing C, Mak JW, Maung M, Wong F, Kassim AI. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis, *Lung*. 2013;191:27-34.
31. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 <http://www.who.int/tb/publications/tb-diagnosisivrecommendations/en>, consultado el 19 de mayo del 2016).
32. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children—Actualización de políticas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2013 <http://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en>.
33. Xpert MTB/RIF Implementation Manual – Technical and operational “how-to”: practical considerations, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, , 2014 http://www.who.int/tb/publications/xpert_implem_manual/en/.
34. Post FA, Grint D, Werlinrud AM, Pantelev A, Riekstina V, Malashenkov EA et al. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe. *J Infect*. 2014;68(3):259–63.
35. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One*. 2009;4(5):e5561. doi: 10.1371/journal.pone.0005561.
36. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgilign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e82235.
37. Zignol M, Falzon D, Getahun H. HIV infection and multidrug-resistant TB: 2 overlapping epidemics. En: Twentieth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, Georgia, EE.UU. del 3 al 6 de marzo del 2013.
38. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;368(9547):1575–80.

39. Shah NS, Wright A, Bai G-H, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(3):380–7. 10.3201/eid1303.061400.
40. Gandhi NE, Weissman D, Moodley P, Ramathal M, Elson I, Kreiswirth BN et al. Nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in a rural hospital in South Africa. *J Infect Dis.* 2013;207(1):9–17. doi: 10.1093/infdis/jjs631.
41. Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, Pooramiri MV, Mansoori SD, Zarifi AZ et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clin Infect Dis.* 2006;43(7):841–7.
42. Moro ML, Gori A, Errante I, Infuso A, Franzetti F, Sodano L et al. An outbreak of multi-resistant tuberculosis involving HIV-infected patients of two hospitals in Milan, Italy. Italian multi-drug resistant tuberculosis outbreak study group. *AIDS.* 1998;12(9):1095–102.
43. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/, consultado el 16 de octubre del 2015).
44. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 2009;23(4):525–30.
45. Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis.* 2010;10:67.
46. Loyse A, Thangaraj H, Easterbrook P, Ford N, Roy M, Chiller T et al. Cryptococcal meningitis: improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(7):629–37.
47. Louie JK, Chi NH, Thao le TT, Quang VM, Campbell J, Chau NV et al. Opportunistic infections in hospitalized HIV-infected adults in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS.* 2004;15:758–61.
48. Kong BN, Harwell JI, Suos P, Lynen L, Mohiuddin S, Reinert S et al. Opportunistic infections and HIV clinical disease stage among patients presenting for care in Phnom Penh, Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007;38:62–8.
49. Lessells RJ, Mutevedzi PC, Heller T, Newell ML. Poor long-term outcomes for cryptococcal meningitis in rural South Africa. *S Afr Med J.* 2011;101(4):251–2.
50. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis.* 2007;45:76–80.
51. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2008;46(11):1694–701.
52. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with cryptococcosis according to immune status. *PLoS One.* 2013;8(3):e60431.
53. Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (available at www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en, consultado el 16 de octubre del 2015).

54. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman A, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333–42.
55. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*. 2008;372:1733–45.
56. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(100003):1546–55.
57. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):402–9.
58. Colin JF, Cazals-Hatem D, Liorot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29(4):1306–10.
59. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593–601.
60. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(3):211–17.
61. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*. 2013;27(6):919–27.
62. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1454–8.
63. Guidelines for the prevention, care and treatment of people with chronic hepatitis B infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines-policy/en/>, consultado el 16 de octubre del 2015).
64. deVries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1934–41.
65. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2014. (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en>, consultado el 9 de diciembre del 2015).
66. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology*. 2010;52(3):1143–55.
67. Wasserheit JN. Epidemiological synergy: interrelationships between human immunodeficiency virus infections and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*. 1992;19:61–77.
68. Cohen MS, Hoffman I. Sexually transmitted diseases enhance transmission of HIV: no longer a hypothesis. *Lancet*. 1998;351:5–7.

69. Auvert B, Buvé A, Ferry B, Carael M, Morison L, Lagarde E et al. Ecological and individual level analysis of risk factors for HIV infection in four urban populations in sub-Saharan Africa with different levels of HIV infection. *AIDS*. 2001;15(Suppl. 4):S15–S30.
70. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 2006;20(1):73–83.
71. Sewadda D, Gray RH, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Chez MZ, Quinn TC et al. Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case–control study in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*. 2003;188(10):1492–7.
72. McClelland RS, Wang CC, Overbaugh J, Richardson BA, Corey L, Ashley RL et al. Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1. *AIDS*. 2002;16(18):2425–30.
73. Schacker T, Zeh J, Hu HL, Hill E, Corey L. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men. *J Infect Dis*. 1998;178(6):1616–22.
74. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect*. 2011;87(3):183–90.
75. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1500–10.
76. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev*. 200;17(6):545–54.
77. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*. 2000;283(8):1031–7.
78. Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/es/, consultado el 16 de octubre del 2015).
79. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2015 (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf, consultado el 16 de octubre del 2015).
80. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. 2015 (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/5/pediatric-oi-prevention-and-treatment-guidelines/0>, consultado el 16 de octubre del 2015).

81. Geretti AM, on behalf of the BHIVA Immunization Writing Committee. BHIVA guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Med.* 2008;9:795–848 (<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Immunisation/Immunization2008.pdf>, consultado el 16 de octubre del 2015).
82. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, Glock JA, Jayaweera D, Miller N et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS.* 2002;16:537–42.
83. Lee PD, Kieffer TL, Siciliano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *Antimicrob Chemother.* 2006;57:803–5.
84. Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Ginebra: OMS; 2009 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241500234/en/>, consultado el 31 de octubre del 2015).
85. Manual on Paediatric HIV Care and Treatment for District Hospitals: Addendum to the Pocket Book of Hospital Care of Children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011. Capítulo 7 Routine care for HIV-exposed and infected infants and children. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304139/>, consultado el 16 de octubre del 2015).
86. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014;384(9939):241–8.
87. Haregu TN, Oldenburg B, Sestwe G, Elliott J, Nanayakkara V. Epidemiology of comorbidity of HIV/AIDS and non-communicable diseases in developing countries: a systematic review. *Journal of Global Health Care Systems.* 2012;2(1). (<http://jghcs.info/index.php/j/article/view/142>, consultado el 11 de noviembre del 2015).
88. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest.* 2006;130(5):1326–33.
89. Peck RN, Shedafa R, Kalluvya S, Downs JA, Todd J, Suthanthiran M et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. *BMC Med.* 2014;12(1):125.
90. Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001418.
91. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS.* 2009;23(1):41–50.
92. Reiss P. HIV, co-morbidity and ageing. *J Int AIDS Soc.* 2012;15 (Suplemento 4):18073.
93. Negin J, Mills EJ, Bärnighausen T. Aging with HIV in Africa: the challenges of living longer. *AIDS.* 2012;26(1):S1–S5.
94. Nigatu T. Integration of HIV and noncommunicable diseases in health care delivery in low- and middle-income countries. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:110331. DOI: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd9.110331>

95. Rabkin M, Nishtar S. Scaling up chronic care systems: leveraging HIV programs to support noncommunicable disease services. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:S87–S90.
96. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezil CM, Kawabata H, Burtcel B et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:506–12.
97. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012;13:453–68.
98. Paisible AL, Chang CC, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(2):209–16.
99. Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(4):351–8.
100. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2506–12.
101. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS*. 2014;28(13):1911–19.
102. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614–22.
103. Patel K, Wang J, Jacobson DL, Lipshultz SE, Landy DC, Geffner ME et al. Aggregate risk of cardiovascular disease among adolescents perinatally infected with the human immunodeficiency virus. *Circulation*. 2014;129:1204–12.
104. Cerrato E, Calcagno A, D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Heart*. 2015;2:e000174.
105. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365–71.
106. Zanni, M. V. Schouten J, Grinspoon SK, Reiss P. Risk of coronary heart disease in patients with HIV infection. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:728–41.
107. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(1):126–33.
108. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Wijayakumar J et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012;308(4):379–86.
109. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One*. 2012;7(9):e44454.
110. Iloeje UH, Yuan Y, L’Italien G, Mauskopf J, Holmberg SD et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2005;6:37–44.
111. Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Goetz MB. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2003;37:959–72.

112. D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Omede P, Scluto F et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. *Eur Heart J*. 2012;33:875–80.
113. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e59551.
114. 1DAD Study Group, Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte AD et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1723–35.
115. Young J, Xiao Y, Moodie EE, Abrahamowicz M, Klein MB, Bernasconi E. Swiss HIV Cohort Study effect of cumulating exposure to abacavir on the risk of cardiovascular disease events in patients from the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(4):413–21.
116. D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622):1417–26.
117. Sabin C, Reiss P, Ryom L, de Wit S, Kirk O, Weber R et al. for the DAD study group. Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? En: Twenty-first Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, del 22 al 25 de febrero del 2014 [Resumen 747LB].
118. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS*. 2011;25(16):1993–2004.
119. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(4):441–7.
120. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283–96.
121. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365–71.
122. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(1):126–33.
123. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman A, Visseren F, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med*. 2016;17:289–97.
124. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostina RB Sr, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935–59.
125. Edward AO, Oladayo AA, Omolola AS, Adetiloye AA, Adedayo PA. Prevalence of traditional cardiovascular risk factors and evaluation of cardiovascular risk using three risk equations in Nigerians living with human immunodeficiency virus. *N Am J Med Sci*. 2013;5(12):680–8.

126. Edwards-Jackson N, Kerr S, Tieu H, Ananworanich J, Hammer S, Ruxrungtham K et al. Cardiovascular risk assessment in persons with HIV infection in the developing world: comparing three risk equations in a cohort of HIV-infected Thais. *HIV Med.* 2011;12(8):510–5.
127. Nery MW, Martelli CM, Silveira EA, Sousa CA, Falco MO, de Castro Ade C et al. Cardiovascular risk assessment: a comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *Scientific World Journal.* 2013: 2013:969281. doi: 10.1155/2013/969281.
128. Nolte JE, Neumann T, Manne JM, Lo J, Neumann A, Mostardt S et al. Cost-effectiveness analysis of coronary artery disease screening in HIV-infected patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(8):972–9.
129. Hsue PY, Squires K, Bolger AF, Capili B, Mensah GA, Temesgen Z et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation.* 2008;118:e41–e47.
130. Adeyemi A. Cardiovascular risk and risk management in HIV-infected patients. *Top HIV Med.* 2007;15(5):159–62.
131. Willis A, Davies M, Yates T, Khunti K. Primary prevention of cardiovascular disease using validated risk scores: a systematic review. *J R Soc Med.* 2012;105(8):348–56.
132. Friis-Møller, Worm SW. Can the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients be estimated from conventional risk prediction tools? *Clin Infect Dis.* 2007;45(8):1082–4.
133. Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS Patient Care STDS.* 2007;21(7):452–7.
134. Parra S, Coll B, Aragones G, Marsillach J, Beltran R, Rull A et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med.* 2010;11:225–31.
135. Pirs M, Jug B, Erzen B, Sabovic M, Karner P, Poljak M et al. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014;23(3):43–7.
136. Regan S, Meigs JB, Massaro J, D'Agostino R, Grinspoon SK, Triant VA. Evaluation of the ACC/AHA CVD risk prediction algorithm among HIV-infected patients. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, 23 y 24 de febrero del 2015 [Resumen 751].
137. Thompson-Paul A, Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Debes R. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV Outpatient Study (HOPS). En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI), Seattle, 23 y 24 de febrero del 2015 [Resumen 747].
138. Markowicz S, Delforge M, Necsoi C, De Wit S. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case–control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19515.
139. Begovac J, Dragovic G, Viskovic K, Kusic J, Perovic Mihanovic M, Lukas D et al. Comparison of four international cardiovascular disease prediction models and the prevalence of eligibility for lipid lowering therapy in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Croat Med J.* 2015;56(1):14–23.
140. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:491–501.

141. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Davis F et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: the Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:214–23.
142. Serrano-Villar S, Estrada V, Gomez-Garre D, Avila M, Fuentes-Ferrer M, San RJ et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(6):739–48.
143. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en, consultado el 16 de octubre del 2015).
144. Wangchuk D, Virdi NK, Garg R, Mendis S, Nair N, Wangchuk D et al. Package of essential noncommunicable disease (PEN) interventions in primary healthcare settings of Bhutan: a performance assessment study. *WHO South-East Asia J Public Health.* 2014;3(2): 154–60.
145. Zou G, Zhang Z, Walley J, Gong W, Yu Y, Hu R et al. Use of medications and lifestyles of hypertensive patients with high risk of cardiovascular disease in rural China. *PLoS One.* 2015;10(5): e0124484.
146. Wei ZX, Zou G, Gong W, Yin J, Yu Y. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: a clustered randomized controlled trial in. *Trials.* 2013;14:354.
147. Burkholder GA, Tamhane AR, Salinas JL, Mugavero MJ, Raper JL, Westfall AO et al. Underutilization of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2012;55(11):1550–7.
148. Suchindran S, Regan S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Aspirin use for primary and secondary prevention in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected patients. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(3):ofu076. doi: 10.1093/ofid/ofu076.
149. Pearce D, Ani C, Espinosa-Silva Y, Clark R, Fatima K, Rahman M et al. Comparison of in-hospital mortality from acute myocardial infarction in HIV sero-positive versus sero-negative individuals. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1078–84.
150. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol.* 2015;115(12):1760–6.
151. MOAE0102: Tiam A Oyebanji O, Nkonyana J, Ahimbisibwe A, Putsoane M. Family health days: an innovative approach to providing integrated health services for HIV and non-communicable diseases among adults and children in hard-to-reach areas of Lesotho. *J Int AIDS Soc.* 2012;15 (Suplemento 3):18443-01. doi: 10.7448/IAS.15.5.18443.
152. Chamie G, Kwarisiima D, Clark TD, Kabami J, Jain V, Geng E et al.; and the SEARCH Collaboration. Leveraging rapid community-based HIV testing campaigns for non-communicable diseases in rural Uganda. Cameron DW, ed. *PLoS One.* 2012;7(8):e43400. doi:10.1371/journal.pone.0043400.
153. Kotwani P, Balzer L, Kwarisiima D, Clark TD, Kabami J, Byonanebye D et al. Evaluating linkage to care for hypertension after community-based screening in rural Uganda. *Trop Med Int Health.* 2014;19(4):459–68.
154. FHI360 fact sheet. Integration of HIV and noncommunicable disease care. Julio del 2014 (http://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/NCD_Factsheet_v3_WEB.pdf, consultado el 16 de octubre del 2015).

155. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:721–8.
156. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158:725–30.
157. Rabkin JG. HIV and depression: 2008 review and update. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5(4):163–71.
158. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment non-adherence: a review and meta-analysis. *JAIDS*. 2011;58(2):181–7.
159. Brandt R. The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: a systematic review. *Afr J AIDS Res*. 2009; 8(2):123–33.
160. Nakimuli-Mpungu E, Bass JK, Alexandre P, Mills EJ, Musisi S, Ram M et al. Depression, alcohol use and adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav*. 2012;16:2101–18.
161. Berg CJ, Michelson SE, Safren SA. Behavioral aspects of HIV care: adherence, depression, substance use, and HIV-transmission behaviors. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21:181–200.
162. Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The impact of DSM-IV mental disorders on adherence to combination antiretroviral therapy among adult persons living with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS Behav*. 2012;16:2119–43.
163. Cook JA, Grey D, Burke J, Gurtman AC, Richardson JL, Wilson TE et al. Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women. *Am J Public Health*. 2004;94:1133–40.
164. Sin NL, DiMatteo MR. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2014;47(3):259–69.
165. Guía de intervención mhGAP para los trastornos mentales, neurológicos y por uso de sustancias en el nivel de atención de la salud no especializada. Ginebra: OMS; 2010. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44498/1/9789243548067_spa.pdf, consultado el 16 de octubre del 2015).
166. Patel V, Weiss HA, Chowdhary N, Naik S, Pednekar S, Chatterjee S et al. Effectiveness of an intervention led by lay health counsellors for depressive and anxiety disorders in primary care in Goa, India (MANAS): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9758):2086–95.
167. Bosch-Capblanch X, Zuske M, Cobos D, Horvath H, Rutherford G. For adults and adolescents with HIV on ART, does routine screening and management of depression using mhGAP criteria improve antiretroviral treatment adherence and outcomes? A systematic review. Suplemento web B.
168. Horvath H, Taylor K, Rutherford G. Performance of screening instruments for detecting depression in people with HIV infection: Initial summary report of a systematic review. UCSF. 2015. Suplemento web B.
169. Jack H, Wagner RG, Petersen I, Thom R, Newton CR, Stein A et al. Closing the mental health treatment gap in South Africa: a review of costs and cost-effectiveness. *Glob Health Action*. 2014;7:23431.
170. Wagner GJ, Ngo V, Glick P, Obuku EA, Musisi S, Akena D. Integration of DEpression Treatment into HIV Care in Uganda (INDEPTH-Uganda): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):248.

171. Weaver MR, Conover CJ, Proescholdbell RJ, Arno PS, Ang A, Uldall KK et al. Cost-effectiveness analysis of integrated care for people with HIV, chronic mental illness and substance abuse disorders. *J Ment Health Policy Econ*. 2009;12(1):33.
172. Royal Tropical Institute KIT Health and Education National HIV Programme manager's perspectives on implementing interventions for treating and preventing HIV infection 2015. Suplemento web C C.
173. Plan de acción sobre salud mental 2013–2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97488/1/9789243506029_spa.pdf?ua=1, consultado el 16 de octubre del 2015).
174. Executive summary of a scientific review. Consultation on nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action. Durban, Suráfrica, del 10 al 13 de abril del 2005. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005 (www.who.int/nutrition/topics/Executive_Summary_Durban.pdf, consultado el 19 de octubre del 2015).
175. Nutrition counselling, care and support for HIV-infected women. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/nutri_eng.pdf, consultado el 31 de octubre del 2015).
176. Participants' Statement (Anexo). Consultation on nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action. Durban, Suráfrica, del 10 al 13 de abril del 2005. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005 (http://www.who.int/nutrition/topics/Participants_Statement_EB116.pdf?ua=1, consultado el 31 de octubre del 2015).
177. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2006;7:323–30.
178. van der Sande MA, Schim van der Loeff MF, Avelka AA, Sabally S, Togun T, Sarge-Njle R. Body mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37:1288–94.
179. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: methods and development. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006 (http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/, consultado el 31 de octubre del 2015).
180. Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008 (http://www.who.int/hiv/pub/plhiv/plhiv_treatment_care.pdf, consultado el 31 de octubre del 2015).
181. Priority interventions. HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241500234_eng.pdf, consultado el 19 de octubre del 2015).
182. IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (<http://www.who.int/hiv/pub/imai/imai2011/en>, consultado el 9 de octubre del 2015).

PRESTACIÓN DE SERVICIOS

6

| | | |
|------|--|-----|
| 6.1 | Introducción | 268 |
| 6.2 | Atención diferenciada..... | 269 |
| 6.3 | Modelos de suministro de ARV en la comunidad | 272 |
| 6.4 | Vinculación de la prueba del VIH al registro en la atención | 274 |
| 6.5 | Retención en la atención | 282 |
| 6.6 | Adhesión..... | 286 |
| 6.7 | Frecuencia en que se realizan las consultas y se recoge la medicación | 291 |
| 6.8 | Delegación de funciones y tareas compartidas | 294 |
| 6.9 | Descentralización | 299 |
| 6.10 | Integración y vinculación de los servicios | 300 |
| 6.11 | Prestación de servicios relacionados con la infección por el VIH a adolescentes | 307 |
| 6.12 | Mejora de la calidad de los servicios relacionados con la infección por el VIH..... | 313 |
| 6.13 | Gestión de los sistemas de compra y suministro de productos de salud relacionados con el VIH | 317 |
| 6.14 | Servicios de laboratorio y de diagnóstico | 329 |

6 PRESTACIÓN DE SERVICIOS

6.1 Introducción

Menos de 30% de las personas diagnosticadas con infección por el VIH en entornos con recursos limitados transita en su totalidad el proceso continuo de la atención (1, 2). En todo el mundo, menos de 50% de los adultos permanecen en la atención cuatro años después de haber iniciado el tratamiento antirretroviral (TAR) (3). El TAR de primera línea sencillo y estandarizado apoya ahora de manera directa la adhesión, la descentralización, la delegación de funciones a equipos encabezados por personal de enfermería y la dispensación comunitaria, así como una gestión más eficiente de los sistemas de compra y suministro. En el 2013, la OMS publicó por primera vez recomendaciones operativas sobre la forma de aplicar las recomendaciones clínicas en materia de utilización de fármacos antirretrovirales (ARV). Las presentes directrices amplían aún más las consideraciones relacionadas con la aplicación de las recomendaciones clínicas y formulan diez recomendaciones nuevas, tres buenas prácticas, definiciones obtenidas por unanimidad y un nuevo marco de prestación de servicios de suministro del TAR, que buscan ayudar a los países y los gestores de programas a mejorar la calidad y la eficiencia de los servicios.

En el presente capítulo se aporta orientación en tres esferas de la prestación de servicios:

1. Atención diferenciada:

- se aborda la diversidad de las necesidades de las personas en la atención; y
- enfoques de dispensación comunitaria de los ARV.

2. Recomendaciones encaminadas a fortalecer el proceso continuo de la atención y el tratamiento:

- vinculación de las pruebas de detección del VIH a la inscripción en la atención;
- retención;
- adhesión;
- frecuencia de las consultas y la recogida de la medicación;
- delegación de funciones;
- descentralización;
- integración; y
- servicios de salud adaptados a los adolescentes.

3. Consideraciones con respecto a la continuidad y la calidad de la prestación de servicios:

- prestación de servicios de buena calidad;
- garantía de una cadena de suministro estable de ARV; y
- servicios de laboratorio y de diagnóstico.

Las nuevas recomendaciones sobre la prestación de servicios formuladas en el 2015 se incluyen junto con las recomendaciones publicadas en las *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH* de la OMS del 2013. Los criterios de inclusión de

todas las revisiones sistemáticas realizadas con el objeto de sustentar el proceso decisorio incluyeron adultos, grupos de población clave, embarazadas y mujeres lactantes, niños y adolescentes. En general, se obtuvieron datos limitados para documentar las recomendaciones específicas sobre estos grupos poblacionales importantes. Sin embargo, las enseñanzas aprendidas con la aplicación de programas contribuyeron a destacar las dificultades específicas y algunas posibles soluciones que favorezcan el mejoramiento de los servicios.

Aplicabilidad de las recomendaciones sobre la prestación de servicios

A diferencia de lo que ocurre con la mayoría de las intervenciones clínicas, las intervenciones de prestación de servicios suelen depender en gran medida del contexto en cuanto a su eficacia relativa y también a su importancia relativa. En consonancia con la carga de enfermedad, gran parte de la evidencia que respalda las recomendaciones formuladas en este capítulo proviene de los estudios emprendidos en África subsahariana. No obstante, se contó también con evidencia de otras regiones para la mayoría de las intervenciones. Cuando no fue así, se indicó la necesidad de obtener evidencia de una diversidad más amplia de entornos en el apartado correspondiente y se presentó como una laguna en la investigación.

Muchas de las recomendaciones en el capítulo de prestación de servicios son condicionales y representan intervenciones que han demostrado un beneficio en algunos entornos y, en consecuencia, constituyen estrategias que los gestores de programas pueden considerar al diseñar sus propios conjuntos de servicios de atención.

6.2 Atención diferenciada

Se calcula que 95% de los servicios relacionados con la infección por el VIH se presta actualmente en los establecimientos de salud (4). En casi todos los países, la prestación de atención de la infección por el VIH en la fase inicial de ampliación rápida de la cobertura se basó en un modelo "único de aplicación universal" centrado en el consultorio, sin atención específica a las necesidades individuales (5). A medida que las directrices nacionales evolucionan hacia el inicio del TAR en todas las personas con infección por el VIH, sin tener en cuenta el estado clínico ni inmunitario (6), los programas contra el VIH deberán afrontar la gestión de un conjunto cada vez más diverso de necesidades de los pacientes. Existe ahora una cohorte cada vez más grande de pacientes que han recibido tratamiento durante varios años. Al mismo tiempo, existe la necesidad de ampliar el acceso oportuno al TAR a las personas que todavía no lo han comenzado. La aplicación de las recomendaciones formuladas en las presentes directrices significará que un mayor número de personas comenzará un tratamiento más temprano, y que los programas deben además conservar la capacidad de responder a las necesidades de los pacientes que acuden con una infección avanzada y que presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad (7).

Durante una consulta de evaluación de necesidades sobre los conjuntos de servicios de atención dirigidos a las personas con infección por el VIH, la OMS examinó la diversidad cada vez mayor de las necesidades de los pacientes y evaluó la manera en que los programas pueden tratar y atender a las personas de manera diferenciada, en el marco de una estrategia de salud pública (8). En términos generales se pueden definir cuatro grupos de pacientes con necesidades específicas. Primero, las personas que acuden cuando se encuentran bien, probablemente con cifras más altas de linfocitos CD4, pueden necesitar un apoyo complementario y dirigido a la adhesión y a la retención a fin de comprometerse con el TAR durante toda la vida. Segundo, las personas que cuando acuden en busca

de atención presentan una infección avanzada precisan un conjunto de medidas clínicas y de atención aceleradas con el fin de iniciar el TAR y evitar la muerte y reducir su mala salud. Un tercer grupo está conformado por personas que ya reciben el TAR, pero necesitan un seguimiento cuidadoso con el fin de procurarles medidas oportunas según sea necesario; estas medidas pueden consistir en atención médica, mayor apoyo a la adhesión terapéutica y cambio oportuno al TAR de segunda línea en el caso de un fracaso del tratamiento. Un último grupo de personas en situación clínica estable, que puede corresponder a la mayoría de las personas que reciben TAR, pueden disminuir sin riesgo la frecuencia de las citas al consultorio y eventualmente recibir el TAR en el ámbito comunitario. Este enfoque puede aliviar la presión en los entornos de atención de salud sobrecargados y facilitar la prestación de una mejor atención a los pacientes que presentan condiciones más complejas que requieren un rápido diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas, apoyo reforzado a la adhesión, pruebas de carga viral y eventuales cambios de esquema, pruebas de farmacoresistencia del VIH u otra atención especializada (8). El hecho de recibir la atención más cerca del hogar también puede reducir los costos directos e indirectos generados por el transporte y la larga espera en los establecimientos para los pacientes y sus familias. Estos cuatro grupos tienen necesidades diferentes, y los pacientes pueden pasar de grupo a grupo en el transcurso de su atención a lo largo de toda la vida.

Cuadro 6.1. Diversidad de las necesidades de atención de las personas con infección por el VIH

| Personas con infección por el VIH | Elementos del conjunto de medidas de atención |
|--|---|
| Personas que acuden cuando se encuentran bien. | Apoyo a la adhesión y la retención. |
| Personas con infección avanzada. | Conjunto de medidas clínicas encaminadas a disminuir la mortalidad y la morbilidad. |
| Personas en situación clínica estable. | Frecuencia reducida de citas al consultorio y modelos de suministro de TAR en la comunidad. |
| Personas en situación clínica inestable. | Apoyo a la adhesión, pruebas de carga viral, cambio a un TAR de segunda o tercera línea cuando esté indicado, vigilancia de la farmacoresistencia del VIH (FR-VIH). |

El conjunto de medidas de atención dirigido a las personas con infección por el VIH (cuadro 6.1) incluye un número mínimo de elementos que se puede ampliar en función de la epidemia, el entorno clínico y el sistema de atención de salud. Este conjunto de medidas se ve reforzado por el enfoque de la atención diferenciada, que propone la prestación de servicios en los consultorios a las personas que necesitan atención de tipo ambulatorio y contactos clínicos menos frecuentes para las personas que se encuentran en situación clínica estable. El hecho de hacer la distinción entre los servicios que necesitan las personas que se sienten mal, ya sea porque acuden tarde en busca de atención o debido a un fracaso del tratamiento, y las personas en situación clínica estable que reciben el TAR y de definir dónde y en qué forma se prestarán estos servicios es primordial con el fin de potenciar al máximo los resultados y la eficiencia del tratamiento. Varios programas nacionales contra el VIH ya han adoptado los enfoques de atención diferenciada al ampliar la cobertura del TAR.

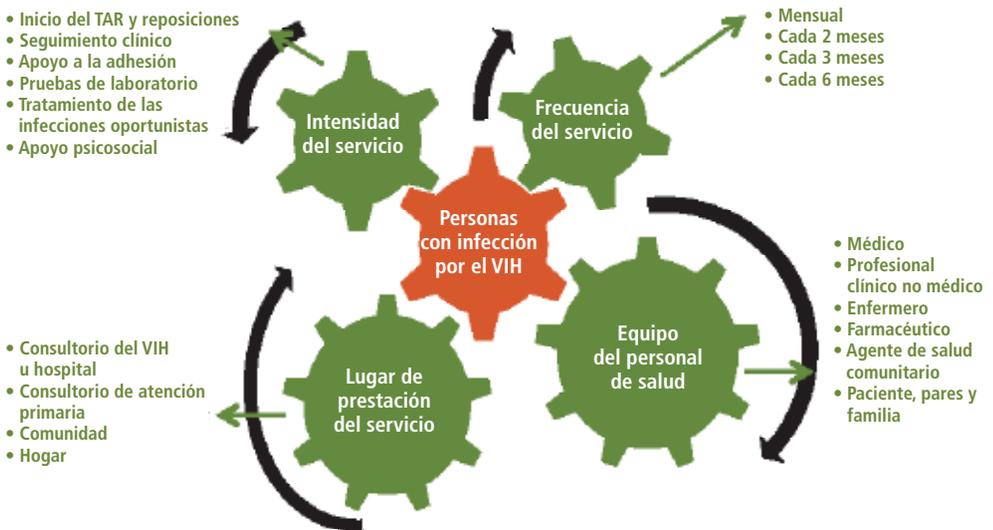
El marco de la atención diferenciada (figura 6.1) se caracteriza por cuatro componentes de la prestación: a) los tipos de servicios prestados; b) el sitio de la prestación de los servicios; c) el tipo de prestador de servicios; y d) la frecuencia de los servicios. La forma de integrar estos componentes en un marco de prestación de servicios variará en los diferentes países y poblaciones, pero la intención común debe ser mejorar la aceptabilidad y los resultados de la atención (5).

Dos grupos clave de personas requieren enfoques específicos que precisarán diferentes recursos: las personas que acuden tarde a la atención y las personas en situación clínica estable con el TAR. Con el propósito de respaldar los enfoques de atención diferenciada para estos dos grupos, mediante una encuesta de expertos con la técnica de Delfos,¹ la OMS logró la formulación unánime de las siguientes definiciones y el correspondiente modelo de atención.

Las personas con infección avanzada se definen como las que acuden por primera vez en busca de atención con cifras de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/mm³ o en estadio 3 o 4 de la enfermedad según la clasificación de la OMS. El conjunto de medidas de atención dirigido a estas personas debe incluir los siguientes elementos:

- el inicio rápido del TAR (una vez que se ha descartado el riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria [SIRI]²);
- el tamizaje sistemático del antígeno criptocócico;
- el tamizaje y el tratamiento de la tuberculosis (TB) o el tratamiento preventivo con isoniazida (TPI) según esté indicado;³
- el tamizaje de la toxoplasmosis y la profilaxis con cotrimoxazol (CTX); y
- el seguimiento intensivo.

Figura 6.1. Factores clave en los enfoques de atención diferenciada de la infección por el VIH (5)



¹ La técnica de Delfos tiene como finalidad alcanzar un consenso. Se solicitan las opiniones de los grupos con un mecanismo iterativo de preguntas. Después de cada ronda, las respuestas se resumen y se redistribuyen a fin de examinarlas en la próxima ronda. Mediante un proceso de convergencia que comporta el reconocimiento de las tendencias comunes y la inspección común de los resultados aislados, se llega a un consenso.

² Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI): SIRI consiste en un espectro de signos y síntomas clínicos que se consideran asociados con la recuperación inmunitaria generada por la respuesta al TAR. Ocurre en 10% a 30% de las personas que comienzan el TAR, en general en las primeras 4 a 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

³ Este elemento se recomienda en todas las personas con infección por el VIH, pero se debe dar prioridad a los pacientes que acuden con una infección avanzada.

Las personas en situación clínica estable se definen como las que han recibido TAR como mínimo durante un año y no presentan ninguna reacción adversa a los medicamentos que exija un seguimiento periódico, ninguna enfermedad o embarazo actuales, que no amamantan en la actualidad y comprenden bien la adhesión terapéutica de por vida y muestran éxito del tratamiento (es decir, dos mediciones de carga viral consecutivas por debajo de 1000 copias/ml). Cuando no se utiliza el seguimiento de la carga viral ni hay incremento de las cifras de linfocitos CD4 o cifras de linfocitos CD4 por encima de 200 células/mm³, se puede utilizar una medida objetiva de la adhesión terapéutica, con el fin de indicar el éxito del tratamiento. El conjunto de medidas de atención dirigido a las personas en situación clínica estable puede incluir los siguientes elementos:

- consultas menos frecuentes (cada 3 a 6 meses);
- recoger la medicación de una manera menos frecuente (cada 3 a 6 meses);
- atención comunitaria; e
- interrumpir el seguimiento de las cifras de linfocitos CD4 cuando se puede determinar la carga viral.

Aunque se recomiendan las consultas menos frecuentes en las personas con situación clínica estable, los niños en período de crecimiento rápido (de 0 a 5 años de edad) y los adolescentes se deben supervisar con mayor frecuencia con el objeto de modificar la posología en función del peso y reforzar la adhesión terapéutica.

6.3 Modelos de suministro de ARV en la comunidad

Con el propósito de dar cabida al número cada vez mayor de personas estables que reciben TAR, y mejorar la retención en la atención y los resultados en materia de salud, se han creado modelos innovadores de suministro de ARV en la comunidad. La OMS señaló su importancia cada vez mayor en el 2014 (9) y se los muestra en el cuadro 6.2. Varios organismos de ejecución —en especial Médecins Sans Frontières (MSF), junto con los ministerios de salud— han sido pioneros en la elaboración de estos modelos. Se han comunicado los resultados en cuatro países de África subsahariana y su repercusión se evaluó a partir de los datos rutinarios obtenidos en los programas (10). Los modelos de interés incluían el espaciamiento de las citas para realizar consultas clínicas y recoger la medicación en Malawi, los grupos de distribución de TAR impulsados por educadores entre pares en Sudáfrica, los puntos de distribución de TAR en la comunidad en la República Democrática del Congo y los grupos comunitarios de TAR impulsados por pacientes en Mozambique. Se observó que todas estas estrategias disminuyeron la carga impuesta a los pacientes (disminución del tiempo y los costos de desplazamiento al consultorio y reducción de la pérdida de ingresos) y al sistema de salud (menor asistencia los consultorios) y, al mismo tiempo, conservaron una retención alta en la atención (más de 90% retenidos en la atención en múltiples puntos en el tiempo). El éxito de los modelos comunitarios de suministro de TAR depende de que se cuente con recursos y apoyo suficientes y fiables, incluido el suministro flexible y fiable de medicamentos, el acceso a una atención clínica de buena calidad, un sistema fiable de supervisión que pueda seguir a los pacientes de la comunidad al consultorio y viceversa, y un equipo de trabajadores sanitarios no profesionales con respaldo nacional.

Cuadro 6.2. Resumen de las estrategias alternativas de suministro comunitario del TAR a largo plazo (10)

Impulsadas por los servicios de salud

Impulsadas por los pacientes

| Objetivo primordial | Espaciamiento de las citas y reposición acelerada de los ARV | En el momento de inscribirse en la atención | | Puntos de distribución de TAR en la comunidad | Grupos comunitarios de TAR |
|--|--|---|------------------------|---|----------------------------|
| | | Clubes en los consultorios | Clubes en la comunidad | | |
| Perspectiva de los pacientes | | | | | |
| Reduce los costos (tiempo y transporte) | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Refuerza el apoyo entre pares | No | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Mejora la participación comunitaria | No | Potencialmente | Potencialmente | Potencialmente | Sí |
| Perspectiva de los trabajadores de atención de salud | | | | | |
| Reduce el volumen de trabajo | | | | | |
| Enfermeros | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Farmacéuticos | Sí | Sí | No | Sí | Sí |
| Asesor, trabajador de atención de salud, agente de apoyo entre pares | N/A | No | No | No | No |
| Mantiene y mejora la atención de salud | | | | | |
| Retención | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Mejora el autocuidado de los pacientes | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |

6.4 Vinculación de las pruebas de detección del VIH al registro en la atención

6.4.1 Intervenciones que garantizan una vinculación oportuna

NUEVA

Recomendación

Después de comunicar el diagnóstico de infección por el VIH, se debe ofrecer un conjunto de intervenciones de apoyo con el fin de lograr una vinculación oportuna a los servicios de atención en todas las personas con infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Las siguientes intervenciones han demostrado un beneficio en cuanto a la mejora del vínculo a la atención después de un diagnóstico de infección por el VIH:

- intervenciones agilizadas que disminuyen el lapso entre el diagnóstico y la participación en la atención, como las siguientes: a) vínculo reforzado al tratamiento de los casos, b) apoyo a la revelación del estado frente al VIH, c) localización de los pacientes, d) capacitación del personal en materia de prestación de servicios múltiples y e) servicios agilizados (evidencia de calidad moderada);
- estrategias de apoyo entre pares^a y de facilitadores de la vinculación (evidencia de calidad moderada); y
- estrategias de mejoramiento de la calidad mediante la utilización de datos para mejorar el vínculo (evidencia de calidad baja).

^a El apoyo entre pares incluye el asesoramiento entre pares.

Antecedentes

Los pacientes que abandonan la atención después de haber recibido el diagnóstico de infección por el VIH plantean un problema considerable a nivel mundial, y este abandono contribuye a retrasar el inicio del TAR, a aumentar la morbilidad y la mortalidad prevenibles y los resultados desfavorables del tratamiento, a incrementar el costo de la atención y a mantener la transmisión prevenible del VIH. Se estima que en África subsahariana 57% (42% a 70%) de las personas en quienes se diagnostica la enfermedad se vinculan a los servicios de atención de la infección por el VIH (11). Un análisis de cohortes retrospectivo en Sudáfrica mostró que 25% de las personas recién diagnosticadas no se vinculaban a la atención y que 35% de las que se vinculaban nunca iniciaban el TAR (12, 13). Los datos de las cohortes comunitarias en siete países africanos indican que la mayoría de las muertes de personas con infección por el VIH ocurren antes de comenzar el TAR (14). Se considera que la disminución de la pérdida durante seguimiento gracias al inicio temprano del TAR reduce la mortalidad de 6% a 14% (13).

Entre los múltiples factores que pueden obstaculizar la vinculación eficaz a los servicios de atención se cuentan la distancia de los centros de atención relacionada con el VIH, los costos de transporte, las preocupaciones sobre la revelación del estado serológico, el estigma y los períodos prolongados de espera en los establecimientos (15). La probabilidad de vinculación a la atención tiende a ser menor en los hombres y la población joven. A medida que los programas amplían el acceso a los servicios de pruebas de detección del VIH, es esencial que se refuerce el vínculo a los servicios de atención de la infección por el VIH mediante intervenciones que apoyen a las personas en las etapas iniciales del proceso continuo de la

atención. Estas intervenciones pueden variar según el contexto local, que incluye el sistema de prestación de atención de salud, las características geográficas y la población destinataria.

Fundamentos y evidencia de apoyo

En una revisión sistemática se encontraron 60 estudios de 16 países que evaluaban el efecto de 63 intervenciones en la mejora de la vinculación de los pacientes recién diagnosticados a la atención de la enfermedad (16). En su mayoría, se trataba de estudios de observación dirigidos a adultos y embarazadas con infección por el VIH en África (80%). Se determinaron tres esferas principales de intervención, a saber: a) agilización de las intervenciones; b) estrategias de apoyo entre pares y de facilitadores de la vinculación; y c) estrategias de mejora de la calidad. Casi todos los estudios examinados se realizaron en el marco de los criterios de selección para administrar TAR de la OMS del 2013, que por definición se caracterizaba por un período de atención previo al TAR más prolongado antes del inicio del TAR. Iniciar el TAR en todas las personas con infección por el VIH acortará de manera notable el lapso entre el diagnóstico de la infección y el comienzo del TAR; por esta razón, muchas de las intervenciones descritas a continuación deberían quizá reorientarse hacia una aceleración del inicio del TAR, además del compromiso con la permanencia en la atención.

Agilización de las intervenciones

Cuatro estudios evaluaban los conjuntos de intervenciones de prestación de servicios encaminados a agilizar la atención; dos consistían en ensayos aleatorizados y dos en estudios de observación con diseños retrospectivos y prospectivos. En general, se encontró evidencia de calidad moderada en favor de un aumento del inicio del TAR y del compromiso con la atención en las personas que reúnen los criterios.

Las intervenciones polifacéticas encaminadas a acortar el lapso entre el diagnóstico y la inscripción en la atención y el inicio del TAR incluían: a) refuerzo del vínculo con la coordinación de la atención de los casos, b) apoyo a la revelación del estado frente al VIH, c) localización de los pacientes que no se incorporaban a la atención, d) capacitación del personal para que preste servicios múltiples, y e) agilización de los servicios con el fin de acortar el lapso hasta el inicio del TAR. Se ha demostrado que estas intervenciones se asocian con mayores tasas de inicio del TAR (16). Estas iniciativas que ofrecen perspectivas favorables se deben considerar como parte de la atención de rutina destinadas a mejorar la aceptación del TAR. Sin embargo, dado que los estudios evaluaban múltiples intervenciones en el sistema, no es posible atribuir directamente las mejoras informadas a alguna acción específica, sino a las intervenciones polifacéticas en su conjunto. Debido a la gran variabilidad de la equidad y la viabilidad de la utilización de incentivos para mejorar la vinculación, esta intervención no se incluyó en la recomendación; no obstante, cabe señalar que los servicios polifacéticos agilizados pueden emplear incentivos con el fin de mejorar la vinculación a la atención y el inicio del TAR en grupos poblacionales seleccionados.

Apoyo entre pares y facilitadores de la vinculación

En la revisión sistemática se encontraron siete estudios de cohortes que mostraron que las intervenciones de apoyo entre pares y de facilitación del desplazamiento en el sistema de salud eran eficaces para aumentar la vinculación a los servicios de atención (16). Entre las intervenciones específicas evaluadas se contaban las visitas a domicilio, el apoyo entre pares, incluso para facilitar la navegación del paciente en el sistema de atención de salud, y el refuerzo del asesoramiento. La evidencia sobre el apoyo entre pares y las intervenciones de facilitación con respecto al incremento de la vinculación a la atención fue en general de calidad moderada debido al diseño observacional de los estudios. En los estudios examinados, los pares facilitadores ayudaban a los pacientes a establecer el vínculo entre los servicios de pruebas diagnósticas en la comunidad y los entornos de atención de salud donde se proporcionaba atención de la infección por el VIH. Ningún estudio mostró efectos dañinos de importancia con la aplicación de las intervenciones.

Se encontraron intervenciones de asesoramiento en ocho estudios examinados (siete estudios de cohortes y un ensayo aleatorizado individualmente). Las intervenciones específicas consistieron en asesoramiento individual después de las pruebas, asesoramiento grupal y asesoramiento prestado por miembros capacitados de la comunidad. Todas las intervenciones mostraron un aumento significativo del registro en los consultorios, aunque ninguno mostró un aumento del inicio del TAR.

Mejora de la calidad

Cinco estudios de intervención sobre mejora de la calidad (un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados y cuatro estudios de cohortes) mostraron beneficios notables en cuanto a la vinculación con la atención. Cuatro de estos estudios, que comunicaron los mayores beneficios, se ejecutaron en el marco de programas para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH (16). Todas las iniciativas de mejora de calidad empleadas en las intervenciones se centraban en la utilización de los datos de los establecimientos y abordaban los obstáculos a la vinculación, específicos del contexto local. En general, la calidad fue baja debido al riesgo de sesgo en los estudios individuales. Las intervenciones incluían sesiones educativas de capacitación en las actividades de extensión dirigidas a los trabajadores de salud, modificación de las políticas y los protocolos y mejoramiento de la recolección de datos.

Otras estrategias

La revisión sistemática encontró también evidencia de calidad muy baja que mostraba el efecto de la integración de servicios en el ámbito de la atención de la infección por el VIH —provisión de TAR en los entornos de tratamiento antituberculoso y de salud maternoinfantil— sobre la disminución del lapso entre el diagnóstico y el inicio del TAR. Estos resultados concuerdan con las recomendaciones vigentes de la OMS (véase el apartado 6.10 “Integración y vinculación de los servicios”). La determinación de la cifra de linfocitos CD4 en el lugar de la atención también se puede utilizar a fin de priorizar a los pacientes para una vinculación urgente e inicio del TAR (véase el apartado 6.4.2 “Prueba de cuantificación de los linfocitos CD4 en el lugar de la atención”).

Las directrices unificadas de la OMS sobre los servicios de pruebas de detección del VIH también determinan las buenas prácticas destinadas a mejorar la vinculación a los servicios de atención, elaboradas mediante revisiones de los estudios publicados y la experiencia programática (17). Estas prácticas son valiosas y concuerdan con las nuevas recomendaciones indicadas anteriormente para una mejor vinculación y se extrajeron desde la perspectiva de las pruebas. La OMS recomienda que todos los servicios de pruebas de detección del VIH deben adherir a la regla denominada de “5C”, es decir: consentimiento, confidencialidad, consejo (asesoramiento), resultados correctos de las pruebas y vinculación con el cuidado (véase el apartado 2.1 “Introducción” del capítulo 2 sobre “Directrices clínicas: Diagnóstico de la infección por el VIH”). En conjunto, las nuevas recomendaciones y las buenas prácticas describen un conjunto integral de intervenciones con beneficios demostrados en cuanto a la vinculación de las pruebas diagnósticas a la atención y el inicio del TAR.

Costo y costo-efectividad

El costo de las intervenciones específicas variará en función de los componentes de la intervención y del contexto de la aplicación. Ninguno de los estudios encontrados en la revisión sistemática brindó información sobre estimaciones de los costos directos o de la costo-efectividad de las intervenciones. Una vinculación eficaz a la atención de la infección por el VIH después del diagnóstico puede mejorar la eficacia práctica del programa, respaldar un inicio más temprano del TAR y reducir las pérdidas durante el seguimiento antes de comenzar el tratamiento, lo cual da lugar a una posible reducción de costos a lo largo del proceso continuo de atención.

Buenas prácticas para la vinculación de los servicios de pruebas de detección del VIH (17)

- Pruebas de detección del VIH integrales realizadas el hogar, lo que incluye ofrecer una evaluación domiciliaria e iniciar el TAR en el hogar.
- Integración de los servicios, de manera que los servicios de pruebas de detección, prevención, tratamiento y atención de la infección por el VIH, los servicios de detección sistemática de la tuberculosis y las infecciones de transmisión sexual (ITS) y otros servicios pertinentes se presten juntos, en un único establecimiento o centro.
- Práctica de la prueba de cuantificación de los linfocitos CD4 inmediata o en el lugar de la atención con comunicación de los resultados en el mismo día.
- Prestar ayuda de transporte, en forma de vales de transporte cuando el centro de TAR está lejos del centro del servicio de pruebas de detección del VIH.
- Dispensación descentralizada y distribución comunitaria del TAR.
- Apoyo y participación de los prestadores de atención no profesionales capacitados que son pares y actúan como facilitadores entre pares, pacientes expertos o usuarios expertos y trabajadores comunitarios de divulgación, y prestan apoyo, detectan y localizan a las personas perdidas durante el seguimiento.
- Asesoramiento intensificado después de la prueba diagnóstica por parte de agentes de salud comunitarios.
- Utilización de las tecnologías de comunicación, como los teléfonos móviles y los mensajes de texto, que pueden contribuir a la revelación del estado frente al VIH, la adhesión y la retención, sobre todo en los adolescentes y la población joven.
- Provisión de una coordinación asistencial breve de los casos basada en los puntos fuertes, durante la cual se hace hincapié en la autodeterminación y las fortalezas de la persona, que está impulsada por el usuario y se centra en los desenlaces futuros, ayuda a los usuarios a alcanzar las metas, establece buenas relaciones de trabajo entre el usuario, el trabajador de salud y otras fuentes de apoyo en la comunidad, y presta servicios fuera del ámbito de un consultorio.
- La promoción de la práctica de las pruebas a las parejas puede aumentar las tasas de las pruebas de detección del VIH y la vinculación con la atención de las personas con infección por el VIH, de igual manera que los enfoques que promueven la participación masculina en los entornos de la prevención de la transmisión maternoinfantil (PTMI).
- La notificación a la pareja de los resultados de las pruebas por parte del prestador de atención, con autorización, es viable en algunos entornos; contribuye a detectar más personas con infección por el VIH y promueve su vinculación temprana con los servicios de atención.

Equidad y aceptabilidad

En una síntesis cualitativa de la evidencia se encontraron 25 estudios de intervenciones encaminadas a respaldar la vinculación con los servicios de atención (18). Las principales esferas de convergencia fueron las intervenciones de asesoramiento y apoyo que destacaban la importancia de las interacciones positivas

con los trabajadores de atención de salud y el coordinador asistencial (grado de certeza alto) y el apoyo de la familia y entre pares (grado de certeza moderado). Con respecto a las intervenciones de prestación de servicios, el proceso y el análisis de la aplicación de las intervenciones (grado de certeza alto) y las intervenciones de delegación de funciones (grado de certeza alto), todas fueron aceptables para mejorar la vinculación. Los programas contra el VIH tienen que abordar los obstáculos que existen para la vinculación con los servicios de atención e inicio del TAR. Esta recomendación adquiere una importancia especial en el caso de los grupos poblacionales que afrontan múltiples obstáculos de tipo estructural e individual para obtener acceso los servicios relacionados con el VIH.

Consideraciones relacionadas con distintos grupos poblacionales

Niños

En el caso de la atención infantil siempre sido deficiente el vínculo y la retención baja, sobre todo en los lactantes en quienes se aplica el diagnóstico temprano del lactante en el marco de los programas de PTMI del VIH. De los dos estudios encontrados en la revisión sistemática (16) que evaluaba intervenciones prestadas en el momento del diagnóstico temprano del lactante (un ensayo aleatorizado individualmente y un estudio de cohortes), ambos demostraron un aumento significativo en el inicio del TAR utilizando la tecnología (mensajes automatizados a los prestadores de servicios y las madres, y comunicación rápida de los resultados mediante las impresoras dotadas de funcionalidades SMS/GMS/GPRS [véase el apartado 6.4.3 “Conectividad de los laboratorios”]). La recomendación y las indicaciones de buenas prácticas se deben considerar de interés para esta población, pues no se demostró ningún efecto nocivo y existe la posibilidad de obtener un beneficio. Además, se debería utilizar el diagnóstico temprano del lactante en el lugar de la atención con el fin de mejorar la vinculación con la atención (véase el apartado 2.5.3 “Tecnologías en el punto de atención para el diagnóstico de la infección por el VIH en lactantes y niños”) y considerar la posibilidad de introducir modelos de prestación de servicios centrados en la familia.

Adolescentes

Los cambios propios del desarrollo durante la adolescencia pueden significar que no todos adolescentes tienen la capacidad de aceptar un diagnóstico de infección por el VIH. Los adolescentes también pueden tener poco conocimiento de sus propias necesidades de salud y de la disponibilidad de los servicios, además de experiencia y confianza limitadas para transitar por los servicios de salud. La exigencia del consentimiento informado también puede limitar el acceso al tratamiento y la atención. En la revisión sistemática (16) se encontró un ensayo aleatorizado que mostró que los grupos de apoyo entre pares daban lugar a un aumento considerable de la vinculación a los servicios de atención de las personas en este grupo etario. También se deben considerar otros mecanismos de vinculación que implican actividades de extensión dirigidas a los adolescentes. Estas actividades pueden ser intervenciones entre pares, servicios comunitarios, grupos de apoyo y la utilización de la tecnología móvil, las redes sociales o los centros de atención telefónica. Todos los mecanismos de vinculación dirigidos a los jóvenes se deben introducir en el punto donde se practican las pruebas de detección del VIH para este grupo etario.

Lagunas en la investigación

Es preciso evaluar los conjuntos de estrategias encaminadas a mejorar la vinculación a la atención, con el objeto de construir una base de evidencia más fuerte, incluidos los conjuntos elaborados en la era del inicio del TAR a todas las personas con infección por el VIH independientemente de su cifra de linfocitos CD4. En los estudios futuros se deben desglosar los efectos de estas estrategias por sexo, grupo de población clave y edad. Asimismo, se necesitan estudios de determinación de los costos y análisis de costo-efectividad que documenten mejor las decisiones en materia de políticas nacionales.

6.4.2 Pruebas de cuantificación de los linfocitos CD4 en el lugar de la atención

NUEVA

Recomendación

La determinación de la cifra de linfocitos CD4 en el lugar de atención se puede utilizar con el fin de priorizar a los pacientes que requieran vinculación urgente a la atención y al inicio del TAR (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

Antecedentes

La OMS y las directrices nacionales han recomendado progresivamente el inicio más temprano del TAR con cifras más altas de linfocitos CD4 y, en todas las regiones, el TAR se está comenzando con cifras cada vez más altas de linfocitos CD4 (19, 20). No obstante, se reconoce que es posible que no se pueda poner en práctica de inmediato la recomendación de iniciar el TAR a todas las personas con infección por el VIH independientemente de la cifra de linfocitos CD4 en todos los entornos. Además, en todas las regiones muchas personas comienzan el TAR demasiado tarde; en África subsahariana, la mediana de linfocitos CD4 todavía inferior a 200 células/z al iniciarlo (21). Esto se explica en parte por los diagnósticos tardíos de la infección por el VIH y la demora en la vinculación de las personas con un diagnóstico seropositivo a los servicios de atención. Una vez vinculadas a la atención, el lapso prolongado hasta la obtención de los resultados de laboratorio ha contribuido a los retrasos en el inicio del TAR y a la pérdida durante el seguimiento (1, 17, 22). Por consiguiente, aunque es posible que con el tiempo disminuya la necesidad de determinar la cifra de linfocitos CD4, esta prueba en el lugar de consulta sigue siendo un método posiblemente importante para mejorar el acceso al seguimiento clínico y disminuir los tiempos de respuesta del laboratorio. Muchos países en África subsahariana han introducido la cuantificación de los linfocitos CD4 en el lugar de atención, y varios informes sugieren que posiblemente reduzca la pérdida durante el seguimiento y el lapso hasta el inicio del TAR (22).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Una revisión sistemática encontró 30 estudios, en su mayor parte realizados en África, que evaluaban la repercusión de la cuantificación de los linfocitos CD4 en el lugar de consulta con respecto al tiempo que demoraban los resultados, la pérdida durante el seguimiento, la tasa de inicio del TAR y el momento de comenzarlo, en comparación con la prueba clásica de células CD4 realizada en el laboratorio (23). La revisión encontró notables disminuciones del lapso hasta la recepción de los resultados por el prestador de atención cuando se utilizaba la prueba en el lugar de atención (mediana 0,1 día), en comparación con la determinación corriente de los linfocitos CD4 en el laboratorio (11 días). El tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el inicio del TAR también era más corto (9 días en comparación con 32 días) (23). Los resultados fueron heterogéneos, con un grado variable de riesgo de sesgo en los estudios. En términos generales, la evidencia de calidad baja indicaba que la prueba de las células CD4 en el lugar de atención mejora cada paso en el proceso continuo de atención, desde las pruebas [de detección del VIH] hasta el inicio del TAR.

Los estudios de costo-efectividad en los entornos de ingresos bajos concluyeron que la determinación de linfocitos CD4 en el lugar de atención es costo-efectiva, incluso en los entornos donde se necesita una inversión inicial en los dispositivos diagnósticos, pues esta se compensa con los beneficios de salud en cuanto a la disminución en la morbilidad y la mortalidad (24, 25). Muchos países han ensayado o introducido estrategias a escala con el fin de realizar la prueba en el lugar

de la atención, incluidos los enfoques de delegación de funciones. Varios estudios han informado además que el personal capacitado y supervisado diferente del personal de laboratorio, incluso no profesional, puede emprender la obtención de muestras por punción digital y llevar a cabo pruebas como la determinación de células CD4 (26) con lo cual se facilita la aplicación de esta prueba en el lugar de la consulta (19).

Se formuló una recomendación condicional en la que se reconoció que el uso de esta intervención dependerá en gran medida del contexto. Se tuvo en cuenta el pronóstico de una menor necesidad de la prueba de las células CD4 con el transcurso del tiempo, cuando esté plenamente implementada la recomendación de iniciar el TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4.

Equidad y aceptabilidad

Se considera que realizar la determinación de las cifras de linfocitos CD4 en el lugar de atención favorece la equidad, al acercar la prueba al domicilio de los pacientes y mejorar el acceso a ella en entornos rurales. Esta prueba realizada en el lugar de atención es aceptable para las personas con infección por el VIH, quienes la prefieren en comparación con la prueba practicada en el laboratorio (27, 28). La aceptabilidad por parte del personal de salud es también positiva, dada la facilidad de utilización y de interpretación de los resultados (28).

Consideraciones relacionadas con la implementación

Se prevé que muchos países adoptarán un método progresivo de aplicación de la política de inicio del TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4 que se recomienda en las presentes directrices. No obstante, los programas contra el VIH deben conservar la capacidad de realizar la cuantificación de los linfocitos CD4 al comienzo de la atención y en el caso de fracaso terapéutico, pues la prueba sigue siendo uno de los mejores factores pronósticos de la progresión de la enfermedad y del riesgo de mortalidad (29).

La ubicación apropiada de los dispositivos en el lugar de atención es un factor primordial, teniendo en cuenta factores como el volumen, la distancia, la pérdida durante el seguimiento y el costo. Se debe prestar especial atención a las exigencias en cuanto a los recursos humanos y la garantía de la calidad. Las funcionalidades de conectividad de los instrumentos de determinación de linfocitos CD4 en el lugar de la atención son fundamentales en la supervisión de la garantía de la calidad, y también en el seguimiento y la evaluación de la gestión de suministros y del programa. Los programas con pruebas en el lugar de la atención se deben integrar en los programas clínicos y de laboratorio existentes, a fin de obtener la sinergia, el fortalecimiento y la vinculación con los servicios de atención y tratamiento.

Lagunas en la investigación

Dada la evolución de la función de la cuantificación de los linfocitos CD4 con respecto al inicio y el seguimiento recomendados en las presentes directrices, será importante contar con modelos que permitan definir la mejor manera de utilizar los equipos existentes de medición de linfocitos CD4, incluidas las pruebas destinadas al lugar de atención.

6.4.3 Conectividad del laboratorio

NUEVA

Recomendación

Se puede considerar la posibilidad de utilizar la comunicación electrónica con el fin de transferir los resultados de las pruebas y reducir las demoras frente a resultados de diagnóstico temprano del lactante y otras pruebas de laboratorio esenciales (recomendación condicional, evidencia de calidad baja).

La descentralización de la atención de los servicios relacionados con el VIH hacia los entornos de atención primaria facilitó la ampliación del acceso al tratamiento y la obtención de mejores resultados. Una dificultad de la prestación de atención médica en los establecimientos periféricos ha sido garantizar la obtención rápida y fiable de resultados de laboratorio. Las redes de transporte de muestras pueden generar demoras o pérdida de los resultados, que a su vez retrasan la adopción de decisiones clínicas. Aunque este problema se puede superar en parte mediante la utilización de los dispositivos en el lugar de atención, en las situaciones donde no están disponibles, se necesitan enfoques alternativos que reduzcan al mínimo los retrasos en el tiempo de obtención de los principales resultados de laboratorio, sobre todo los del diagnóstico temprano del lactante. La detección temprana de los lactantes con infección por el VIH es primordial para facilitar el inicio oportuno del TAR.

Las impresoras dotadas de funcionalidades SMS/GMS/GPRS representan una solución posible, mediante la cual los laboratorios pueden transmitir los mensajes al instante al consultorio por las redes ordinarias de telecomunicación. Varios países tienen programas eficaces que utilizan este tipo de impresoras, como Kenya, Mozambique, Rwanda, Sudáfrica, Zambia y Zimbabwe. En otros países la utilización de impresoras de SMS/GMS/GPRS está fase de introducción o de ensayo preliminar.

Fundamentos y evidencia de apoyo

Se realizó una revisión sistemática centrada en el potencial que ofrecen los sistemas electrónicos de entrega de resultados con miras a reducir tiempo de obtención de los resultados de las pruebas diagnósticas tempranas de la infección por el VIH en el lactante (30). La mortalidad en los lactantes seropositivos al VIH es más alta durante los tres primeros meses y el diagnóstico temprano con un inicio inmediato del TAR puede disminuir este riesgo de manera considerable (31). El tiempo de obtención de los resultados con los sistemas clásicos en papel puede ser de hasta dos meses, dando lugar a la pérdida durante el seguimiento de las madres y sus hijos, y a una mayor mortalidad en los menores de 1 año cuando se posterga el tratamiento.

La revisión encontró 11 estudios de cohortes retrospectivos, todos realizados en África. La utilización de impresoras con funcionalidades SMS/GMS/GPRS redujo el tiempo de obtención de resultados en promedio 17 días (de 68 a 51 días), con varios estudios que notificaron un tiempo de respuesta inferior a 20 días (30). La evidencia se calificó de calidad baja debido a la falta de diseños de estudios aleatorizados y de datos sobre la repercusión clínica. Puesto que es posible alcanzar eficiencias semejantes con otros resultados de laboratorio, los sistemas electrónicos de comunicación de resultados podrían utilizarse con otras pruebas como la determinación de linfocitos CD4, las pruebas de carga viral y otras pruebas no relacionadas con el VIH.

No se ha llevado a cabo un análisis formal de costo-efectividad; sin embargo, es probable que el costo de la intervención se compense con los beneficios notables para la salud relacionados con

la detección más temprana de los lactantes seropositivos frente al VIH. Esta premisa también se considera válida con respecto a otras pruebas de laboratorio esenciales.

Equidad y aceptabilidad

Las impresoras con funcionalidades SMS/GMS/GPRS han sido bien aceptadas y se han introducido ampliamente en muchos países para la comunicación de los resultados de laboratorio. La tecnología puede mejorar el acceso a los resultados en los entornos rurales y, como tal, podría favorecer la equidad. Los grupos de debate realizados con mujeres con infección por el VIH que habían dado a luz en los últimos tres años indicaron que toda intervención que acelere la detección de los lactantes con infección por el VIH puede disminuir la ansiedad de las madres y, por consiguiente, goza de gran aceptabilidad (32).

Consideraciones relacionadas con la implementación

Una cobertura adecuada de las redes de telefonía móvil, el mantenimiento, la solución de problemas y los sistemas que garanticen el suministro suficiente de crédito y bienes consumibles de la impresora son elementos fundamentales para garantizar la cobertura y un servicio ininterrumpido. La aplicación debe tener en cuenta la necesidad de velar por la seguridad y la confidencialidad de los datos de los pacientes. Es necesaria la atribución de recursos destinados a la capacitación adecuada del personal de salud y la provisión de bienes consumibles con el objeto de evitar la interrupción del servicio.

Lagunas en la investigación

Los estudios adicionales deben evaluar la repercusión clínica de la utilización de las impresoras con funciones SMS/GSM/GPRS sobre las tasas de inicio del TAR del lactante, la pérdida durante el seguimiento, la mortalidad y la morbilidad. Sería útil evaluar la utilidad y las consecuencias del uso de este tipo de impresoras y otras tecnologías que comuniquen los resultados de una variedad de pruebas esenciales de laboratorio.

6.5 Retención en la atención

NUEVA

Recomendación

Los programas deben prestar apoyo comunitario a las personas con infección por el VIH a fin de mejorar la retención en la atención de esta infección (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Las siguientes intervenciones comunitarias han demostrado su beneficio en cuanto al aumento de la retención en la atención:

- conjunto de intervenciones comunitarias^a (niños: evidencia de calidad baja; adultos: evidencia de calidad muy baja);
- clubes de adhesión^b (evidencia de calidad moderada); y
- atención especial a los personas de alto riesgo (evidencia de calidad muy baja).

^a Defensores de los pacientes e intervenciones de tratamiento y apoyo entre pares que ofrecen apoyo a la adhesión terapéutica y apoyo psicosocial en la comunidad.

^b Apoyo entre pares, distribución de ARV y evaluación por parte de trabajadores de salud no clínicos o no profesionales.

Antecedentes

Una retención baja de los pacientes socava los resultados del programa y de los pacientes, incluida la supresión viral sostenida. La iniciativa mundial de aumentar el número de personas que reciben TAR exige que estas personas permanezcan en la atención de por vida. Según las revisiones sistemáticas se estima que las tasas de retención pueden oscilar entre 64% y 94% doce meses después de haber iniciado el TAR (33, 34). Varios países notifican una tasa inferior a 60% después de 3 años, con una alta pérdida durante el seguimiento que representa resultados de salud desconocidos. La retención en los programas de suministro de TAR es una de las principales dificultades en todos los entornos y con diferentes grupos poblacionales, en especial la población infantil y adolescente, las púerperas y los hombres. Muchos factores influyen en la pérdida durante el seguimiento, incluida la distancia a los establecimientos de salud, la falta de transporte o la incapacidad de cubrir los gastos de desplazamiento, el estigma y aspectos relacionados con la revelación del estado frente al VIH, el hecho de sentirse demasiado enfermos y la falta de comprensión de la necesidad de una atención durante toda la vida.

Fundamentos y evidencia de apoyo

En una revisión sistemática (35) se encontraron seis estudios (un ensayo aleatorizado y cinco estudios de cohortes) que evaluaban las siguientes intervenciones comunitarias encaminadas a fortalecer la retención en la atención de la infección por el VIH: un conjunto de intervenciones comunitarias, los clubes de apoyo a la adhesión y la prestación de atención especial a los pacientes con alto riesgo. Se formuló una recomendación fuerte pese a una evidencia de calidad baja en general, debido a que los beneficios derivados de su aplicación superan con mucho los posibles daños, al grado de aceptabilidad por las personas con infección por el VIH y a los beneficios programáticos de ejecutar intervenciones que dan lugar a resultados positivos para los pacientes y los programas.

Conjunto de intervenciones comunitarias

Las intervenciones comunitarias con una repercusión beneficiosa en la retención en la atención de la infección por el VIH incluyeron: el apoyo centrado en las necesidades individuales, el asesoramiento y apoyo psicosocial por parte de asesores no profesionales sobre la adhesión o defensores de los pacientes, y el apoyo entre pares y de la familia. Los defensores de los pacientes y los asesores no profesionales ayudan a los pacientes a establecer el vínculo entre los establecimientos de salud y las comunidades, ofrecen orientación y apoyo centrado en el paciente y visitan a los pacientes en su propio hogar. Un estudio de cohortes (36) que incluyó niños y adolescentes (menores de 16 años de edad) demostró un aumento considerable de la retención a los 36 meses con una evidencia de calidad baja en general. Acercar los servicios a las comunidades mediante la descentralización también ha mejorado la retención en la atención de la infección del VIH y la OMS recomienda esta medida desde el 2013 (véase el apartado 6.9 "Descentralización") (37).

Clubes de adhesión

La revisión sistemática encontró un estudio de cohortes retrospectivo (38) en el que se evaluaba la repercusión de los clubes de adhesión en los establecimientos sobre la pérdida durante el seguimiento o la muerte a los 40 meses y se señalaba una reducción notable en comparación con la atención ordinaria. En la revisión no se encontró ningún estudio de evaluación de la repercusión de los clubes de adhesión sobre los resultados de los adolescentes o niños.

Atención especial a las personas de alto riesgo

La revisión sistemática examinó un estudio de cohortes de Kenia que evaluaba la repercusión

sobre la mortalidad de una intervención en la cual enfermeros y trabajadores de salud no clínicos establecían contacto cada semana o cada dos semanas con pacientes con infección avanzada por el VIH o sida (es decir, cifras de linfocitos CD4 <100 células/mm³) (39). Las personas en situación clínica estable que recibían TAR se encontraban cada dos meses con un trabajador de salud no clínico con el fin de realizar una breve evaluación, con derivación a un enfermero en caso de necesidad, además del apoyo entre pares y la distribución del TAR. En el estudio, también se incluyó la realización de un examen anual por un médico. El seguimiento a largo plazo y la muerte se redujeron de manera notable a los 40 meses, según una evidencia de calidad muy baja en general.

Costo y costo-efectividad

El costo de ejecutar las intervenciones comunitarias varía según el entorno y depende de si existen programas comunitarios de salud ya establecidos. En general, los costos relacionados con la capacitación y la remuneración de prestadores de atención no profesionales son mucho menores que el costo de la atención que se presta en los establecimientos y la atención prestada por los trabajadores de salud. Los costos relacionados con el apoyo comunitario, el apoyo entre pares y el apoyo prestado por los defensores de los pacientes se relacionan a menudo con la capacitación y la orientación de estos equipos y grupos de apoyo.

Equidad y aceptabilidad

Una síntesis de la evidencia cualitativa (40) destacó las intervenciones importantes que fueron aceptables, relacionadas con la mejora de la retención en la atención de la infección por el VIH. Estas iniciativas incluyeron trabajadores sanitarios no profesionales que prestaban apoyo (grado de certeza moderado), en especial cuando también tenían la infección por el VIH; el apoyo de la familia y de amigos (grado de certeza moderado); las intervenciones con aplicaciones sanitarias para dispositivos portátiles (cibersalud) (grado de certeza moderado) y la creación de relaciones positivas y sin prejuicios con las personas que aplican la intervención (grado de certeza moderado).

Consideraciones relacionadas con la población

Mujeres embarazadas y lactantes

En las embarazadas con infección por el VIH, la transición de los servicios de atención prenatal y salud maternoinfantil y del niño (MNCH) a los servicios de suministro del TAR representa un posible punto de pérdida durante el seguimiento. Una revisión sistemática (41) encontró diez estudios (un ensayo aleatorizado por conglomerados, tres ensayos aleatorizados individualmente y seis estudios de cohortes) que evaluaban las intervenciones encaminadas a mejorar la retención de las mujeres con infección por el VIH en el puerperio. La mayoría de los estudios informaba resultados durante el período puerperal inmediato. Se encontró evidencia de calidad moderada que respaldaba el apoyo mediante llamadas telefónicas y las tecnologías SMS/GSM/GPRS con el fin de mejorar la retención en el período puerperal temprano (6 a 10 semanas). Debido a la escasez de datos sobre la repercusión a largo plazo de estas intervenciones, las conclusiones que pueden derivarse de este resultado son limitadas. Existe también evidencia muy limitada sobre la costo-efectividad de las intervenciones encaminadas a mejorar la retención en la atención de las mujeres en el puerperio. Sin embargo, una revisión sistemática pone de manifiesto un efecto positivo de diversos enfoques de cibersalud (42). Habida cuenta de los costos bajos de tecnologías como los SMS o el teléfono, se puede inferir que esta podría ser una intervención costo-efectiva.

Un examen de la experiencia de los programas de país en el suministro del TAR en los entornos de atención prenatal muestra una variedad de prácticas dirigidas a las mujeres en transición de los

servicios de salud materno-infantil y del niño a los consultorios de atención de la infección por el VIH. Este período de transición suele ser un punto crítico en el cual un número considerable de mujeres y sus hijos abandonan la atención. En varios países se están aplicando intervenciones sobre las cuales existe evidencia de su beneficio como la asignación de puntos de coordinación a nivel de los distritos, la búsqueda activa de pacientes y el apoyo económico al transporte. Muchos programas están aplicando intervenciones comunitarias, a saber: el apoyo entre pares como en los programas de madres-a-madres y los grupos de apoyo entre pares de adolescentes dirigidos a las adolescentes embarazadas y con infección por el VIH. Las sesiones de orientación estructuradas y los recordatorios telefónicos también podrían respaldar el proceso de transición.

Niños

Los cuidadores tienen la obligación de comprender la importancia de retener a los niños en la atención, sobre todo los niños más pequeños. La revelación del estado frente al VIH a los niños suele ocurrir tardíamente, con lo cual dificulta la explicación de la importancia del seguimiento. La OMS recomienda una revelación a los niños que sea adecuada para la edad (43). Entre las soluciones se cuentan las siguientes:

- el apoyo a los cuidadores a fin de reforzar el seguimiento periódico; y
- el hecho de insistir a los cuidadores sobre la importancia del proceso de revelación al niño, que puede empezar temprano con envíos de mensajes y utilización de instrumentos apropiados para la edad.

Adolescentes

Las citas frecuentes al consultorio, el tiempo de espera para recibir los servicios y la necesidad de ausencias escolares disuaden a los adolescentes de participar en la atención. Las actitudes negativas del personal de salud, las preocupaciones con respecto a la privacidad y la confidencialidad, y las pocas oportunidades para tratar sus preocupaciones también actúan como obstáculos a la retención de los jóvenes. La distancia a los establecimientos y los gastos de bolsillo pueden limitar su participación. Se debe considerar la posibilidad de adoptar modelos de prestación de servicios por fuera de los establecimientos que estimulen a los adolescentes a participar en la atención como las intervenciones entre pares y los servicios comunitarios. Las intervenciones entre pares son muy apreciadas por la población joven. Es necesario introducir servicios de salud adaptados a los adolescentes con el fin de mejorar la calidad (véase el apartado 6.11 "Prestación de servicios relacionados con la infección por el VIH a adolescentes").

Considerar la posibilidad de:

- prestar servicios a los adolescentes en horarios específicos o en zonas separadas, con sistemas flexibles de citas que se acomoden a los horarios escolares;
- prestar servicios integrales que aborden las múltiples necesidades como el apoyo psicosocial y la salud sexual y reproductiva; y
- realizar un seguimiento estrecho de la participación de los adolescentes en la atención y un seguimiento proactivo rápido e introducir estrategias de reincorporación.

Hombres

En una revisión sistemática (44) se encontraron 69 estudios que mostraban que los hombres presentaban un riesgo 37% mayor de muerte cuando reciben TAR en comparación con las mujeres, después de corregir con respecto a las características básicas. Esta situación se explica en parte por el hecho de que el diagnóstico en los hombres tiende a ser más tardío y es más probable que

comiencen tarde el TAR. En diversos entornos, las iniciativas encaminadas a mejorar la participación de los hombres en la atención se han centrado en buscar su participación en los servicios PTMI. Se precisan modelos innovadores de prestación de servicios con el fin de mejorar el acceso de los hombres a los servicios de atención de la infección del VIH y el inicio del TAR. Es necesario que los programas desglosen los datos por sexo de manera sistemática con el objeto de lograr un mejor seguimiento del acceso al tratamiento y sus resultados en los hombres y también en las mujeres.

Consideraciones relacionadas con la implementación

No existe ningún modelo de apoyo comunitario o entre pares que funcione bien en todos los entornos y es necesario que los programas adapten estas intervenciones al contexto local. Algunos pacientes pueden decidir no recibir los servicios en la comunidad debido a preocupaciones sobre el estigma y la discriminación. Las intervenciones en las comunidades exigen una vinculación a los establecimientos de salud, a fin de lograr la transferencia y la derivación de los pacientes sin dificultad cuando sea necesario y una planificación estratégica y de los recursos en aras de la sostenibilidad. Los programas comunitarios todavía deben integrarse en los planes del sector nacional de la salud en muchos entornos.

Lagunas en la investigación

Se necesita investigación sobre la aplicación y la evaluación de los diferentes modelos de apoyo comunitario en diferentes contextos con el fin de aportar mayor orientación a los programas. Se precisan enfoques innovadores y estrategias eficaces que ayuden en la transición entre los diferentes puntos de prestación de atención dirigida a los hombres, las mujeres durante el puerperio, los adolescentes y los niños. Contar con más datos sobre el costo de la ejecución de las intervenciones comunitarias en los diferentes entornos permitirá orientar las políticas nacionales.

6.6 Adhesión

NUEVA

Recomendaciones

Se deben ofrecer intervenciones de apoyo a la adhesión a las personas que reciben TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Las siguientes intervenciones han demostrado beneficios en cuanto al mejoramiento de la adhesión y la supresión viral:

- el asesoramiento entre pares (evidencia de calidad moderada);
- los mensajes de texto al teléfono móvil (evidencia de calidad moderada);
- los mecanismos recordatorios (evidencia de calidad moderada);
- las terapias cognitivo-conductuales (evidencia de calidad moderada);
- la capacitación en habilidades conductuales y la capacitación en la adhesión al tratamiento (evidencia de calidad moderada); y
- los esquemas con combinaciones de fármacos en dosis fijas administrados una vez al día (evidencia de calidad moderada).^a

^a Véanse más detalles en el apartado 4.4.2 "Esquemas con combinaciones de fármacos en dosis fijas y administrados una sola vez al día".

Antecedentes

La adhesión al TAR es el principal factor determinante de la supresión viral y el riesgo de transmisión, la progresión de la enfermedad y la muerte (45-47). La adhesión deficiente constituye una gran amenaza en todo el mundo, a la cual se asocia una diversidad de causas que dependen de los pacientes y de los programas. Los factores individuales pueden consistir en el olvido de las dosis, estar alejado del hogar, modificaciones de la rutina diaria, la depresión u otras enfermedades y el consumo de sustancias psicoactivas o de alcohol. La adhesión al TAR también puede ser difícil cuando las personas con infección por el VIH no cuentan con entornos propicios, y afrontan estigmas y discriminación relacionados con la infección. Los factores relacionados con la medicación pueden ser los eventos adversos y la complejidad de las pautas posológicas como las de los niños. Los factores del sistema de salud incluyen la distancia a los servicios de salud, los períodos de espera prolongados para recibir atención y obtener la reposición de la medicación, el suministro de la medicación solo para un mes, los desabastecimientos de las farmacias y la carga de los costos directos e indirectos de la atención (48, 49).

Algunos grupos poblacionales específicos afrontan otras dificultades con la adhesión y es preciso tenerlas en cuenta cuando se aplican las intervenciones recomendadas.

Embarazadas y púerperas

Durante el embarazo y el puerperio surgen dificultades biológicas, sociales y económicas considerables que pueden alterar la adhesión al tratamiento. Se estima que la adhesión al TAR es inadecuada en cerca de una cuarta parte de las embarazadas y la proporción es mayor durante el puerperio (50). Los trastornos relacionados con el embarazo como las náuseas y los vómitos pueden influir de manera negativa en la adhesión terapéutica. Otros factores individuales como una comprensión insuficiente de la infección por el VIH, el TAR y la PTMI, la falta de revelación a la pareja y de su apoyo, y el temor al estigma y la discriminación. Los obstáculos a la prestación de servicios pueden consistir en prácticas clínicas de mala calidad, carencia de conocimientos y capacitación de los prestadores de atención, difícil acceso a los servicios y actitudes de personal de salud (51, 52).

Adolescentes

Se estima que la adhesión al TAR de más de un tercio de los adolescentes en el mundo (38%) es deficiente y se observaron importantes variaciones regionales (53). Además de los problemas frecuentes de la adhesión, los adolescentes afrontan dificultades específicas, que tienen que ver con aspectos psicosociales como la presión de los pares, la percepción de la necesidad conformarse y la rutina diaria cambiante (54, 55). Con frecuencia se deja de lado a los adolescentes en la toma de decisiones, tienen pocas oportunidades de abordar sus preocupaciones y existen pocos instrumentos disponibles de asesoramiento sobre los conocimientos básicos del tratamiento y la adhesión terapéutica dirigidos a este grupo. Los adolescentes que se encuentran en el proceso de transición de la atención pediátrica a la atención adolescente hacen frente a nuevas dificultades como la necesidad de asumir una mayor responsabilidad frente a su propia atención, problemas con la revelación a pares o parejas, dificultades para transitar el sistema de atención de salud, la falta de vínculos entre los servicios pediátricos y los servicios de salud para adultos, y la falta de competencia del personal de salud (56).

Lactantes y niños pequeños

El tratamiento eficaz de un niño exige compromiso y participación de un cuidador responsable. Es posible que los padres y los familiares de un niño con infección por el VIH padezcan ellos mismos la infección, y el hecho de que los familiares no reciban una atención y un tratamiento óptimos podría tener como consecuencia una atención inadecuada del niño. Otras dificultades consisten en la falta

de soporte nutricional, la poca opción de formas farmacéuticas pediátricas, el sabor desagradable de las presentaciones líquidas, la cantidad de pastillas o el gran volumen líquido de la medicación diaria, el gran tamaño de los comprimidos, la necesidad de tomar dosis frecuentes y la dificultad para deglutir los comprimidos (57-59).

Personas con trastornos de salud mental y consumo de sustancias psicoactivas

La probabilidad de una adhesión deficiente al TAR es mayor en las personas con infección por el VIH que presentan síntomas depresivos no tratados (60, 61). La adhesión terapéutica se complica cuando coexisten trastornos de salud mental que ocasionan olvidos, mala organización y mala comprensión de los planes de tratamiento. El asesoramiento sobre la infección por el VIH y la depresión y el tratamiento médico apropiado para las personas con trastornos mentales pueden contribuir a mejorar la adhesión terapéutica. La OMS recomienda que se incluya la evaluación y el tratamiento de la depresión en los servicios de atención a todas las personas con infección por el VIH (véase el apartado 5.3.2 "Evaluación y tratamiento de la depresión en las personas con infección por el VIH").

El consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas también puede influir en la adhesión al TAR. Este consumo pueden ocasionar olvidos, mala organización y desviación de los recursos monetarios (62, 63). El tratamiento de la depresión y de los trastornos debidos al consumo de sustancias psicoactivas puede mejorar los resultados del tratamiento de la infección por el VIH (64, 65). La OMS recomienda el tratamiento de la depresión y los trastornos por consumo de sustancias psicoactivas sea cual fuere el estado frente al VIH. Otros servicios primordiales de la atención a las personas con infección por el VIH que consumen drogas, como los programas de distribución de agujas y jeringuillas y los tratamientos de sustitución, ofrecen oportunidades adicionales de apoyo a la adhesión.

Grupos de población clave

En muchos entornos, los grupos de población clave afrontan múltiples dificultades provocadas por el estigma y la discriminación, que afectan el acceso a los servicios de salud y todas tienen repercusiones negativas sobre la adhesión (66, 67). Las directrices unificadas de la OMS sobre la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH en los grupos de población clave incluyen consideraciones específicas sobre el apoyo a la adhesión terapéutica en estos grupos.

Fundamentos y evidencia de apoyo

En una revisión sistemática con metanálisis en red se encontraron 84 ensayos aleatorizados de intervenciones encaminadas a mejorar la adhesión (68). Cuarenta y siete ensayos abordaban la supresión viral en general y 71 la adhesión. La revisión mostró una evidencia de calidad moderada en términos generales que respaldaba una serie de intervenciones que demostraban beneficios en cuanto a una mejor adhesión y mayor supresión viral. Las intervenciones se agruparon en función de los siguientes componentes de similitud:

- Asesoramiento entre pares: existe evidencia directa de niveles más altos de adhesión en comparación con la atención corriente.
- Mensajes de texto a los teléfonos móviles: los mensajes de texto enviados al teléfono del usuario en una sola dirección o bidireccionales. Existe evidencia directa de que los mensajes de texto generan una mayor adhesión en comparación con la atención ordinaria.
- Mecanismos recordatorios: las intervenciones que utilizan calendarios, alarmas, dispositivos para

asistencia con el tratamiento y buscapersonas. Existe evidencia directa de que los mecanismos recordatorios y de apoyo dan lugar a una mayor supresión viral.

- Terapia cognitivo-conductual: existe evidencia directa de una tasa de supresión viral más alta en comparación con la atención ordinaria.
- Capacitación en habilidades conductuales: impartir capacitación o sesiones sobre adhesión terapéutica. Estas intervenciones incluyen intervenciones modulares y enfoques encaminados a mejorar las aptitudes para la vida, optimizar las actitudes y el comportamiento y mejorar los conocimientos.

Los beneficios de todas las intervenciones encontradas compensan de manera significativa cualquier posible efecto nocivo. El asesoramiento entre pares se suele considerar una intervención de costo bajo, que ha sido sumamente costo-efectiva en algunos entornos. Las intervenciones como la terapia cognitivo-conductual y la capacitación en habilidades conductuales requieren una mayor inversión inicial en formación y recursos. Los mecanismos recordatorios, las intervenciones telefónicas y los mensajes de texto al teléfono móvil son de costo bajo en la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos. La costo-efectividad variará en función del entorno y el contexto epidémico. El grupo de formulación de directrices operativas propuso una recomendación fuerte, habida cuenta de los posibles beneficios en cuanto a los resultados de los pacientes, la viabilidad en una diversidad de entornos y el costo bajo.

Intervenciones de apoyo

Otras intervenciones también pueden ser útiles para abordar las dificultades específicas que influyen en la adhesión o la supresión viral. La evaluación, la atención y el apoyo nutricional son componentes esenciales de la atención de las personas con infección por el VIH. Los programas contra el VIH deben velar por que se cumplan las políticas nacionales existentes sobre el apoyo nutricional, con el fin de potenciar al máximo la adhesión al TAR y alcanzar resultados óptimos en materia de salud, sobre todo en los entornos con inseguridad alimentaria. El apoyo nutricional podría incluir asesoramiento nutricional, transferencias de dinero en efectivo, subsidios de alimentación o vales para alimentos. Los estudios indican que prestar apoyo nutricional a las personas que reciben TAR disminuye el riesgo de falta de adhesión en las personas que sufren inseguridad alimentaria (69).

El apoyo económico puede aminorar el riesgo de falta de adhesión (70). Los programas y los prestadores de atención deben considerar la posibilidad de adoptar un método programático más amplio de reducción de los costos de la atención a las personas con infección por el VIH. Esto incluye evitar los desembolsos directos en el lugar de la atención (por medicamentos, medios de diagnóstico y servicios médicos), la ayuda para el transporte, la descentralización de la atención y la disminución de la frecuencia de las citas a los establecimientos de salud. Los programas tienen que considerar los aspectos éticos y de equidad que implica la provisión de apoyo económico o de incentivos no monetarios a las personas con infección por el VIH. Es posible que sea necesario formular criterios normalizados de apoyo a las personas que reciben TAR en función de los niveles del ingreso nacional.

Equidad y aceptabilidad

Una revisión de la evidencia cualitativa (71) de la aceptabilidad de las intervenciones encaminadas a mejorar la adhesión detectó algunos temas específicos según la intervención, como los programas educativos dirigidos a las personas y las familias (grado alto de certeza), mensajes al teléfono móvil (grado alto de certeza), actividades de extensión de los trabajadores de salud (grado de certeza moderado) e intervenciones complejas (grado bajo de certeza). La confidencialidad y la privacidad y el fortalecimiento de las redes sociales se detectaron como temas transversales en 31 estudios.

Las intervenciones pueden ser más aceptables cuando consideran las costumbres culturales locales y las creencias religiosas. Las intervenciones entre pares suelen ofrecer una buena aceptabilidad, sobre todo en los adolescentes, quienes consideran que escuchar las experiencias y aprender de otras personas que encuentran las mismas dificultades es fundamental para reforzar la adhesión y fomentar la participación en la atención (72).

Consideraciones sobre la aplicación: seguimiento de la adhesión

El seguimiento eficaz de la adhesión requiere una combinación de estrategias sobre la base de la capacidad de recursos económicos y humanos, la aceptabilidad para las personas con infección por el VIH y el personal de salud, y una comprensión del contexto local.

Seguimiento de la carga viral

El seguimiento de la carga viral se considera el criterio de referencia en la vigilancia de la adhesión terapéutica y la confirmación de la respuesta al tratamiento. Aunque el fracaso terapéutico a menudo es causado por fallas en la adhesión al TAR, también puede ser resultado de otros factores como la farmacorresistencia, la malabsorción, las interacciones farmacológicas y otros factores atribuibles al paciente, a la enfermedad y a los fármacos. Por esta razón, se deben considerar otros métodos de seguimiento de la adhesión que ofrezcan información complementaria acerca de las posibles causas del fracaso virológico o que respalden la adhesión en los entornos donde no se cuenta con las pruebas de la carga viral. La OMS recomienda que, después de una cuantificación inicial alta de la carga viral (>1000 copias/ml), se lleve a cabo una intervención de refuerzo de la adhesión antes de practicar la segunda determinación. Con este método se ha obtenido una nueva supresión viral en más de 70% de los pacientes (73). El seguimiento de la carga viral tiene además un gran potencial para motivar la adhesión.

Registros de farmacia de la reposición de la medicación

Los registros de reposición de la medicación aportan información sobre el momento en que las personas recogen sus ARV (74, 75). Los registros de la farmacia son más fiables que la autnotificación (76) y ya forman parte de los marcos nacionales de seguimiento y evaluación en muchos entornos.

Información suministrada por el paciente

Los datos autnotificados son fáciles de recolectar y pueden constituir un complemento útil cuando se estima la falta de adhesión, pero están sujetos al sesgo de recuerdo (77). El asesoramiento sobre la importancia de recordar las dosis de TAR y un entorno que promueva y facilite la notificación honesta de la falta de adhesión son componentes fundamentales del seguimiento de la adhesión al TAR en los ámbitos de la atención corriente.

Recuento de pastillas

Contar los comprimidos que quedan en los frascos puede ayudar a evaluar la adhesión. El recuento de comprimidos suele realizarse durante las consultas clínicas periódicas. Sin embargo, algunas personas eliminan comprimidos antes de acudir a la consulta, con lo cual se sobrestima la adhesión. El recuento de comprimidos también exige una inversión considerable de tiempo al personal de atención de salud, lo cual puede no ser viable en los entornos de la atención habitual. Se ha observado que el recuento de pastillas funciona mejor cuando se combina con la autnotificación de la adhesión (78).

Lagunas en la investigación

Se precisan nuevas investigaciones que determinen los siguientes aspectos:

- la manera óptima de lograr un seguimiento dinámico de la adhesión y reconocer mediante una selección sencilla a los pacientes que más necesitan apoyo a la adhesión;
- las intervenciones de apoyo a la adhesión en los grupos poblacionales más expuestos a una adhesión deficiente (como los niños y los adolescentes, las embarazadas, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y las personas que consumen drogas inyectables);
- los posibles efectos sinérgicos de combinar dos o varias intervenciones que tengan un efecto sobre los factores individuales, el apoyo social y factores del sistema de salud; y
- la eficacia práctica del TAR de acción prolongada en el mejoramiento de la adhesión y la supresión viral.

6.7 Frecuencia en que se realizan las consultas clínicas y se recoge la medicación

NUEVA

Recomendaciones

- Se recomiendan consultas clínicas menos frecuentes (cada 3 a 6 meses) en las personas con situación clínica estable que reciben TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).^a
- Se recomienda que la medicación se recoja de manera menos frecuente (cada 3 a 6 meses) en las personas con situación clínica estable que reciben TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).^b

^a En la fecha de las consultas clínicas corrientes, se debe coordinar la recogida programada de la medicación a fin de disminuir la frecuencia de las citas.

^b Se debe fortalecer la gestión del suministro de los ARV a fin de asegurar su disponibilidad y prevenir los desabastecimientos, en el marco de una frecuencia menor para recoger la medicación.

Antecedentes

Durante el período inicial de ampliación del suministro de TAR en los entornos de ingresos bajos y medianos, la mayoría de las personas que acudían por primera vez en busca de atención de la infección por el VIH presentaban una infección avanzada, que con frecuencia precisaba una atención médica intensiva (79). Esta situación dio origen a la práctica característica de citas mensuales a los establecimientos de salud con fines de evaluación clínica (80). Puesto que las directrices recomiendan ahora el tratamiento en estadios más tempranos de la enfermedad, se observa cada vez más que, con un TAR eficaz y una adhesión terapéutica adecuada, las personas alcanzan una esperanza de vida casi normal (81-83). Los programas contra el VIH dispensan tratamiento a un número cada vez mayor de personas que reciben TAR y que se encuentran en una situación clínica estable, y es necesario racionalizar la prestación de la atención a fin de disminuir la carga de los sistemas de salud, sobre todo en los países con prevalencia alta de la infección por el VIH. Las consultas clínicas frecuentes también imponen una carga a las personas que reciben TAR, y la necesidad de desplazarse al consultorio y los costos económicos del viaje se asocian con un mayor riesgo de adhesión deficiente y retención baja en la atención (84). En consecuencia, las estrategias

que disminuyen la frecuencia de las consultas clínicas, incluida la dispensación del TAR en la comunidad, se han asociado con una mayor retención (85, 86).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Dado que las consultas clínicas y el momento de recoger la medicación a menudo coinciden, se evaluaron ambas en una revisión sistemática combinada que encontró ocho estudios (un ensayo aleatorizado por conglomerados, dos ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios de cohortes) en Estados Unidos, Kenya, Malawi, Sudáfrica y Uganda, que presentaban datos comparativos sobre la repercusión de la disminución de la frecuencia de las consultas clínicas. En general, la revisión encontró que una reducción de la frecuencia de las consultas clínicas de las personas en situación clínica estable se asociaba con una mejoría considerable de la retención, sin diferencias en los resultados de mortalidad. En la misma revisión se encontraron tres estudios de España, Malawi y Sudáfrica que indicaban que una disminución de la frecuencia de la reposición del TAR se asociaba también con una mejor retención en la atención. Los estudios mostraban además una tendencia positiva hacia una mayor adhesión (87). No hubo evidencia de que la disminución de la frecuencia para recoger el TAR diese lugar a más complicaciones o un abandono de la atención.

La recomendación fuerte de disminuir la frecuencia de las consultas clínicas y de recoger la medicación está respaldada por la ampliación de la disponibilidad del TAR y el hecho de que las personas acuden más temprano en busca de atención y precisan menos atención médica intensiva. Se prevé que esta tendencia continuará a medida que los países evolucionen hacia el suministro de TAR a todas las personas con infección por el VIH sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4. Además, las consultas clínicas mensuales de los pacientes estables que reciben TAR imponen un costo adicional considerable a las personas y a los servicios de salud. El hecho de disminuir la frecuencia de las consultas clínicas y de recoger el TAR ahorrará costos a los pacientes y a los servicios de salud. Todos los análisis de los costos realizados en la revisión sistemática están en favor de una reducción del costo por paciente al disminuir las citas.

Equidad y aceptabilidad

La aplicación de estas recomendaciones puede mejorar la equidad al aliviar la carga que implica para las personas asistir con frecuencia a los exámenes clínicos y a recoger la medicación. Esta carga es mayor en las personas de zonas rurales (mayores distancias) y en las personas con ingresos muy bajos (costos asociados con ausencias laborales). Esta recomendación está respaldada por la aceptabilidad notificada por la población joven y los adultos, quienes mencionan una mayor comodidad y menos interrupciones de los planes diarios.

Consideraciones relacionadas con la implementación

La disminución de la frecuencia de las consultas clínicas y la recogida del TAR ya se ha aplicado a la infección por el VIH y otras enfermedades crónicas en una diversidad de entornos de ingresos bajos y medianos. Al poner en práctica estas recomendaciones, los programas tienen que coordinar las consultas clínicas corrientes con la recogida planificada de la medicación a fin de disminuir la frecuencia de las citas. Es necesario fortalecer la gestión de las compras y los suministros de ARV con el fin de garantizar la disponibilidad de los fármacos y prevenir los desabastecimientos en el marco de la recogida menos frecuente de la medicación (véase el apartado 6.10 "Integración y vinculación de los servicios").

En algunos entornos se está considerando la instauración de consultas clínicas aún menos frecuentes (es decir, anuales) en las personas con situación clínica estable que reciben TAR. En la actualidad

no existe evidencia publicada que respalde este enfoque como una recomendación formal en las presentes directrices, pero se reconoce que puede ser una estrategia aceptable en ciertos contextos y para determinados grupos de la población.

Consideraciones relacionadas con la población

Mujeres embarazadas y lactantes

Las mujeres embarazadas o lactantes que reciben TAR pueden precisar un seguimiento más estrecho y consultas más frecuentes que otros grupos poblacionales. Puede ser necesario considerar la necesidad de prestar apoyo y asesoramiento psicosociales, sobre todo con respecto a la alimentación del lactante y la atención puerperal. Se deben aplicar modelos de atención diferenciada desde el principio del embarazo hasta el final del período de lactancia materna.

Niños

Las necesidades de los niños evolucionan a medida que crecen, sobre todo durante las fases rápidas de crecimiento y desarrollo, la adolescencia temprana y alrededor del momento de la revelación del estado frente al VIH. Los modelos de atención diferenciada se deben modificar en función de las necesidades del niño. El seguimiento del crecimiento es un componente importante de la atención pediátrica de la infección por el VIH y es necesario para ajustar la posología del TAR. Este aspecto debe destacarse en el marco del modelo de atención diferenciada.

Adolescentes

El desarrollo rápido puede influir en la adhesión al tratamiento, la retención en la atención y las necesidades de apoyo de los adolescentes. Es necesario reconocer la evolución de las capacidades y la independencia que empiezan a adquirir los adolescentes y también la participación de los cuidadores. Las rutinas cotidianas muy cargadas y cambiantes, así como las prioridades concurrentes, pueden hacer que las consultas frecuentes sean un problema para los adolescentes. Es fundamental practicar una supervisión estrecha de la participación de los adolescentes en la atención, un seguimiento dinámico y rápido e introducir estrategias de reincorporación. El hecho de facilitar la independencia y el autocuidado favorece la atención diferenciada de los adolescentes. Las intervenciones entre pares y otros servicios comunitarios también pueden facilitar el reconocimiento oportuno de los adolescentes que precisan apoyo y seguimiento complementario (véase el apartado 6.11 "Prestación de servicios relacionados con la infección por el VIH a adolescentes").

Lagunas en la investigación

Se precisa nueva evidencia sobre la viabilidad y los beneficios de programar consultas clínicas y que se recoja la medicación de una manera cada vez más espaciada (más de 6 meses), y es necesario examinar este tema en diversos grupos poblacionales.

6.8 Delegación de funciones y tareas compartidas

NUEVAS

Recomendaciones

- Los prestadores de atención de salud no profesionales capacitados y supervisados pueden distribuir el TAR a adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).
- Los profesionales clínicos que no son médicos, las parteras y el personal de enfermería capacitados pueden iniciar el TAR de primera línea (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- Los profesionales clínicos que no son médicos, las parteras y el personal de enfermería capacitados pueden realizar el seguimiento de los pacientes en TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- Los agentes de salud comunitarios capacitados y supervisados pueden dispensar el TAR entre las consultas clínicas periódicas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Estas recomendaciones se aplican a todos los adultos, los adolescentes y los niños con infección por el VIH.

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

El número de trabajadores de salud disponible sigue siendo insuficiente en muchos entornos donde existe una carga alta de la infección por el VIH. La delegación de funciones y las tareas compartidas implican una redistribución de las tareas en los equipos del personal de salud. Se reasignan tareas específicas al personal de salud con capacitación más corta y menor formación profesional con el fin de optimizar los recursos humanos disponibles. Aunque también es fundamental aumentar el número de trabajadores de salud, es preciso redistribuir y delegar las tareas clínicas a fin de lograr que el personal de salud disponible sea suficiente.

En el 2013, la OMS formuló recomendaciones sobre la delegación de funciones en relación con el inicio, el mantenimiento y la dispensación del TAR. Estas recomendaciones están respaldadas por una revisión sistemática de cuatro ensayos aleatorizados y seis estudios observacionales (88). En general, los datos no mostraron ninguna diferencia en la mortalidad y hubo alguna evidencia de reducción de las tasas de pérdida durante el seguimiento cuando el personal de enfermería o profesionales diferentes de los médicos iniciaban o procuraban el mantenimiento de las personas en el TAR o cuando agentes de salud comunitarios atendían el mantenimiento de las personas en el TAR, en comparación con la práctica de estas tareas por el personal médico. La calidad de la atención en estos estudios se logró impartiendo formación y ofreciendo tutorías y supervisión al personal de enfermería, los profesionales clínicos diferentes de los médicos y los agentes de salud comunitarios, y estableciendo mecanismos claros de derivación de los pacientes y sistemas eficaces de evaluación y seguimiento (88).

Las presentes directrices formulan una nueva recomendación para que los prestadores no profesionales capacitados y supervisados distribuyan el TAR a adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH. Varios entornos con carga alta de la infección por el VIH sufren de una escasez crítica de personal de farmacia para emprender esta tarea. Además de su escasez absoluta, el personal de farmacia tiende a concentrarse en los entornos urbanos, los grandes hospitales y las farmacias privadas, lo cual acentúa la escasez en los entornos rurales y de atención primaria (89-91). La distribución comunitaria del TAR a las personas en situación clínica estable puede aliviar la carga de la atención a las personas con infección por el VIH y a los servicios de salud al reducir la frecuencia de las consultas clínicas y de la recogida de la medicación. Además, los estudios de cohortes retrospectivos en Uganda, la República Unida de Tanzania y Zambia revelan que la distribución comunitaria de ARV da lugar a una disminución mucho mayor del abandono de la atención por parte de los pacientes que cuando se dispensan en los servicios de los establecimientos de salud (92).

Fundamentos y evidencia de apoyo

En una revisión sistemática en la que se comparó la dispensación de fármacos ARV por personas diferentes de los farmacéuticos con la distribución por farmacéuticos se encontraron dos ensayos aleatorizados por conglomerados que comparaban los resultados de la atención comunitaria de la infección por el VIH con la atención de tipo ambulatorio (93). El primer ensayo evaluaba los resultados de los pacientes (la carga viral, las cifras de linfocitos CD4, las infecciones oportunistas y el cambio de esquema de TAR) cuando el TAR se administraba en medio comunitario por asesores comunitarios de salud con infección por el VIH, en comparación con la administración del TAR en consultorios y la atención prestada por profesionales de salud. En los entornos comunitarios, el TAR era distribuido por asesores comunitarios de salud que recibían formación y tutoría en la selección de los pacientes y su derivación cuando estaba indicada y la distribución de ARV preparados por el personal de la farmacia. Las personas que recibían atención en la comunidad habían recibido TAR durante más de seis meses, no presentaban complicaciones clínicas y habían notificado un grado alto de adhesión al tratamiento (94). Las personas en los grupos que recibían la atención corriente acudían cada mes a los establecimientos de salud, recogían la medicación ARV en la farmacia del centro y recibían atención por parte del personal de salud. El segundo ensayo evaluaba el fracaso virológico en las personas que obtenían el TAR de los prestadores no profesionales en la comunidad, en comparación con el suministro corriente del TAR por parte de profesionales de salud en los establecimientos sanitarios (95).

El metanálisis no encontró ninguna diferencia en la mortalidad ni en el fracaso virológico de las personas que recibían atención por un equipo comunitario y las que recibían atención prestada por profesionales en un establecimiento de salud. Hubo menos personas perdidas durante el seguimiento en el grupo de atención comunitaria. En ambos grupos se observaron niveles altos de adhesión terapéutica autonotificada, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. La calidad general de la evidencia es baja. Los prestadores no profesionales también formaban parte de una intervención comunitaria más amplia que añadía factores de confusión favorables al éxito de la intervención, además de distribuir el TAR.

Se formuló una recomendación fuerte en favor de la distribución del TAR por prestadores no profesionales capacitados y supervisados a adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH, pese a la baja calidad de la evidencia, al considerar que la experiencia existente con el programa de agentes de salud comunitarios y trabajadores no profesionales capacitados y supervisados que llevan a cabo otras tareas dentro del proceso continuo de la detección, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH. Existen además ejemplos importantes en el sector más general de la salud, en

los cuales se asigna a los agentes de salud comunitarios, con capacitación mínima, la prestación de atención curativa y preventiva en los servicios de salud maternoinfantil, diagnóstico y tratamiento de la malaria, y atención de la tuberculosis.

Posibles beneficios y daños

Los beneficios de salud pública de que prestadores no profesionales distribuyan el TAR consisten en un aumento general del número de prestadores, que ayuda a superar la escasez de personal en los establecimientos, una disminución de la congestión en los consultorios y la prestación de servicios más cerca de las comunidades, lo que respalda la retención en la atención. Donde el suministro y la gestión de las existencias de ARV no son fiables, la distribución de los fármacos por fuera de los establecimientos de salud aumentaría los puntos de distribución y podría agravar los desabastecimientos. Ninguno de los dos estudios en la revisión sistemática incluyó personas con comorbilidades ni niños. La recomendación es pertinente en estos grupos poblacionales y los ajustes de la posología, necesarios a medida que el niño crece, se pueden hacer sin riesgo durante las citas en el consultorio y atender el mantenimiento del tratamiento en la comunidad.

Costo y costo-efectividad

Puede haber un aumento inicial de los costos por la capacitación y otros costos asociados con la introducción de la distribución comunitaria del TAR. Sin embargo, los estudios señalan costos considerables para los pacientes cuando tienen que desplazarse a los servicios de salud centralizados a fin de recoger la medicación. Un estudio de Uganda indicó que el costo para las personas que recibían atención hospitalaria había sido tres veces superior al costo para las personas que recibían la atención en el hogar (95).

Equidad y aceptabilidad

Una síntesis de la evidencia cualitativa señaló que la delegación de funciones puede mejorar la vinculación a la atención y la adhesión terapéutica, y ayuda a los programas contra el VIH a hacer frente a la escasez de personal profesional de salud (18). El fortalecimiento de la relación entre las personas con infección por el VIH y las comunidades locales puede empoderar a las personas. En Malawi, se contrataron personas de la comunidad como ayudantes de farmacia con el fin de envasar y distribuir los ARV y mejorar la capacidad de los servicios farmacéuticos; se facilitó así la distancia entre las consultas y se redujeron los tiempos de espera y el volumen de trabajo de los profesionales en los establecimientos de atención de salud (96).

Consideraciones relacionadas con la implementación

La formación y la tutoría iniciales y continuas, la supervisión de apoyo y la planificación administrativa han sido primordiales en el éxito de los programas que han introducido la delegación de funciones. Los programas que han de adoptar estas recomendaciones tendrán que capacitar y establecer un sistema rutinario de supervisión de apoyo al personal de salud, incluidos los prestadores no profesionales. La adopción de estrategias de delegación de funciones y tareas compartidas a menudo requiere modificar los marcos normativos y las políticas nacionales, de manera que nuevos equipos de personal de salud puedan cumplir nuevas tareas. La OMS recomienda que todo el personal de salud, incluidos los prestadores no profesionales, reciban una remuneración adecuada (97) y la experiencia con el programa indica que es difícil mantener los servicios de salud con base en el servicio voluntario exclusivamente. La participación de las autoridades normativas nacionales, las asociaciones profesionales y otros interesados directos

es necesaria cuando se define el alcance de la práctica, las funciones y las responsabilidades del personal de salud.

Es importante que el sistema de la cadena de suministro local tenga en cuenta la delegación de funciones y las responsabilidades compartidas y los modelos comunitarios de entrega de ARV a fin de garantizar la provisión de existencias suficientes. Es necesario que el sistema de información logística de la gestión de suministros incorpore todos los puntos de distribución de ARV, incluidos los centros de distribución de los prestadores no profesionales que prestan atención en la comunidad (véase el apartado 6.13 "Gestión de los sistemas de compra y suministro de productos de salud relacionados con el VIH").

NUEVA

Indicación de buenas prácticas

El personal capacitado y supervisado que no pertenece al laboratorio, incluido el personal no profesional, puede obtener muestras sanguíneas por punción digital.

La OMS recomienda la participación de prestadores no profesionales capacitados y supervisados en la prestación de servicios seguros y eficaces de pruebas de detección del VIH con medios de diagnóstico rápido (véase el apartado 2.3.1 "Servicios previos y posteriores a las pruebas diagnósticas"). Se realizó una revisión sistemática (98) con el objeto de evaluar los resultados de la delegación de la función de obtener muestras sanguíneas mediante punción capilar digital para las pruebas diagnósticas relacionadas con el VIH a miembros del personal que no pertenecen al laboratorio (es decir, personal médico, de enfermería y de partería) y a prestadores no profesionales, en comparación con los profesionales de laboratorio que realizaban la misma tarea. En la revisión se encontraron 27 estudios (evaluaciones observacionales y técnicas), la mayoría de África subsahariana (88%). Los resultados de los estudios fueron discordantes debido a la diversidad de equipos de personal de salud, tipos de prueba utilizados y resultados que se evaluaban. Todos los estudios comunicaban un grado alto de aceptabilidad por parte de los usuarios y del personal de salud, que concordaba con los resultados de la síntesis de evidencia cualitativa sobre la aceptabilidad de la delegación de funciones (véanse las recomendaciones para la delegación de funciones). La discordancia de los resultados de los estudios, el alto riesgo de sesgo y las limitaciones de los datos notificados disminuye la posibilidad de sacar conclusiones definitivas solamente de la revisión sistemática.

Se formuló una indicación de buenas prácticas sobre la delegación de funciones para la obtención de muestras sanguíneas mediante punción capilar digital, dados los beneficios globales, que compensaban cualquier posible efecto perjudicial. Los miembros del personal de enfermería, partería y médico realizan fácilmente las pruebas de detección del VIH y participan en la obtención de las muestras para el diagnóstico temprano del lactante y la determinación de la cifra de linfocitos CD4 en el lugar de atención en muchos entornos, lo cual constituye el fundamento de esta indicación de buenas prácticas. La ampliación de la punción capilar digital a los prestadores no profesionales favorecerá un mayor acceso a los medios de diagnóstico esenciales y la descentralización de la atención de la infección por el VIH. En diversos entornos, el personal no profesional capacitado y supervisado ya realiza las pruebas de detección del VIH y practica la obtención de muestras por punción capilar digital. No se ha notificado ningún efecto perjudicial derivado de esta estrategia; sin embargo, es necesario contar con un sistema de garantía de la calidad para una aplicación eficaz y segura. Las directrices consolidadas de la OMS sobre los servicios de pruebas de detección del VIH aportan reflexiones complementarias y etapas clave destinadas a una aplicación eficaz relacionada con la realización de pruebas y obtención de muestras por parte de prestadores no profesionales (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Creación de capacidad en materia de recursos humanos

A medida que se ha ampliado la escala de aplicación del tratamiento y la atención de la infección por el VIH en el último decenio, la formación durante el servicio ha adquirido una función primordial en el rápido incremento de las competencias del personal de salud. Se debe impartir capacitación a todos los trabajadores de salud, incluidos los agentes de salud comunitarios y los prestadores no profesionales, y ofrecer tutoría y supervisión de manera periódica a fin de garantizar una atención de máxima calidad y la aplicación oportuna de las políticas nacionales actualizadas. Habida cuenta de la rapidez de la evolución de los conocimientos sobre la atención relacionada con el VIH y su tratamiento, los países deben considerar la instauración de un sistema de apoyo a la formación continua del personal de salud, que incluya un programa de tutoría clínica y supervisión de apoyo periódicas (99). La utilización de nuevas tecnologías como el autoaprendizaje por computador, la educación a distancia, los cursos en línea y las consultas telefónicas podría complementar la formación en aulas durante el servicio y favorecer un empleo eficiente del tiempo del personal de salud y de otros recursos. Asimismo, es importante fortalecer los componentes de los cursos existentes sobre el tratamiento y la atención relacionados con el VIH antes de la incorporación al servicio, destinados a los trabajadores de salud que se gradúan y los que reciben certificación en distintas disciplinas. Los trabajadores de salud también deben estar preparados para atender la infección por el VIH como una enfermedad crónica, trabajar en equipo o aplicar las nuevas directrices y protocolos nacionales.

Los gestores de programas también deben respaldar la formulación y la aplicación de políticas encaminadas a crear un entorno favorable a la contratación, la retención, la remuneración y la motivación de los trabajadores de salud en las zonas rurales o remotas, donde el movimiento de personal y el abandono pueden ser mucho mayores que en los ámbitos urbanos.

En muchos países, las personas con infección por el VIH, los agentes y los voluntarios de la comunidad ya están participando en la prestación de servicios de pruebas de detección, asesoramiento, atención, tratamiento y apoyo social relacionados con el VIH. Además, las personas con infección por el VIH participan en la capacitación de los trabajadores de salud como instructores expertos. La participación de las personas con infección por el VIH en la capacitación de trabajadores de salud y en la prestación de servicios relacionados con esta enfermedad puede ofrecer el beneficio adicional de contribuir a superar el estigma y la discriminación asociados con el VIH.

Lagunas en la investigación

Se necesitan nuevas investigaciones que determinen la viabilidad y la seguridad de una mayor delegación de funciones con el fin de mejorar el acceso al tratamiento, que pueden incluir el inicio y el mantenimiento del TAR en la comunidad, con espaciamiento de las consultas clínicas en los establecimientos de salud.

No se cuenta con evidencia de calidad alta sobre el inicio del TAR de segunda línea por los profesionales clínicos y el personal de partería y enfermería capacitados que no son médicos. Nuevas investigaciones en esta esfera permitirían determinar los beneficios y los efectos nocivos de la aplicación de esta estrategia en los entornos donde el personal médico es escaso.

6.9 Descentralización

Recomendaciones

La descentralización del tratamiento y la atención de la infección por el VIH se debe considerar como un medio para aumentar el acceso a la atención y mejorar la retención:

- el inicio del TAR en los hospitales y su mantenimiento en establecimientos de salud periféricos (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja);
- el inicio y mantenimiento del TAR en establecimientos de salud periféricos (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja); y
- el inicio del TAR en establecimientos de salud periféricos y su mantenimiento en el ámbito comunitario (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)^a.

^a El ámbito comunitario incluye los puntos de actividades de extensión, los puestos de salud, los servicios prestados en el hogar o en organizaciones comunitarias. La frecuencia de las consultas clínicas dependerá del estado de salud.

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

La rápida ampliación de los programas de suministro de TAR ha planteado importantes dificultades a los sistemas de salud en los entornos con carga de enfermedad alta y recursos limitados. En muchos entornos con carga alta de la infección por el VIH, los tiempos de espera en los consultorios son prolongados debido a la gran afluencia de pacientes que necesitan atención. La descentralización del tratamiento y la atención relacionados con el VIH disminuye los períodos de espera de las personas que reciben atención en los establecimientos y acerca estos servicios a los hogares de las personas. Asimismo, la descentralización del tratamiento y la atención de la infección por el VIH fortalece la participación de las comunidades al vincular las intervenciones comunitarias a los establecimientos de salud y puede optimizar el acceso a los servicios y favorecer el comportamiento de búsqueda de atención y respaldar la retención en la atención. Las personas con infección por el VIH, las comunidades afectadas y las intervenciones comunitarias cumplen una función primordial en la provisión de pruebas de detección, tratamiento, atención y apoyo relacionados con el VIH.

Fundamentos y evidencia de apoyo

Esta recomendación, formulada en el 2013, está respaldada por una revisión sistemática que encontró 16 estudios (dos ensayos aleatorizados por conglomerados y 14 estudios de cohortes) que evaluaron modelos descentralizados de tratamiento y atención de la infección por el VIH. La revisión ofrece evidencia en favor de que la descentralización de la atención relacionada con el VIH, ya sea de los hospitales a los centros de salud o de los centros de salud a la comunidad, mejora el acceso y fomenta la retención de los pacientes en la atención sin alterar los resultados clínicos. Con la excepción de uno, todos los estudios se llevaron a cabo en África subsahariana; los beneficios de la descentralización pueden diferir en diferentes contextos (100).

Consideraciones relacionadas con la implementación

El modelo óptimo de descentralización del TAR (parcial o total) depende del contexto local, incluida la carga de enfermedad por la infección por el VIH y el sistema de prestación de atención de salud. Los programas deben determinar cuáles servicios clínicos y de laboratorio estarán disponibles en qué nivel del sistema de prestación de la atención de salud.

Los gestores de programas deben considerar los valores y las preferencias de las personas destinatarias de la atención y el número probable de personas que acudirían a los entornos descentralizados, y determinar si la descentralización acerca los servicios a personas que de otro modo tendrían que recorrer grandes distancias con el propósito de recibir el TAR.

La descentralización se debe aunar a iniciativas que fortalezcan los sistemas de vinculación y derivación. Los programas de tratamiento comunitario se deben vincular a la atención corriente en los establecimientos de salud, a servicios adecuados de laboratorio, medios diagnósticos y de seguimiento y evaluación, y a sistemas eficientes de gestión de medicamentos y suministros.

Se deben definir las normas de la atención para cada nivel del sistema de salud. La función de cada nivel debe corresponder a su capacidad y las estructuras jerárquicas y la rendición de cuentas deben ser claras y comprenderse bien. En muchos entornos, la descentralización del TAR requiere la delegación de funciones a fin garantizar la diversidad necesaria de trabajadores de salud en los centros periféricos. Se necesita un marco normativo apropiado (leyes, reglamentos, políticas y directrices) que facilite el cumplimiento de las tareas por parte de los diferentes equipos de personal de salud.

Pueden ser necesario realizar modificaciones adaptadas a grupos poblacionales específicos. Los servicios de atención y tratamiento de la infección del VIH dirigidos a las embarazadas y puérperas y a los niños expuestos al VIH o con la infección se pueden prestar en entornos descentralizados, y esta es una opción preferida en los medios con carga alta de la infección por el VIH donde un gran número de mujeres y niños acuden a los servicios de salud en el ámbito de la atención primaria. En los entornos con carga baja de la infección por el VIH, puede ser más apropiado un modelo centralizado de prestación de servicios con vínculos a la comunidad. Algunos grupos como los adolescentes y los grupos de población clave pueden preferir recibir los servicios relacionados con el VIH en un establecimiento que no esté cerca de su hogar, debido al estigma y las preocupaciones relacionadas con la revelación. En estos entornos, los gestores de programas deben tener en cuenta los valores y las preferencias de los usuarios en el momento de diseñar modelos adecuados de prestación de servicios.

6.10 Integración y vinculación de los servicios

La atención crónica requiere la integración y la vinculación de los servicios conexos con el fin de garantizar una coordinación asistencial integral y congruente de los pacientes a largo plazo. Esto comprende la prestación de servicios afines en el mismo ámbito, la existencia de sistemas de intercambio de información y mecanismos eficaces de derivación de los pacientes a otros entornos asistenciales y otros prestadores. La integración y la vinculación de los servicios puede contribuir a reducir el número de oportunidades desaprovechadas para iniciar el TAR, reforzar el apoyo a la adhesión y optimizar la retención en la atención.

6.10.1 Prestación del TAR en los entornos de atención de la salud maternoinfantil

Recomendación

En las situaciones de epidemia generalizada se debe iniciar y mantener el TAR en las embarazadas, las púerperas y los lactantes que cumplan los criterios^a en los entornos de atención de la salud maternoinfantil, vinculándolos a la atención continua relacionada con el VIH y el TAR cuando sea apropiado (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).

^a Todas las personas con infección por el VIH cumplen ahora los criterios para iniciar el TAR, independientemente de la cifra de linfocitos CD4.

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

El acceso al TAR de las mujeres embarazadas y lactantes con infección por el VIH sigue planteando problemas, como también los plantea la prestación de servicios esenciales relacionados con el VIH a los lactantes expuestos al virus o infectados y garantizar que los servicios de PTMI lleguen a las adolescentes embarazadas, las trabajadoras sexuales y las mujeres que consumen drogas inyectables.

Debido a que muchas mujeres con infección por el VIH solo acceden a los servicios de salud cuando están embarazadas, los entornos de atención de salud maternoinfantil brindan una oportunidad única para ofrecer el acceso al TAR (101, 102). En la mayoría de las epidemias generalizadas de la infección por el VIH, los servicios de salud maternoinfantil se prestan al nivel de la atención primaria, donde las embarazadas y los niños suelen acudir a los servicios de salud. La OMS recomienda ofrecer las pruebas de detección del VIH a las embarazadas por iniciativa del profesional, como un componente esencial de los servicios de salud maternoinfantil y del niño (véase el apartado 2.6.2 “Otros grupos poblacionales prioritarios: embarazadas”). La OMS también recomienda que se practique la prueba diagnóstica para las parejas estables u ocasionales de todas las embarazadas y sus parejas en los servicios de salud maternoinfantil durante las epidemias generalizadas de infección por el VIH, y que se considere ofrecer esta prueba a los grupos de población clave en las epidemias concentradas y de bajo nivel (17).

El TAR debe estar disponible en los consultorios de salud maternoinfantil o fácilmente accesible en un modelo conexo de prestación de servicios. Los países con epidemias generalizadas podrían considerar la adopción de un método progresivo para dispensar el TAR en los entornos de salud maternoinfantil, que permita transformarlos eficazmente en centros de suministro de TAR, asignando la prioridad a los establecimientos con mayor carga de la infección por el VIH y creando sistemas de salud que garanticen la administración ininterrumpida del TAR, fomenten la adhesión terapéutica y respalden la retención en la atención.

No todos los centros de atención maternoinfantil tienen la capacidad de ofrecer a largo plazo el tratamiento y la atención contra el VIH a las mujeres, sus parejas y sus hijos. En estos entornos deberá evaluarse cuál es el momento más adecuado para realizar la transición y la vinculación de las madres y sus hijos a los servicios de atención de pacientes crónicos con infección por el VIH. La evaluación debe tener en cuenta aspectos como la capacidad y la calidad de la atención relacionada con el VIH en el ámbito de la salud maternoinfantil, la aceptabilidad y la proximidad de otros centros asistenciales relacionados con el VIH y la carga de enfermedad.

Fundamentos y evidencia de apoyo

En la revisión sistemática realizada con el fin de respaldar esta recomendación en el 2013 se evaluaron los efectos de proporcionar atención y tratamiento contra el VIH a las mujeres en el ámbito de la atención prenatal y la salud maternoinfantil, en comparación con la derivación a los consultorios de suministro de TAR, en las situaciones de epidemia generalizada. Un ensayo aleatorizado por conglomerados y tres estudios observacionales indicaron que los servicios integrados mejoraban la aceptación y la adhesión al TAR durante el embarazo, pero los resultados relacionados con la mortalidad, la morbilidad y la respuesta inmunitaria maternas, la utilización de las pruebas de detección del VIH para lactantes y la transmisión maternoinfantil fueron equivalentes (103-107). Los prestadores percibían que los servicios integrados mejoraban la eficiencia, acortaban los períodos de espera de los usuarios y mejoraban las relaciones entre los prestadores de atención y los pacientes, con lo cual se reducía la estigmatización y se lograba una mejor atención y mayor adhesión al tratamiento (108). Habida cuenta del potencial para mejorar el acceso y prestar servicios aceptables, aumentar la adhesión y la retención, esta es una recomendación fuerte pese a la calidad muy baja de la evidencia. La alternativa a la administración del TAR en el ámbito de la atención maternoinfantil consiste en derivar a las mujeres y los lactantes a los establecimientos de atención relacionada con el VIH. En los modelos basados en la derivación puede ocurrir además que las mujeres y los lactantes reciban la atención en centros diferentes, con la posible consecuencia de disminuir la vinculación y la cobertura del TAR.

6.10.2 Prestación del TAR en los entornos de tratamiento de la tuberculosis y prestación del tratamiento antituberculoso en los entornos de atención de la infección por el VIH

Recomendaciones

En los medios con carga alta de tuberculosis e infección por el VIH, se debe iniciar el TAR en las personas con infección por el VIH en los entornos donde se administra el tratamiento antituberculoso, vinculándolas a la atención continua relacionada con el VIH y el TAR (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).

En los medios con carga alta de tuberculosis e infección por el VIH, el tratamiento antituberculoso de las personas con infección por el VIH se puede brindar en entornos de atención de la infección por el VIH donde también se haya realizado el diagnóstico de tuberculosis (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

En el 2014, la cobertura del TAR fue inferior a 40% del número total estimado de personas que habían contraído la enfermedad tuberculosa asociada con el VIH en 20 de los 41 países con la carga más alta de tuberculosis e infección por el VIH (109). Desde el 2010, la OMS ha recomendado que se inicie el TAR a todas las personas con infección por el VIH que tienen tuberculosis activa, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4. El tratamiento antituberculoso se debe iniciar primero, seguido cuanto antes del TAR en las primeras 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento de la

tuberculosis (véase el apartado 4.3.5 “Sincronización del TAR en adultos y niños con diagnóstico de tuberculosis”). También se recomienda la profilaxis con CTX en todas las personas con infección por el VIH y tuberculosis activa, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4 (véase el apartado 5.2.1 “Profilaxis con cotrimoxazol”). Estas recomendaciones tienen por objeto facilitar una cobertura ampliada del TAR a las personas con infección por el VIH y tuberculosis, y respaldar el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis activa. Las medidas de control de la infección tuberculosa (véase el anexo 16) son cruciales en los entornos de atención de la infección por el VIH, a fin de reducir al mínimo el riesgo de transmisión nosocomial de la tuberculosis.

Fundamentos y evidencia de apoyo

En la revisión sistemática realizada con el fin de respaldar estas recomendaciones en el 2013 (110) se evaluó la eficacia práctica de la administración del TAR en los entornos de tratamiento de la tuberculosis. La revisión encontró 19 estudios observacionales, muchos de los cuales mostraban una mayor aceptación del TAR y un inicio más oportuno. Sin embargo, los datos sobre la mortalidad y el éxito del tratamiento antituberculoso fueron discordantes. En la revisión sistemática que evaluaba la efectividad de administrar el tratamiento antituberculoso en los entornos asistenciales relacionados con el VIH se encontraron cinco estudios observacionales. Dos de ellos notificaban una disminución de la mortalidad y otro comunicaba tasas de mortalidad equivalentes. Las tasas de éxito del tratamiento antituberculoso y el grado de aceptación del TAR eran similares en todos los estudios (110). En el momento de formular las recomendaciones, se tuvo en cuenta la calidad de la evidencia junto con los riesgos y los beneficios programáticos.

6.10.3 Prestación del TAR en los entornos donde se suministra el tratamiento de sustitución con opioides

Recomendación

El TAR se debe iniciar y mantener en las personas con infección por el VIH que cumplan los criterios^a en los entornos de atención donde se proporciona el tratamiento de sustitución con opioides (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja).

^a Todas las personas con infección por el VIH son cumplen ahora los criterios para iniciar el TAR, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4.

Fuente: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>).

Antecedentes

Estas directrices recomiendan que se apliquen los mismos criterios para recibir el TAR a todas las personas con infección por el VIH, independientemente de que consuman drogas o no. La OMS recomienda el tratamiento de sustitución con opioides (TSO) (con metadona o buprenorfina) para tratar la dependencia de los opiáceos, sumado al apoyo psicosocial (111). Donde esté disponible, el tratamiento de la dependencia de los opiáceos debe integrarse y administrarse conjuntamente con el TAR para quienes los necesiten. Aunque existen algunos indicios de que el TSO mejora los resultados del tratamiento de la infección por el VIH en las personas con la infección que consumen drogas inyectables, el TSO no debe constituir una condición para iniciar o mantener el TAR en las personas

que consumen opiáceos. La administración del TAR en los entornos que dispensan el TSO puede ampliar el acceso al TAR a las personas que se inyectan drogas.

Dada la tasa alta de encarcelamiento en las personas que consumen drogas inyectables, es necesario desplegar esfuerzos para conseguir que el TAR esté disponible como parte de los servicios de salud penitenciarios. Es necesario mantener la continuidad del tratamiento y la atención mediante las derivaciones apropiadas cuando las personas se reintegren en la comunidad.

Fundamentos y evidencia de apoyo

En la revisión sistemática realizada con el fin de respaldar esta recomendación en el 2013 se encontraron un ensayo aleatorizado y tres estudios observacionales que evaluaban el efecto de administrar el TAR en los entornos asistenciales que proporcionan el TSO. En la mayoría de estos estudios el tamaño de la muestra era pequeño. Algunos estudios indicaban una tendencia hacia una mayor supresión viral y disminución de la mortalidad, pero otros señalaban tasas equivalentes de supresión viral y de mortalidad (112-114).

Esta recomendación respalda la ampliación del TAR mediante la prestación del servicio en los entornos que dispensan el TSO. El TSO debe ofrecerse sin costo alguno o cubierto por el seguro público de enfermedad y debe ser accesible a todas las personas que lo necesitan, incluidas las personas reclusas en prisión y otros entornos cerrados. Los programas contra el VIH tendrán que seguir colaborando estrechamente con otros prestadores de servicios, a fin de garantizar la aplicación eficaz de esta recomendación. Las directrices unificadas de la OMS sobre la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH dirigidos a los grupos de población clave aportan orientaciones sobre el mantenimiento de programas eficaces de TSO. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1&ua=1).

6.10.4 Servicios de atención de las ITS y de planificación familiar en los entornos de atención de la infección por el VIH

NUEVA

Recomendación

Los servicios de atención de las infecciones de transmisión sexual (ITS) y de planificación familiar se pueden integrar a los entornos de atención de la infección por el VIH (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

Antecedentes

Existe una notable superposición de las características demográficas y el perfil de riesgo de las personas que acuden a los servicios de tratamiento y atención de la infección por el VIH y los servicios de salud reproductiva y sexual. La OMS recomienda que se ofrezcan los servicios de pruebas de detección del VIH en la práctica corriente a las personas con alguna ITS, en todos los entornos epidémicos y a los usuarios de la planificación familiar en los entornos con una epidemia generalizada. Los datos de los países en África subsahariana confirman tasas altas de embarazos no deseados (51-84%) en las mujeres con infección por el VIH (115-118). Existe además una mayor necesidad no atendida de servicios de planificación familiar en las mujeres con infección por el VIH que están inscritas en los servicios de atención de esta infección, en comparación con la población general.

Un estudio en Uganda mostró que 75% de las mujeres con infección por el VIH presentaban una necesidad desatendida de planificación familiar, esta carencia que era más del doble de la notificada por las mujeres sin infección por el VIH (34%) (119). Existe un conjunto de datos limitado, aunque cada vez mayor, que indica que muchas mujeres en Asia con infección por el VIH carecen de acceso a los servicios de planificación familiar y presentan tasas desproporcionadamente altas de embarazos no deseados y abortos (120). La probabilidad de un embarazo no deseado, de cargas virales detectables durante el embarazo y de tasas más altas de transmisión maternoinfantil es mayor en las adolescentes, en comparación con las madres en la edad adulta (121). Es necesario dar prioridad a este grupo en el acceso a los servicios de planificación familiar adaptados a los adolescentes.

Los servicios de atención de las ITS y de planificación familiar se pueden prestar de manera conjunta con la atención crónica de la infección por el VIH en los entornos de atención primaria. La integración y la vinculación de estos servicios puede ampliar el acceso a todos ellos. El diagnóstico de sífilis en las embarazadas se encuentra cada vez más integrado a los servicios de pruebas de detección del VIH, y la eliminación doble de la transmisión maternoinfantil del VIH y la sífilis constituye un objetivo de salud pública a escala mundial.

Fundamentos y evidencia de apoyo

En una revisión sistemática se hallaron tres estudios (una cohorte retrospectiva y dos estudios transversales comparativos) de países de ingresos bajos y medianos. Los estudios evaluaban el efecto producido por la prestación de servicios de planificación familiar acerca del uso de métodos anticonceptivos en entornos de atención de la infección por el VIH sobre la tasa de embarazos no planificados o no deseados en las personas registradas en la atención de la infección por el VIH (122). Todos los estudios notificaban una mejor utilización de métodos anticonceptivos en comparación con las mujeres derivadas a una consulta externa de atención maternoinfantil o de planificación familiar. Un ensayo aleatorizado por conglomerados que examinaba la integración de la planificación familiar en los servicios de atención y tratamiento relacionados con el VIH en Kenya encontró que la integración era viable, con costo bajo de aplicación y costo-efectiva (123). La revisión no halló estudios que evaluaran la prestación de servicios relacionados con las ITS en los entornos de atención de la infección por el VIH. La calidad general de la evidencia es muy baja debido al diseño observacional de los estudios y a la falta de datos sobre la prestación de servicios relacionados con las ITS en los entornos de atención relacionada con el VIH en los países de ingresos bajos y medianos. Existe evidencia de que la prestación integrada de servicios es costo-efectiva y da lugar a economías de escala (124-126).

Se formuló una recomendación condicional sobre la integración de los servicios de atención de las ITS y de planificación familiar en los entornos de atención del VIH, al tener en cuenta la experiencia existente con el programa, la posibilidad de reducción de los costos y la evidencia en favor de la viabilidad y la aceptabilidad. La prestación de servicios integrados mejorará el acceso y ampliará la oportunidad de ofrecer servicios de atención de las ITS y de planificación familiar a un grupo clave de adultos y adolescentes.

Equidad y aceptabilidad

En una revisión sistemática de la evidencia cualitativa se encontraron diez estudios en Uganda, Ghana, Kenya, Malawi, Swazilandia y Zambia (127-136). Se realizó además un diálogo de la comunidad mundial y grupos de debate en Bangladesh, Burundi, Etiopía, Myanmar y Uganda con el objeto de evaluar las percepciones de las personas con infección por el VIH sobre la prestación

de los servicios de ITS y de planificación familiar en los entornos de atención de la infección por el VIH. Tres estudios evaluaron las percepciones de los prestadores de atención de salud. En general, la integración de los servicios de ITS y planificación familiar en los ámbitos asistenciales relacionados con el VIH es un modelo de prestación de servicios aceptable, y es el preferido por las personas con infección por el VIH y los prestadores de servicios. Muchas personas con infección por el VIH expresaron una preferencia por recibir servicios de planificación familiar en un ambiente “dedicado exclusivamente al VIH”.

Viabilidad

La prestación de servicios integrales y amplios relacionados con la infección por el VIH y la salud sexual y reproductiva ya forma parte de las políticas nacionales en varios entornos con carga alta de la infección por el VIH (137). La viabilidad y los modelos de integración de los servicios de ITS y planificación familiar en entornos asistenciales relacionados con el VIH suelen ser específicos del contexto. La aplicación eficaz de los servicios integrados a escala nacional exige un ambiente favorable que incluya la colaboración entre los diversos programas, sobre todo en cuanto se refiere a los recursos humanos y la gestión de los suministros, la supervisión de apoyo y la planificación conjunta de los programas, el seguimiento y la evaluación. Entre las principales dificultades citadas por los prestadores de atención y los gestores de programas se cuentan el registro deficiente de los pacientes, los desabastecimientos de productos básicos, las ideas erróneas de los usuarios acerca de los efectos secundarios de algunos métodos anticonceptivos y un mayor volumen de trabajo para el personal de salud, en especial con respecto a la gestión de las bases de datos.

Consideraciones relacionadas con la implementación

Es esencial ofrecer un seguimiento a las púerperas con infección por el VIH y a sus hijos lactantes expuestos al virus con respecto a la atención de la infección y también a la atención corriente del puerperio y la salud del niño. La consulta inicial de seguimiento del lactante se suele programar en el momento de la primera cita de vacunación, a las 4 a 6 semanas. En condiciones ideales, el seguimiento de la madre se debe programar al mismo tiempo y debe comprender una evaluación puerperal, orientación de planificación familiar y revisión del esquema de ARV con apoyo a la adhesión (138). En la medida de lo posible se debe fomentar la atención centrada en la familia, según la cual la madre, su bebé y la pareja reciben atención en el mismo lugar.

La atención de los adolescentes con infección por el VIH ofrece una oportunidad de aportar información y servicios integrales la salud sexual y reproductiva, que incluyen las prácticas sexuales sin riesgo, la prevención y el tratamiento de otras ITS, la educación sobre el sexo y la sexualidad, y los servicios de planificación familiar. El sexo y la sexualidad se deben tratar de una manera positiva y libre de prejuicios con todos los adolescentes, con independencia de su estado serológico frente al VIH. Los modelos integrados de prestación de servicios también brindan una oportunidad de prestar servicios integrales a los grupos de población clave.

6.10.5 Transición de la atención

Una continuidad asistencial eficaz de la infección por el VIH garantiza que los pacientes permanezcan en la atención cuando se transfieren a diferentes servicios y prestadores. La transición de la atención puede verse afectada negativamente por el estigma y la discriminación, el temor a la revelación a nuevos profesionales y la ansiedad o la incomodidad que resulta de los cambios de prestadores de atención, el estilo de su práctica y la ubicación. Algunos ejemplos de transición

son los adolescentes que evolucionan de la atención pediátrica a la atención para adultos, las embarazadas y las puérperas que evolucionan de los servicios de salud materno-infantil a la atención relacionada con el VIH, los pacientes que hacen la transición del hospital a los establecimientos de atención primaria, los pacientes en transición de la atención en los establecimientos a los servicios comunitarios, y los pacientes en los establecimientos correccionales en transición a la asistencia ambulatoria general. Es necesaria una planificación eficaz y apoyo a los pacientes con el objeto de lograr que estas transiciones tengan lugar de la mejor manera posible.

6.11 Prestación de servicios relacionados con la infección por el VIH a adolescentes

Recomendaciones



- **Se deben instaurar servicios de salud adaptados a los adolescentes en los servicios relacionados con la infección por el VIH a fin de lograr su participación y mejorar los resultados (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).**
- Las estrategias comunitarias pueden mejorar la adhesión al tratamiento y reforzar la retención en la atención de los adolescentes con infección por VIH (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).
- La capacitación de los trabajadores de salud puede contribuir a la adhesión terapéutica y a mejorar la retención en la atención de los adolescentes con infección por el VIH (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).
- Es necesario asesorar a los adolescentes acerca de los posibles beneficios y los riesgos de revelar a otras personas su estado serológico con respecto a la infección por el VIH, y empoderarlos y apoyarlos para que determinen si quieren hacerlo y cuándo, cómo y a quién (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

Fuente: HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).

Antecedentes

Las presentes directrices recomiendan que se inicie el TAR a todos los adolescentes (de 10 a 19 años de edad) con infección por el VIH, independientemente de la cifra de linfocitos CD4 o el estadio clínico (véase el apartado 4.3.3 "¿Cuándo se debe iniciar el TAR en adolescentes (de 10 a 19 años de edad)?"). La cohorte de adolescentes con infección por el VIH es cada vez más grande y comprende a los adolescentes infectados desde el nacimiento y los que contrajeron el VIH posteriormente en la niñez y la adolescencia. Si bien todavía faltan datos sobre los resultados en materia de salud en este grupo etario, la evidencia reciente indica que los adolescentes con infección por el VIH son subatendidos por los servicios actuales relacionados con el VIH, y tienen un acceso notablemente inferior al TAR y una menor cobertura (139). Los adolescentes están muy expuestos a la pérdida durante el seguimiento antes y también después de haber iniciado el TAR; este riesgo es más grave en las personas entre los 15 y los 24 años de edad y las que acuden a los servicios de PTMI del VIH (140-146).

Fundamentos y evidencia de apoyo

Todos los adolescentes, incluidos los que tienen infección por el VIH, hacen frente a obstáculos considerables al acceder a los servicios sanitarios, debido a sus conocimientos escasos e inadecuados sobre la salud, su capacidad limitada para transitar por el sistema de salud, las exigencias legales del consentimiento paterno o de los cuidadores, y su insuficiencia de recursos para asumir los costos directos y los costos conexos (147, 148). Los adolescentes hacen frente a niveles considerables de estigma y discriminación, sobre todo los que forman parte de grupos de población clave, en quienes la penalización de comportamientos como el trabajado sexual, el consumo de drogas y las relaciones sexuales con personas del mismo sexo, perpetúa aún más la exclusión social y obstaculiza acceso a los servicios de salud y de apoyo (149, 150).

La deficiencia de la calidad de los servicios también limita la participación de los adolescentes en la atención de salud. Los adolescentes suelen percibir como inaceptables los servicios de salud debido a preocupaciones con respecto a la confidencialidad y las actitudes negativas de los prestadores de salud (150, 151, 153). Con frecuencia la organización de los servicios no se adapta a sus necesidades y rutinas, los horarios de atención son poco prácticos, inflexibles y los ambientes no son acogedores (150, 151). Cuando los adolescentes evolucionan de los servicios pediátricos a los servicios para adultos y no encuentran suficiente consideración y apoyo, pueden abandonar la atención. Las rápidas modificaciones sociales y del desarrollo que se producen durante la adolescencia exacerbaban la repercusión de estos obstáculos y pueden tener consecuencias profundas en la forma como los adolescentes abordan los servicios de salud (151).

Habida cuenta de sus necesidades específicas, los adolescentes con infección por el VIH necesitan servicios de gran calidad y una atención integral que fomente el acceso, refuerce la retención y respalde la adhesión. Esto incluye la asistencia psicosocial, los servicios de salud sexual y reproductiva, y la atención de la salud mental (151, 152). El marco de la OMS de calidad de la atención de los servicios de salud adaptados a los adolescentes ofrece una definición operativa útil (recuadro 6.1) (153, 154). Existen además normas mundiales para mejorar la calidad de los servicios de atención de salud a los adolescentes que facilitan su aplicación (recuadro 6.2) (155).

Recuadro 6.1. Características definidas por la OMS de los servicios de salud amigables para los adolescentes

Equitativos: Todos los adolescentes, no solo los que pertenecen a determinados grupos, pueden acceder a los servicios de salud que necesitan.

Accesibles: Los adolescentes pueden acceder a los servicios que se prestan.

Aceptables: Los servicios de salud se prestan de una manera que satisface las expectativas de los adolescentes.

Apropiados: Los servicios de salud prestados corresponden a los servicios que necesitan los adolescentes.

Eficaces: Los servicios de salud apropiados se prestan de una manera correcta y contribuyen positivamente a la salud de los adolescentes.

Se realizó una revisión sistemática (156) con el propósito de evaluar la eficacia práctica de los servicios de salud adaptados a los adolescentes con infección por el VIH, en comparación con la atención ordinaria. Debido a la poca evidencia disponible, se amplió la revisión para incluir toda

la población de adolescentes y jóvenes hasta los 24 años de edad inclusive. Los servicios de salud adaptados a los adolescentes se definieron según las características de la OMS y las normas mundiales para mejorar la calidad de los servicios de atención de salud de los adolescentes. Se encontraron once ensayos aleatorizados (157-167) y ocho estudios observacionales (168-175) de cuatro de las seis regiones de la OMS. Cuatro estudios se centraban en los adolescentes con infección por el VIH y el resto en la salud sexual y reproductiva, la prevención de la infección por el VIH, la salud mental, la diabetes, la salud general y el abandono del tabaquismo. Todos los estudios incluían dos o varias de las características de la OMS y las normas mundiales para mejorar la calidad de estos servicios. Solo un estudio incluía todas las características de la OMS y ningún estudio abordaba todas las normas mundiales.

La población joven que estaba en servicios de salud adaptados a los adolescentes en lugar de la atención ordinaria presentaban mejorías pequeñas pero significativas con respecto a diversos resultados, incluidos los resultados en materia de salud (tasas menores de embarazo); utilización de los servicios de atención de salud (acudían al consultorio por razones de salud mental, asesoramiento y pruebas de detección del VIH y consultas ambulatorias); aceptación (pruebas de detección del VIH); conocimientos (forma de contraer la infección por el VIH y las ITS, prevención del embarazo y la salud sexual); actitudes (hacia el sexo y las pruebas de detección del VIH); comportamiento de reducción del riesgo sexual (utilización de preservativos); competencias personales (utilización de preservativos o tratamiento de la diabetes); y aceptabilidad de los servicios. No se observaron diferencias con respecto al modo de vida saludable o los resultados en materia de calidad de vida. En la población joven con infección por el VIH expuesta a los servicios de salud adaptados a los adolescentes en comparación con la población joven expuesta a la atención ordinaria, se observaron mejorías pequeñas pero significativas con respecto a la reducción de carga viral a corto plazo y la adhesión al TAR a largo plazo. La calidad general de la evidencia es baja. Se formuló una recomendación fuerte pese a la calidad baja de la evidencia, citando el mejoramiento alentador de los resultados, la experiencia existente con el programa, y la evidencia en favor de la viabilidad y la aceptabilidad por parte de los usuarios.

Costo y costo-efectividad

Ningún estudio ha evaluado los recursos necesarios o la costo-efectividad de los servicios de salud adaptados a los adolescentes en los ámbitos asistenciales relacionados con el VIH. Sin embargo, un estudio de modelización de los costos y un análisis retrospectivo de los costos de los servicios de salud adaptados a los adolescentes en países de ingresos bajos y medianos señalaron que, aunque se precisan recursos complementarios a fin de garantizar la prestación de este tipo de servicios de buena calidad, las inversiones destinadas a su aplicación y su ampliación de escala, sobre todo en el caso de servicios que ofrecen múltiples intervenciones, son valorados y tienen un impacto positivo en los adolescentes (176, 177).

Equidad y aceptabilidad

Las estrategias adaptadas a los adolescentes buscan lograr que todos los adolescente accedan a los servicios de salud que necesiten, garantizar que se cumplen las normas y los procedimientos que facilitan la prestación de estos servicios y que el personal de salud trate a todos los adolescentes con igual atención y respeto, independientemente de su estado frente al VIH, su comportamiento u otras características.

En preparación para la formulación de las presentes directrices se realizó una consulta mundial de 470 adolescentes y jóvenes con infección por el VIH y un análisis de situación de más de 200 establecimientos en la Región de África de la OMS (150, 178). Se analizaron demás las

contribuciones de dos estudios cualitativos longitudinales multinacionales inéditos con 147 adolescentes con infección por el VIH (179).

Los principales temas sobre la aceptabilidad y las estrategias propuestas para mejorar la prestación de servicios se centraban en la información y el apoyo que fomentan el potencial personal y estaban orientados a la búsqueda de soluciones; las oportunidades de un debate abierto y honesto; el desarrollo de competencias sobre la salud sexual y reproductiva y la revelación del estado frente al VIH desde una edad temprana; la atención integral que aborde temas diferentes del VIH como la asistencia a los adolescentes de grupos de población clave; la flexibilidad de la programación de las citas al consultorio que se acomode a los horarios escolares; los servicios sin costo más cercanos al hogar y los servicios comunitarios; los horarios y los espacios dedicados a los adolescentes; las intervenciones y los servicios impulsados por pares; y la competencia del personal de salud en el trato con los adolescentes.

Viabilidad

Se examinó la viabilidad programática y en los establecimientos de prestar servicios de salud adaptados a los adolescentes. El análisis de situación de los establecimientos evaluó la disponibilidad de servicios apropiados de tratamiento de la infección por el VIH destinados a los adolescentes (181). Treinta y cinco por ciento de los establecimientos informaron que los pacientes adolescentes se atendían por separado de los adultos o los niños gracias a la dedicación exclusiva de determinados horarios, personal o espacios. Un estudio de casos de un consultorio público de atención de la infección por el VIH en la provincia de KwaZulu-Natal en Sudáfrica señalaba que es viable ofrecer enfoques de atención de salud adaptados a los adolescentes en un ámbito de servicios relacionados con el VIH. Aunque los costos económicos sean bajos, habrá que tomar en consideración la necesidad de que participen los interesados directos, incluidos los adolescentes, de capacitación específica para atender a los adolescentes, de una rotación mínima del personal de salud y de contar con el tiempo suficiente para planificar la reestructuración de los servicios. Una encuesta de gestores de programas contra la infección por el VIH refería que las principales dificultades cuando se prestan servicios relacionados con el VIH a los adolescentes consiste en la falta de prestadores de salud con formación adecuada y la necesidad de una mejor preparación los servicios de atención de salud (180).

La experiencia en Zimbabwe reveló varias condiciones para la ampliación a escala de los servicios relacionados con la infección por el VIH adaptados a los adolescentes. Estas condiciones incluyen una respuesta nacional y multisectorial coordinada; políticas y directrices sensibles a las necesidades de esta población; una participación importante de los adolescentes; la formación y tutoría constante a los prestadores de servicios de salud; el fortalecimiento de los sistemas comunitarios; la vinculación de las intervenciones comunitarias a los establecimientos de salud; y un marco nacional de seguimiento y evaluación, con desglose de los datos e indicadores claros para los adolescentes.

Consideraciones relacionadas con la implementación

Las normas mundiales para mejorar la calidad de los servicios de atención de salud de los adolescentes ofrecen una estrategia de aplicación de estos servicios (recuadro 6.2) (152). Las normas describen el nivel deseado de la atención y lo que debe hacerse para cumplirlas.

En la guía de aplicación se describen otras medidas destinadas a la puesta en práctica de las normas a escala nacional, distrital y de los establecimientos (158). Estas normas y medidas son de interés para los servicios relacionados con la infección por el VIH dirigidos a los adolescentes.

Las consideraciones sobre la aplicación, específicas de la atención relacionada con el VIH incluyen las siguientes:

- armonizar las estrategias de prestación de servicios relacionados con el VIH con las normas, los protocolos y las actividades de los servicios de salud adaptados a los adolescentes definidas a nivel nacional o por la OMS;
- incluir la aplicación de enfoques adaptados a los adolescentes en los sistemas de supervisión y vigilancia de los servicios de salud relacionados con el VIH;
- garantizar a los prestadores de servicios de salud oportunidades de formación, investigación y desarrollo personal en materia de atención y tratamiento de la infección por el VIH en los adolescentes;
- fomentar la participación de los prestadores de servicios, los adolescentes y otros interesados directos clave en la identificación de actividades aceptables y viables;
- aplicar estrategias de servicios de salud adaptadas a los adolescentes en todos los servicios relacionados con la infección por el VIH que utilizan los adolescentes, incluida la atención prenatal para adolescentes embarazadas y con infección por el VIH;
- establecer vínculos y sistemas de derivación que procuren una continuidad asistencial integral, sobre todo durante la transición de los servicios pediátricos a los servicios de adultos que se ocupan de la infección por el VIH; y
- abordar las necesidades y las vulnerabilidades de los adolescentes de los grupos de población clave (181).

Recuadro 6.2. Normas mundiales para mejorar la calidad de los servicios de atención de salud de los adolescentes

| | |
|---|--|
| Conocimientos básicos de los adolescentes sobre la salud | Norma 1. El establecimiento de salud pone en funcionamiento sistemas destinados a lograr que los adolescentes estén bien informados sobre su propia salud y sepan dónde y cuándo obtener los servicios de salud. |
| Apoyo comunitario | Norma 2. El establecimiento de salud pone en funcionamiento mecanismos destinados a lograr que los padres, los tutores y otros miembros de la comunidad y las organizaciones comunitarias reconozcan la importancia de prestar servicios de atención de salud a los adolescentes, respalden esta prestación y fomenten la utilización de los servicios por parte de los adolescentes. |
| Conjunto de servicios apropiado | Norma 3. El establecimiento de salud ofrece un conjunto de servicios de información, orientación, diagnóstico, tratamiento y atención que satisface las necesidades de todos los adolescentes. Los servicios se prestan en el establecimiento y mediante las redes de derivación de pacientes, la vinculación y las actividades de extensión. |
| Competencias de los prestadores de atención | Norma 4. Los prestadores de atención de salud poseen las competencias técnicas necesarias para ofrecer una prestación eficaz de servicios de salud a los adolescentes. Los profesionales de salud y también el personal de apoyo respetan, protegen y hacen efectivos los derechos de los adolescentes a la información, la privacidad, la confidencialidad, la no discriminación, una actitud exenta de prejuicios y el respeto. |

Recuadro 6.2. (Continuación)

| | |
|---|---|
| Características de los establecimientos | Norma 5. El establecimiento de salud ofrece un horario de atención conveniente, un ambiente acogedor y limpio, y preserva la privacidad y la confidencialidad. El centro cuenta con los equipos, los medicamentos, los suministros y la tecnología necesarios para garantizar una prestación eficaz de servicios a los adolescentes. |
| Equidad y no discriminación | Norma 6. El establecimiento de salud presta servicios de buena calidad a todos los adolescentes, sin tener en cuenta su capacidad de pagar, la edad, el sexo, el estado civil, el grado de instrucción, el origen étnico, la orientación sexual ni otras características. |
| Mejoramiento de la calidad de los datos y su utilización | Norma 7. El establecimiento de salud recopila, analiza y aplica los datos sobre la utilización de los servicios y la calidad de la atención, desglosados por edad y sexo, con el fin de respaldar el mejoramiento de la calidad. El personal del establecimiento recibe apoyo que favorece su participación en el progreso continuo de la calidad. |
| Participación de los adolescentes | Norma 8. Los adolescentes participan en la planificación, el seguimiento y la evaluación de los servicios de salud, en la toma de decisiones relacionadas con la atención de salud que reciben y también en algunos aspectos de la prestación de servicios. |

Fuente: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-standards-adolescent-care/es/

Recursos complementarios

Adolescent HIV testing, counselling and care: implementation guidance for health providers and planners. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/hiv-testing-counselling/en).

HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).

Normas mundiales para mejorar la calidad de los servicios de atención de salud de los adolescentes: Guía de aplicación de un enfoque fundamentado en las normas para mejorar la calidad de los servicios de salud prestados a los adolescentes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-standards-adolescent-care/es/).

Interagency Working Group on Key Populations: technical brief series on young key populations (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/hiv-young-msm/en>).

Lagunas en la investigación

La investigación debe contribuir a comprender mejor la forma de instaurar los servicios de salud adaptados a los adolescentes a un nivel programático y la costo-efectividad de estos enfoques en los servicios relacionados con la infección por el VIH de los países de ingresos bajos y medianos. La investigación sobre las necesidades de prestación de servicios a los adolescentes con infección por el VIH debe examinar el conjunto mínimo de medidas; los modelos de prestación de los servicios en diferentes niveles, incluidos los que se dirigen a los grupos de población clave y a las adolescentes embarazadas con infección por el VIH; la integración de la salud sexual y reproductiva en los servicios de suministro del TAR a los adolescentes; las intervenciones de apoyo a la revelación segura; los conocimientos básicos sobre el tratamiento; las intervenciones que abordan el tema de la salud mental; y los efectos de la capacitación de los prestadores de servicios y las intervenciones entre pares.

6.12 Mejora de la calidad de los servicios relacionados con la infección por el VIH

Antecedentes

Este apartado proporciona una breve orientación a los gestores de programas y los prestadores de atención de salud sobre la mejora de la calidad de los servicios de atención relacionados con el VIH. La orientación se centra en los principales principios, enfoques e intervenciones y destaca las prácticas de garantía de la calidad y mejora de la calidad basadas en la aplicación y la experiencia de los programas. Además, los programas contra el VIH deben ser innovadores y responder a los problemas locales, y además velar por el fortalecimiento del seguimiento programático y la utilización sistemática de los datos del programa con el fin de mejorar la calidad de los servicios. La calidad de la atención pone de relieve que los servicios deben ser eficaces en alcanzar los resultados en materia de salud previstos y que las prácticas de atención deben estar centradas en la persona y ser seguras (182). En la estrategia mundial de la OMS sobre los servicios de salud integrados y centrados en la persona se describe esta iniciativa y se brinda una sinopsis de la evidencia y las buenas prácticas (183, 184). Se precisan enfoques que mejoren la calidad de los servicios de atención de la infección por el VIH al nivel de la gestión de los programas y también de los establecimientos de salud y la comunidad donde se prestan (185). Una intervención que busca cumplir con los resultados previstos en materia de salud, debe estar fundamentada en evidencia de calidad alta y lograr un nivel de cobertura que traslade los resultados previstos a la población.

Justificación del fortalecimiento de la calidad de los servicios de atención relacionados con el VIH

Una atención de buena calidad significa que las personas con infección por el VIH reciben la atención que necesitan con el fin de conservar la salud y la calidad de vida. Con respecto a los programas y los prestadores de atención de salud, una atención de calidad contra el VIH optimiza la efectividad y la eficacia práctica del programa. Para las instancias normativas y los organismos de financiamiento, una atención de buena calidad es una condición importante que permite conservar la salud en la población y procura la utilización óptima de los recursos disponibles.

Los programas contra el VIH deben tener por objeto prestar servicios de atención de la infección por el VIH de buena calidad desde un principio, al incorporar la calidad en las políticas nacionales, el plan estratégico, el marco de información estratégica y los planes operativos y de prestación de servicios. La calidad de la atención no se debe entender como otra actividad de los servicios corrientes contra el VIH ni como un proyecto a corto plazo destinado a corregir los problemas de aplicación o las deficiencias; la calidad se debe incorporar en las actividades diarias a todos los niveles, desde la prestación de servicios hasta la gestión nacional de los programas.

Estrategia mundial de la OMS sobre los servicios de salud integrados y centrados en la persona

La estrategia mundial de la OMS sobre los servicios de salud integrados^a y centrados en la persona^b representa una reorientación fundamental de la manera en que se deben financiar, gestionar y prestar los servicios de salud. Sin una estrategia de servicios de salud integrados y centrados en la persona, la atención de salud será cada vez más fragmentada, ineficiente e insostenible. La estrategia propone que todas las personas tengan acceso a servicios de salud proporcionados de modo tal que respondan a sus necesidades y que sean equitativos, seguros, eficaces, eficientes, oportunos y de una calidad aceptable.

En el contexto de la prestación de servicios relacionados con el VIH, la atención centrada en la persona incluye los siguientes aspectos:

- promover destrezas en los prestadores de atención de salud para que se comuniquen eficazmente con las personas;
- suministrar la información y el apoyo que necesitan las personas a fin de que tomen decisiones fundamentadas y participen de manera activa en la atención que reciben y en su autocuidado;
- ofrecer a los pacientes un sistema de citas con una frecuencia aceptable;
- evitar los largos períodos de espera en los establecimientos de salud durante las consultas clínicas, la recogida de la medicación o los servicios de laboratorio;
- coordinar la atención cuando las personas requieren múltiples servicios (por ejemplo, tratamiento de la tuberculosis y la infección por el VIH, atención centrada en la familia); y
- prestar servicios integrales integrados, según corresponda y sea pertinente.

^a Los servicios de salud integrados son servicios de salud gestionados y proporcionados de tal manera que las personas reciban sin interrupción servicios de promoción de la salud, prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, coordinación asistencial de las mismas, rehabilitación y servicios de cuidados paliativos en los diferentes niveles y centros asistenciales del sector de la salud y según sus necesidades, a lo largo de todo el ciclo vital.

^b Los servicios de salud centrados en la persona consisten en un enfoque de la atención que adopta deliberadamente el punto de vista de las personas, las familias y las comunidades, y los considera como participantes y beneficiarios de sistemas de salud que inspiran confianza y responden a sus necesidades y preferencias de manera humanitaria y holística. La atención centrada en la persona exige que las personas reciban la educación y el apoyo que necesitan para tomar decisiones y participar en la atención que reciben. La atención se organiza no tanto en función de enfermedades concretas, sino de las necesidades de salud y las expectativas de la persona.

Fuente: WHO global strategy on people-centred and integrated health services (<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/en>).

La OMS, los participantes de una consulta de evaluación de necesidades sobre el fortalecimiento de la calidad de los servicios clínicos relacionados con la infección por el VIH y los miembros del grupo de formulación de directrices operativas propusieron las siguientes indicaciones de buenas prácticas sobre los servicios de atención de la infección por el VIH, que corresponden a la estrategia mundial de la OMS más amplia sobre los servicios de salud integrados y centrados en las personas (187).

Componentes de la garantía de la calidad y la mejora de la calidad

La mejora de la calidad consiste en el proceso de mejorar los servicios y la atención mediante la utilización sistemática de los datos de los pacientes y del programa. Varios factores contextuales

NUEVA

Indicación de buenas prácticas

Los programas contra el VIH deben:

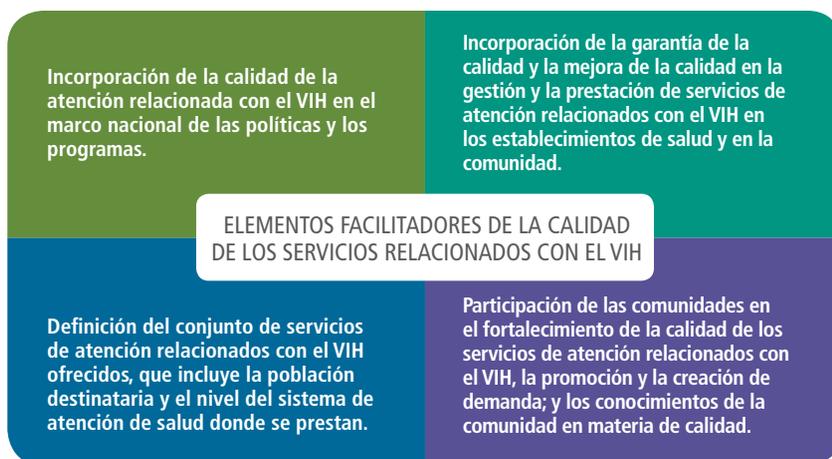
- prestar una atención centrada en la persona que dé prioridad y se organice en torno a las necesidades de salud, las preferencias y las expectativas de la persona y las comunidades, defienda la dignidad individual y el respeto, sobre todo de los grupos vulnerables, y busque la participación de las personas y las familias y les preste el apoyo que necesitan para participar de manera activa en su propia atención mediante la adopción de decisiones fundamentadas;
- ofrecer servicios clínicos y de otro tipo que sean seguros, aceptables y apropiados, proporcionados de manera oportuna y cuyo objetivo consista en reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con la infección por el VIH y mejorar los resultados en materia de salud y la calidad de vida en general; y
- promover una utilización eficiente y efectiva de los recursos.

como el liderazgo y el trabajo en equipo también influyen en la calidad de la atención relacionada con el VIH. Los gestores de programas y los prestadores de atención de salud deben vigilar continuamente la calidad de los servicios de atención relacionados con el VIH (figura 6.2). Esto se puede lograr comparando la aplicación con las normas definidas, analizando y utilizando los datos recopilados en la práctica corriente en el establecimiento, y realizando consultas con los usuarios de los servicios o las redes comunitarias sobre las necesidades, los valores y las preferencias con respecto a los servicios de atención relacionados con el VIH que reciben. Algunas intervenciones sobre la calidad requieren actividades más amplias a escala del sistema que garanticen una mejora sostenida. Por ejemplo, la prestación de TAR en la comunidad, la selección de los pacientes por orden de prioridad con el fin de acortar su período de espera en los consultorios y el recurso a prestadores no profesionales con fines de educación y asesoramiento de los pacientes exigen todos un programa y recursos que respalden su aplicación continua. Las enseñanzas del proceso de mejora de la calidad en la gestión y la prestación de servicios de atención relacionados con el VIH servirán en los procesos de formulación y planificación de las políticas y los programas sucesivos.

Elementos facilitadores de la mejora de la calidad

Los programas relacionados con la infección por el VIH deben proporcionar un marco nacional de fortalecimiento de la calidad de los servicios de atención relacionados con esta enfermedad. Este marco también debe facilitar la rendición de cuentas y la movilización de recursos en los diferentes niveles del sistema de prestación de atención de salud. Además, la integración de la atención de buena calidad de la infección por el VIH en las políticas y los planes estratégicos nacionales facilita la colaboración con otros programas de salud e interesados directos como las asociaciones de profesionales, los organismos de financiamiento, las instituciones de investigación, las comunidades y las redes de personas con infección por el VIH. Un marco nacional también debe destacar las necesidades de las personas o los grupos marginados, responder a las necesidades de recursos destinados a llegar a los grupos subatendidos y abordar la capacidad de personal de salud con el fin de subsanar las deficiencias de la calidad. Las actividades integrales de calidad de la atención deben incluir intervenciones de garantía de la calidad y también de mejora de la calidad. En la figura 6.2 se resumen los elementos facilitadores de una prestación de servicios de gran calidad en la atención de la infección por el VIH.

Figura 6.2. Elementos facilitadores fundamentales de la calidad de los servicios de atención relacionados con el VIH



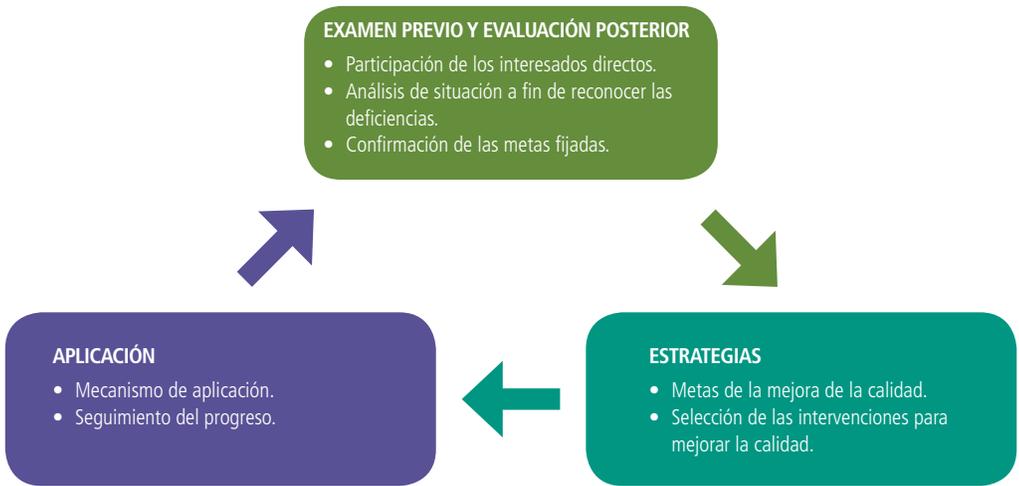
A continuación se presentan varios aspectos primordiales de la integración de la mejora de la calidad de la atención relacionada con el VIH en las políticas, los programas y los planes estratégicos nacionales.

- Asegurar la participación de los interesados directos, incluidas las redes de personas con infección por el VIH, las comunidades y los trabajadores de salud, con el fin de llegar a un entendimiento común en cuanto al fortalecimiento de la calidad de los servicios de atención relacionados con el VIH y la utilización eficiente de los recursos.
- Definir los elementos de las políticas y las estrategias nacionales que deben abordar la calidad de los servicios de atención de la infección por el VIH y el estigma relacionado con el VIH y su repercusión en la obtención de acceso a estos servicios.
- Priorizar las estrategias de garantía de la calidad y mejora de la calidad de la atención de la infección por el VIH (figura 6.3).
- Definir los indicadores clave y los requisitos en materia de notificación, estandarizados a escala nacional, que han de aplicarse en la vigilancia de la calidad de la atención relacionada con el VIH.
- Definir las funciones y las responsabilidades de los interesados directos en los diferentes niveles del sistema de prestación de atención de salud en materia de fortalecimiento de la calidad de los servicios relacionados con el VIH.
- Asignar recursos a la creación de mecanismos que apoyen la mejora de la calidad; a la gestión de los sistemas de información que notifican, supervisan y mejoran la calidad de los servicios relacionados con el VIH; y a la armonización del desempeño mediante la aplicación de buenas prácticas fundamentadas en la evidencia.
- Incorporar la prestación de servicios de atención de la infección por el VIH de gran calidad y centrados en la persona en los principios, los valores y las estrategias de las políticas nacionales y en el plan estratégico contra el VIH.
- Fijar las normas de la atención de la infección por el VIH fundamentada en la evidencia, mediante directrices nacionales que definan el conjunto servicios de atención relacionados con

el VIH que han de prestarse, incluido el nivel del sistema de salud en que se proporcionan y la población o la ubicación geográfica destinatarias.

- Proporcionar un marco nacional de seguimiento destinado a la mejora continua de la calidad de los servicios de atención relacionados con el VIH y velar por que la práctica de la atención corresponda a las directrices y las normas nacionales fundamentadas en la evidencia.

Figura 6.3. Proceso de elaboración de una estrategia de mejora continua de la calidad



6.13 Gestión de los sistemas de compra y suministro de productos de salud relacionados con el VIH

6.13.1 Panorama

Este apartado proporciona directrices operativas sobre la gestión de compras y suministros y destaca la forma en que estos sistemas pueden responder a las nuevas recomendaciones formuladas en las presentes directrices. Existen publicaciones y materiales didácticos fácilmente disponibles que ofrecen orientación exhaustiva sobre la gestión global de estos sistemas. Las referencias de las publicaciones y los materiales pertinentes se presentan al final del apartado.

El objetivo general de los sistemas de gestión de compras y suministros consiste en respaldar la política nacional con la disponibilidad adecuada y continua de las fórmulas termoestables más eficaces de combinaciones de fármacos ARV en dosis fijas, con garantía de calidad, de los medios de diagnóstico y de otros bienes consumibles en los puntos de prestación de servicios, en cantidades suficientes, al costo más bajo posible y de manera oportuna.

La nueva recomendación de iniciar el TAR en todas las personas con infección por el VIH independientemente de la cifra de linfocitos CD4 exigirá una respuesta estratégica nacional integrada que tenga en cuenta los recursos disponibles y ofrezca sistemas sólidos de gestión de compras y suministros en todos los niveles del sistema de salud. Además, el hecho de que todas las personas con infección por el VIH deban recibir TAR acelerará la ampliación a escala de los programas de suministro del TAR. Los gestores de las compras y del programa de suministro del TAR deben trabajar en conjunto a fin de garantizar que el sistema nacional de suministro prevea,

adquiera y distribuya las cantidades de ARV y otros productos necesarios para atender la demanda nacional cada vez mayor y las metas "90-90-90".

Las presentes directrices no comportan modificaciones importantes en los esquemas de TAR recomendados, pero se recomiendan nuevos fármacos como componentes de las pautas terapéuticas alternativas, que pueden tener consecuencias importantes en la gestión de las compras y los suministros.

6.13.2 Consideraciones relacionadas con la implementación

La mayoría de los programas nacionales contra el VIH tendrá que planificar una estrategia progresiva de adopción de las nuevas recomendaciones, sobre todo en cuanto a la ampliación del TAR a todas las personas con infección por el VIH y la introducción de la profilaxis previa a la exposición (PrEP) en los grupos que presentan un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH. En los entornos donde los recursos del programa ya son escasos, la adopción no planificada de estas nuevas recomendaciones con el consecuente aumento de la demanda de medicamentos y medios de diagnóstico puede dar lugar a desabastecimientos y desequilibrios.

Entre las dificultades y oportunidades asociadas con la aplicación de las nuevas recomendaciones de la OMS se cuentan las siguientes:

- la selección de productos;
- la cuantificación y la previsión de la demanda;
- la planificación y la ejecución de las compras, incluida la entrega y la puntualidad de los pedidos;
- la capacidad del suministro mundial para responder a una demanda mundial cada vez mayor;
- el almacenamiento y la distribución, incluidas las restricciones logísticas;
- la supervisión de las modificaciones del consumo y la demanda;
- la frecuencia de recogida de los ARV;
- el flujo de información entre los interesados directos en los diferentes niveles;
- los costos y las oportunidades de ahorro de costos;
- el tiempo de conservación de los ARV;
- el riesgo de desabastecimientos cuando las compras no satisfacen la demanda; y
- el riesgo de caducidad de los productos de salud cuando se han sobreestimado las cantidades adquiridas.

Los programas nacionales contra el VIH deben considerar la posibilidad de instaurar un grupo de trabajo de interesados directos a fin de elaborar un plan que aborde estos temas, con la participación de las instancias normativas de salud, los ejecutores, los especialistas en gestión de compras y suministros, y los representantes de los almacenes médicos centrales y el ministerio de hacienda.

Selección de productos farmacéuticos y de diagnóstico

- Los medicamentos se deben escoger en conformidad con las directrices nacionales del TAR y las necesidades del programa.
- Las directrices nacionales sobre el TAR deben ofrecer orientación en cuanto a los esquemas alternativos en el caso de toxicidades farmacológicas y fracaso terapéutico o desabastecimientos

(por ejemplo, lopinavir/ritonavir [LPV/r] en lugar de atazanavir [ATV]/r; fórmulas que contienen lamivudina [3TC] en lugar de fórmulas que contienen emtricitabina [FTC]).

- Se recomienda reducir al mínimo el número total de esquemas de ARV utilizados, con el fin de optimizar el tratamiento y facilitar la contratación externa. Según las encuestas de país realizadas por la OMS en el 2015, 30% de los países que respondieron utilizan más de diez esquemas de ARV de primera línea diferentes en adultos y adolescentes.
- Antes de incluir nuevos productos en las listas nacionales de medicamentos esenciales, es necesario verificar el estado del registro y la propiedad intelectual a fin de garantizar que el producto se pueda importar.
- Cuando un fármaco ARV escogido no figura en la lista nacional o no está registrado en el país, los gestores del programa contra el VIH deben ponerse en contacto con la autoridad nacional de regulación farmacéutica y solicitar la inclusión de estos fármacos en la lista y su registro. Es también responsabilidad de las empresas farmacéuticas registrar los productos en los países donde los comercializan.
- Los fármacos que la OMS ya no recomienda en ningún esquema de ARV se deben retirar de las directrices nacionales sobre el TAR y de las listas nacionales de medicamentos esenciales, y se deben elaborar planes que faciliten a los pacientes la transición hacia esquemas más eficaces, utilizando las reservas existentes según corresponda.
- La introducción sincronizada de nuevas directrices que incluyan la planificación de la previsión, las compras y la distribución reducirá al mínimo el desperdicio de los productos que se están retirando y la escasez de los productos de recomendación reciente.
- Es necesario optimizar las listas nacionales de medicamentos esenciales para las formas farmacéuticas pediátricas de ARV, según la orientación detallada sobre los productos pediátricos preferidos suministrada por el Equipo de Tareas Interinstitucional (IATT) en la lista de ARV pediátricos óptimos que se puede consultar en: <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/05/Updated-Formulary-04012015.pdf>.

Cuantificación y previsión de la demanda

La evaluación del volumen de productos necesarios con el fin de atender la demanda de los programas exige que los gestores del sistema de compras y suministros conozcan la siguiente información:

- el número de pacientes en tratamiento, desglosados por grupo etario;
- los esquemas de ARV utilizados por estos pacientes;
- los cambios propuestos en los esquemas de ARV, si es el caso;
- la tasa prevista de ampliación de escala del tratamiento, es decir, el aumento del número de pacientes que reciben cada esquema durante un período dado;
- los números de kits de diagnóstico rápido necesarios con el objeto de detectar a las personas con infección por el VIH, según las metas de la ampliación;
- la previsión de la aceptación de la PrEP; y
- la frecuencia de la recogida de medicación ARV por parte los pacientes.

El proceso de cuantificación de las necesidades puede ser sumamente complejo. Las buenas prácticas indican que la cuantificación se debe emprender cada año, con una previsión como mínimo para dos años, con revisiones trimestrales o semestrales, que determinen si es preciso introducir ajustes importantes en alza o en baja. Asumiendo que los recursos económicos estén disponibles, los gestores de compras y suministros pueden entonces planificar con anticipación y hacer pedidos a largo plazo, que permitan la flexibilidad suficiente para efectuar eventuales modificaciones en el ritmo de la ampliación de escala, los cambios de esquema y otros eventos imprevistos que afecten el consumo.

Una vez cuantificada la demanda para un período determinado, los gestores de compras deben elaborar un plan de suministros que tenga en cuenta los siguientes elementos:

- los meses disponibles de la reserva actual;
- los pedidos en curso que aún no han entregado los proveedores;
- el presupuesto disponible para nuevos pedidos;
- el volumen de los nuevos pedidos que se precisan a fin de atender la demanda prevista, incluida la provisión de una existencia de reserva de estabilización; y
- las fechas cuando se precisa la entrega de nuevos envíos.

Se recomienda ejecutar este proceso de planificación de suministros a un ritmo trimestral o semestral, de manera que se pueda adaptar a las modificaciones en la demanda o a todo retraso en las entregas por parte de los proveedores.

Compras

Es preciso contar con un sistema uniforme y armonizado de compras a fin de proveer de manera eficiente ARV y medios diagnósticos que tengan garantía de calidad y sean asequibles. Las compras se deben basar en la selección adecuada de los productos y la previsión de las necesidades, teniendo en cuenta el consumo, la ampliación de escala de los servicios, la incorporación y el retiro graduales de formas farmacéuticas, y la aplicación de las nuevas recomendaciones. Es necesario adoptar procedimientos transparentes que optimicen el costo de las compras y aplicar un sistema de garantía de la calidad para comprar, almacenar y distribuir productos farmacéuticos, medios de diagnóstico y otros productos de salud de calidad garantizada.

Los programas nacionales de compras deben:

- solicitar a los asociados que apoyan el programa nacional contra el VIH que consoliden los sistemas de gestión de compras y suministros, y mancomunen las compras de ARV y de medios de diagnóstico;
- considerar la posibilidad de unirse a otros mecanismos de compras mancomunadas con el fin de aumentar las economías de escala y reducir al mínimo el riesgo de los plazos prolongados de entrega que se observan con los pedidos pequeños (esquemas de segunda línea y TAR pediátrico);
- fijar las especificaciones acordadas de los productos escogidos con el objeto de garantizar una base común para las licitaciones de compras, las normas de garantía de la calidad de los productos y todas las necesidades especiales de envasado o identificación, pues las exigencias especiales pueden generar aumentos del precio;
- utilizar un mecanismo competitivo que procure precios razonables;

- establecer contratos marco a largo plazo que permitan los pedidos abiertos de productos básicos cuya demanda es periódica y repetida, como los medicamentos y los medios de diagnóstico; esto reducirá los costos de transacción de las compras y también el lapso entre la detección de la necesidad y la entrega de los pedidos y contribuirá a crear relaciones colaborativas entre los compradores (gestores de las compras nacionales) y los vendedores (proveedores);
- siempre que sea posible, aplicar una estrategia de compra con proveedores múltiples que fomente un mercado sano, evite la dependencia de un único proveedor y ofrezca además flexibilidad durante los períodos de limitación de suministros o cuando los proveedores individuales hacen frente a dificultades logísticas o de producción que dan lugar a retrasos;
- utilizar una base de datos públicamente accesible a fin de facilitar el acceso a información sobre los precios y favorecer la competencia; y
- seguir los principios expuestos en las directrices interorganismos de las Naciones Unidas sobre las donaciones de medicamentos y el sistema modelo de garantía de la calidad de la OMS para las compras (186).

Los programas nacionales contra el VIH deben tener presente que otros países y otros programas solicitarán las mismas formas farmacéuticas o formulaciones semejantes al mismo tiempo, y que es posible que los fabricantes ya tengan pedidos que cubran la producción actual o incluso la producción de varios meses por adelantado. Al colaborar con sus proveedores, los gestores de compras podrán hacer sus pedidos según volúmenes y plazos de entrega acordados. También se puede obtener asesoramiento sobre la producción actual o cualquier limitación u oportunidad de suministro por conducto de las organizaciones y los contactos que se suministran al final del presente capítulo (véase el apartado 6.13.6 "Recursos útiles en materia de gestión de compras y suministros").

Almacenamiento y distribución

Es primordial lograr que el almacenamiento y la distribución de los fármacos, los medios de diagnóstico y otros productos básicos relacionados con el VIH sean adecuados. La recomendación de ofrecer el TAR a las personas con infección por el VIH independientemente de la cifra de linfocitos CD4 aumentará de manera considerable el volumen de productos básicos y las exigencias de almacenamiento y distribución. Los países pueden necesitar planificar la utilización de nuevas instalaciones públicas o examinar otros mecanismos, incluido el aprovechamiento de recursos adicionales por contratación externa a establecimientos del sector privado, a condición de que estos sean apropiados para almacenar las preparaciones farmacéuticas. Ninguna de estas opciones es una solución rápida; la firma de un contrato con proveedores del sector privado puede tomar muchos meses, mientras se completa la licitación correspondiente y se establece la contratación y el control de la calidad de los proveedores, antes de poder activar la utilización de los mecanismos disponibles. Los países también pueden explorar el potencial de los sistemas paralelos existentes como las instalaciones de la cadena de frío de los programas de vacunación para los productos que precisan una temperatura controlada.

Los sistemas de gestión de compras y suministros deben considerar los cambios programáticos planificados en la prestación de servicios relacionados con la frecuencia de las consultas y el lugar donde los pacientes reciben sus fármacos ARV. Por ejemplo, la distribución de ARV en la comunidad a los pacientes en condición clínica estable y las pruebas comunitarias de detección del VIH pueden significar una etapa más en la cadena de suministro local, y tal vez aumenten la cantidad de ARV y medios de diagnóstico que es necesario adquirir y distribuir. Los cambios que tienen una repercusión positiva en la cantidad de reservas retenidas en cada nivel, incluido el nivel del paciente, deben tener

en cuenta el período máximo de conservación de los ARV. Por ejemplo, los ARV de primera línea más utilizados tienen ahora un período máximo de conservación de solo 24 meses y muchos kits de diagnóstico rápido tienen un período máximo de conservación de solo 12 a 18 meses, lo cual puede influir en los planes de almacenamiento y distribución.

Los planes de almacenamiento y de distribución deben incluir los siguientes elementos:

- garantía de la calidad de los productos que se reciben en el depósito;
- instalaciones de almacenamiento seguras que sean apropiadas para las preparaciones farmacéuticas;
- almacenamiento refrigerado para los productos que precisan temperatura controlada;
- racionalización del número de niveles almacenamiento a fin de disminuir la complejidad de la cadena de suministro;
- sistemas de control del inventario que cuenten con niveles adecuados, tanto mínimo como máximo, para la activación de un nuevo pedido;
- mecanismos periódicos de distribución a los establecimientos que prestan servicios, con mayor frecuencia de entregas tal vez más pequeñas, que favorezcan una utilización más eficaz de los espacios limitados y la capacidad de distribución existentes; y
- presentación sistemática de datos de los establecimientos a fin de supervisar la utilización y detectar cambios en las pautas de consumo previstas, que pueden dar lugar a reservas excesivas (las cuales se pueden reasignar para evitar su caducidad) o a desabastecimientos.

Garantizar un suministro seguro que aporte flexibilidad al programa y evite los desabastecimientos y la caducidad de los productos de salud

Es fundamental evitar los desabastecimientos a fin de impedir la interrupción de los tratamientos y cumplir las metas del TAR. Las siguientes son las medidas recomendadas con el objeto de evitar el riesgo de desabastecimientos.

- Debe existir una estrecha coordinación entre los gestores de los programas contra el VIH y las instancias normativas con el fin de comprender la progresión planificada hacia las metas de "tratamiento para todos". Los gestores de programas y los médicos deben acordar el ritmo con el cual se iniciará el tratamiento de los nuevos pacientes de manera que los productos básicos necesarios estén disponibles. Una introducción de nuevos pacientes más rápida de lo previsto agotará las reservas y aumentará el riesgo de desabastecimientos; una introducción más lenta de lo previsto aumentará el riesgo de acumulación de existencias y desperdicio debido a la fecha de caducidad de los medicamentos.
- Es necesario comprender claramente las implicaciones que tiene todo cambio propuesto en el modelo de prestación de servicios en la cadena de suministro (por ejemplo, la distribución comunitaria de ARV).
- Es importante garantizar que la cadena de suministro de ARV y de medios de diagnóstico, en especial su sistema de distribución y la asignación de productos básicos por establecimiento, corresponda a las características geográficas de la epidemia de infección por el VIH.
- En los nuevos pacientes se debe iniciar el esquema de primera línea preferido, a menos que exista una contraindicación clínica.

- La cuantificación y los pedidos deben incluir reservas de estabilización rotatorias con el fin de compensar los errores de previsión y los posibles retrasos en la entrega. Se recomienda que la existencia de reserva forme parte de la rotación normal de las existencias, en lugar de ser una reserva separada, con el fin de evitar el riesgo de conservar productos antiguos o caducos. El volumen de reserva puede variar, pero debe cubrir como mínimo una ronda de entregas planificadas, de manera que un retraso de entrega no provoque un desabastecimiento. Las previsiones se deben verificar como mínimo cada semestre con el fin de ajustarlas en función de las variaciones entre las previsiones y la demanda real y revisar la demanda de los siguientes 12 a 18 meses, ajustando los pedidos según sea necesario.
- Los pedidos se deben hacer por adelantado, a fin de lograr una entrega oportuna. Los gestores de compras deben estar en contacto con sus proveedores con el fin de comprender los períodos de entrega normales del proveedor y planificar en consecuencia. Se recomienda establecer los pedidos al menos con seis meses de antelación a la fecha de entrega necesaria, pues este lapso dará un tiempo adecuado para la producción y, donde los volúmenes justifican una entrega por transporte marítimo, se reducirán los costos del envío. También se recomienda, donde sea práctico, escalonar las entregas en lugar de recibir un gran envío que contenga seis meses o más de reserva. Las entregas escalonadas permiten calendarios de entrega más flexibles y permiten que los gestores de compras y suministros utilicen de mejor manera la capacidad existente de almacenamiento y distribución.
- Los gestores de sistemas de compras y suministros deben tener presentes las limitaciones posibles y actuales del mercado mundial. En el 2015, hubo algunas limitaciones en la disponibilidad de principios activos farmacológicos importantes. Esta situación influye en la capacidad de los formuladores para preparar y entregar los productos terminados, y se debe tener en cuenta en los plazos de entrega solicitados de los nuevos pedidos.
- Es preciso conceder una atención especial a los productos que tienen una demanda baja, como muchos fármacos utilizados en el TAR de segunda o tercera línea en adultos o adolescentes y muchos esquemas pediátricos de ARV. La producción de estos medicamentos será menos frecuente y muchos países solo necesitarán volúmenes bajos, que suelen ser inferiores a un lote de producción. En el caso de estos medicamentos, pueden ser adecuadas las compras mancomunadas a nivel nacional y la cooperación entre los países y los proveedores. Es posible que se precisen reservas de estabilización más grandes, a fin de compensar las entregas menos regulares y las dificultades para una previsión exacta de la utilización y la aceptación. Son ejemplos de estos mecanismos el servicio regional de medicamentos de la Organización Panamericana de la Salud y el Grupo de Trabajo de Compras de ARV Pediátricos.
- Donde la reglamentación de las compras lo autorice, se recomienda establecer contratos marco que permitan los pedidos abiertos. Esto potencia al máximo la flexibilidad en los calendarios de entrega, se pueden adaptar al consumo real y disminuye la necesidad de compras repetidas frecuentes y los ejercicios de licitación, sin alterar los precios razonables.
- Varias de las medidas anteriores limitarán los riesgos de desabastecimientos y de caducidad de los productos (por ejemplo, relocalizar los ARV de centros de tratamiento con bajo volumen en centros con alto volumen). Sin embargo, cuando los productos caducan, tienen que destruirse según los planes y los diversos métodos de eliminación definidos por la OMS en las Directrices de seguridad para la eliminación de productos farmacéuticos no deseados durante y después de una emergencia (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip55s/whozip55s.pdf>).

Utilización y supervisión

Disponer de sistemas de información sólidos garantiza la disponibilidad oportuna de datos exactos sobre el consumo de fármacos ARV y medios de diagnóstico, así como de otra información necesaria para supervisar con eficacia el funcionamiento del sistema de suministro en su conjunto y realizar previsiones de las necesidades de ARV y medios de diagnóstico. Supervisar la gestión de compras y suministros mediante una utilización eficaz de indicadores de alerta temprana evitará los desabastecimientos y la acumulación de excedentes que lleven a que los productos caduquen. La captación y el análisis fiables de los datos de la utilización y el consumo en los establecimientos respaldarán un método ascendente robusto de cuantificación y previsión que refleje los cambios en la demanda, y facilitarán un método flexible de introducción de las nuevas recomendaciones de las presentes directrices.

6.13.3 Consideraciones especiales sobre los esquemas de TAR para adultos y adolescentes

El TAR de primera línea preferido sigue siendo tenofovir (TDF) en combinación con lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV), o TDF en combinación con emtricitabina (FTC) y EFV, de preferencia como combinaciones de fármacos en dosis fijas (CFDF) (véase el apartado 4.4 "¿Con cuál esquema de TAR se debe comenzar? TAR de primera línea"). Los esquemas que contienen nevirapina (NVP) permanecen en las directrices como una opción alternativa cuando existen indicaciones clínicas, en pacientes con intolerancia o contraindicaciones al uso de TDF o EFV.

Las principales modificaciones con respecto a las directrices del 2013 son las siguientes:

- se recomiendan dolutegravir (DTG) y EFV 400 mg/día como fármacos alternativos de primera línea;
- se recomiendan darunavir/ritonavir (DRV/r) (como parte de una CFDF termoestable) y DTG como opciones alternativas de segunda línea (véase el apartado 4.8.1 "TAR de segunda línea para adultos y adolescentes"); y
- se recomiendan DTG y raltegravir (RAL) como opciones posibles de tercera línea (véase el apartado 4.8.3 "TAR de tercera línea").

Los esquemas de ARV recomendados plantean cuatro dificultades principales en la cadena de suministro.

- Se prevé que los proveedores de las formulaciones en CFDF de primera línea preferidas, aprobadas actualmente, contarán con la capacidad de producción suficiente para atender la mayor demanda de estas formulaciones a medida que aumente el número de pacientes en tratamiento, a condición de que los aumentos se escalonen con cuidado a fin de evitar los aumentos súbitos de la demanda. Sin embargo, es posible que ocurran limitaciones de suministro a corto plazo, por lo cual se destaca la necesidad de planificación y mantenimiento adecuados de las reservas de estabilización a nivel nacional.
- Los plazos de entrega de los fármacos de primera línea recomendados se pueden prolongar durante los períodos de máxima demanda. Los gestores de compras y suministros deben conocer los plazos de entrega actuales y planificar en consecuencia sus pedidos y entregas.
- Los compradores y los asociados en la implementación que distribuyen a los pacientes esquemas basados en zidovudina (AZT) y NVP y que cuentan con reservas y pedidos en curso deben

considerar la manera de gestionar sus reservas a fin de evitar desabastecimientos o desperdicios debidos a la fecha de caducidad de los productos utilizables por acumulación excesiva.

- En un principio la demanda de esquemas alternativos de primera, segunda o tercera línea puede ser limitada, sobre todo de los que contienen los fármacos más nuevos como DTG, DRV/r y RAL. Se recomienda agrupar los pedidos de varios compradores a fin de aumentar los volúmenes solicitados y garantizar que los proveedores puedan cumplir y responder adecuadamente a la demanda.

Transición hacia los esquemas y las formulaciones preferidas que se recomiendan

Los programas deben planificar con cuidado y analizar con sus proveedores el ritmo con el cual se pueden poner a disposición las cantidades aumentadas de TDF y de productos basados en EFV. Esto necesitará un proceso escalonado de transición hacia el paradigma de ofrecer pruebas y tratamiento a todas las personas con infección por el VIH (test and offer) y hacia otras metas de ampliación de escala. Con el fin de lograr un suministro disponible que satisfaga la demanda prevista, se recomienda enfáticamente un programa progresivo. Se proponen los siguientes métodos.

- En los pacientes nuevos que cumplen las condiciones para iniciar el TAR, dispensar esquemas basados en el TDF, con preferencia con CFDF de TDF + 3TC + EFV o TDF + FTC + EFV.
- Incluir en los planes de suministro las reservas de estabilización y colaborar de cerca con los proveedores y los principales mecanismos de compras mancomunadas, con el fin de comprender las características de la demanda mundial y actuar en consecuencia.

Los programas deben dejar de adquirir los siguientes productos:

- Estavudina (d4T): habida cuenta de su toxicidad mitocondrial acumulativa, este fármaco ya no debe adquirirse y en las personas que reciben actualmente esquemas basados en d4T se debe hacer la transición hacia un esquema basado en TDF.
- Didanosina (ddI): ya no debe adquirirse pues ya no se recomienda como inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (INTI) alternativo en los esquemas de segunda línea para adultos y adolescentes debido a su toxicidad, menor eficacia y a sus incómodas exigencias posológicas.

En las personas que reciben en la actualidad esquemas de primera línea basados en AZT, NVP o ambas, se debe hacer la transición hacia las CFDF de primera línea preferidas de manera progresiva, con el fin de permitir la utilización de las reservas y los pedidos vigentes, y teniendo en cuenta el ritmo con el cual se han de pedir y entregar las solicitudes aumentadas de productos de TDF.

En las zonas con prevalencia alta de la infección por el VIH-2, las compras y la utilización de las formulaciones de CFDF con dos fármacos (TDF con 3TC, TDF con FTC y AZT con 3TC) pueden ser una opción preferida, pues esta presentación ofrece flexibilidad para combinar el INTI básico con inhibidores de la proteasa (IP) o inhibidores de la integrasa (II) en el tratamiento de primera o segunda línea de las personas con infección por el VIH-2.

En el caso de productos más nuevos como DTG, DRV/r y RAL o de productos existentes con baja demanda (por ejemplo, los esquemas de segunda o tercera línea), donde sea viable y factible, los gestores de las compras deben considerar la posibilidad de agrupar su pedido con otros programas en el país, en países vecinos o con otros programas regionales y colaborar con los principales compradores a conformar un pedido total que alcance el tamaño de un lote de producción del fabricante. Cuando el tiempo máximo de conservación, las instalaciones de almacenamiento disponibles y las pautas de consumo lo permiten, los gestores de compras y suministros también deben planear conservar existencias de reservas de estabilización más grandes de los productos

esenciales con baja demanda. En el caso de los productos recién introducidos, también se debe suponer que los pedidos iniciales necesitarán mayores plazos de entrega.

Consideraciones sobre la cadena de suministro con la aplicación de las reposiciones menos frecuentes de ARV, el suministro de TAR en la comunidad y los prestadores no profesionales que distribuyen los fármacos ARV

Existen varios aspectos de la cadena de suministro que deben considerar los gestores de programas y las instancias normativas cuando se adoptan y aplican las nuevas recomendaciones de prestación de servicio, con respecto a la recogida menos frecuente de los ARV, la utilización de modelos de suministro de TAR en la comunidad y los prestadores no profesionales que distribuyen los ARV. Los gestores de compras y suministros y las instancias normativas deben examinar el modelo actual de la cadena de suministro de ARV y su desempeño, a fin de decidir las adaptaciones que sean necesarias de manera que la cadena responda a las nuevas recomendaciones. Puesto que no existe una solución "única para todos los casos" que satisfaga las necesidades de los modelos de atención diferenciada, la cadena de suministro local debe ser lo bastante flexible para adaptarse a diversos modelos de prestación de servicios, incluido el nivel comunitario. Además, los gestores de programas deben considerar un enfoque progresivo que tenga en cuenta los siguientes elementos:

- los fármacos ARV adicionales que son necesarios en los puntos de recogida, incluida la provisión de reservas de estabilización;
- el número de pacientes que se deben aprovisionar para varios meses (de 3 a 6 meses) y los esquemas que reciben en la actualidad;
- la capacidad de los puntos de distribución local para almacenar y gestionar en condiciones de seguridad y protección los fármacos ARV adicionales;
- la notificación adicional que precisa el sistema de información logística a fin de localizar los fármacos ARV en estos puntos, incluida la comunidad;
- las limitaciones del tiempo máximo de conservación de los ARV;
- el desempeño general de la cadena de suministro donde se aplicarán las recomendaciones; y
- la incorporación de las necesidades adicionales de ARV en los planes anuales de cuantificación, financiamiento, compra y suministro del país.

Además de la cantidad de productos adicionales que se precisan para aplicar las nuevas recomendaciones, el plazo de fabricación puede modificar el ritmo con el cual los programas podrán aplicar las nuevas recomendaciones a escala nacional.

6.13.4 Consideraciones especiales sobre el TAR pediátrico

Las presentes directrices no modificaron el esquema ARV pediátrico de primera línea recomendado en el 2013 (véase el apartado 4.4.4 "TAR de primera línea para niños de tres a diez años de edad" y el apartado 4.4.5 "TAR de primera línea para menores de 3 años de edad"). Recientemente se incorporó la recomendación de utilizar RAL en el TAR pediátrico de segunda línea para los niños menores o mayores de 3 años de edad, después del fracaso de un esquema de primera línea que contenga LPV/r (véase el apartado 4.8.3 "TAR de tercera línea").

Transición hacia los esquemas y las formulaciones preferidas que se recomiendan

En general, las presentes directrices recomiendan las CFDF administradas una vez al día con el fin de facilitar las compras y la gestión de la cadena de suministro, la logística y la adhesión. Los programas nacionales deben abordar otros factores logísticos y programáticos con el fin de escoger las formulaciones óptimas. Con el propósito de garantizar la aplicación sin tropiezos de los esquemas de primera línea recomendados en los niños, es fundamental que las instancias que formulan y que ejecutan las políticas tengan en cuenta la disponibilidad de las formas farmacéuticas pediátricas de ARV.

Se insta a los programas nacionales a que limiten las compras de ARV para niños a las formulaciones definidas en la lista de ARV pediátricos óptimos del IATT para la prevención y el tratamiento de la infección por VIH en las embarazadas, las madres y sus hijos. El cumplimiento de las indicaciones de esta lista, que se basan en las recomendaciones de la OMS, contribuirá a simplificar la cadena de suministro y facilitará la agrupación de la demanda mundial, con el fin de estabilizar el suministro de ARV para los niños en todo el mundo.

Los programas deben dejar de adquirir las siguientes formas farmacéuticas pediátricas:

- Estavudina (d4T): ya no se recomienda debido a su toxicidad mitocondrial acumulativa. En los niños que reciben en la actualidad esquemas basados en d4T se debe hacer la transición hacia los TAR pediátricos preferidos.
- Didanosina (ddI): ya no debe adquirirse pues ya no se recomienda como inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (INTI) alternativo en los esquemas pediátricos de segunda línea debido a su toxicidad, menor eficacia y a sus incómodas exigencias posológicas.

Cuando estén disponibles, es preferible utilizar las CFDF adecuadas para la edad de cualquier esquema recomendado.

Los comprimidos dispersables (también conocidos como comprimidos para solución oral) son las formulaciones sólidas de administración por vía oral preferidas.

Las formulaciones líquidas para la vía oral se deben evitar y preferir las formas farmacéuticas orales sólidas cuando estén disponibles:

- Las CFDF de abacavir (ABC) + 3TC (60 mg + 30 mg y 120 mg + 60 mg) están disponibles como comprimidos ranurados dispersables y se recomiendan como la opción preferida en la lista de ARV pediátricos óptimos.
- Existen tres formulaciones de lopinavir (LPV)/r disponibles para administrar a niños pequeños: LPV/r en comprimidos termoestables de 100 mg/25 mg para niños >10 kg que pueden ingerir comprimidos enteros; LPV/r en microgránulos de 40 mg/10 mg (disponibles desde el 2015) para ingerir con alimentos blandos como la mazamorra; y LPV/r en solución líquida para vía oral de 80 mg/20 mg por 1 ml para administrar a los lactantes. El IATT publicó una nota descriptiva sobre la forma de administrar y utilizar la nueva formulación de LPV/r en microgránulos para vía oral de 40 mg/10 mg (187).

Habida cuenta de las dificultades continuas para garantizar la disponibilidad de las formas farmacéuticas de ARV para niños, el IATT elaboró una orientación sobre los ARV óptimos para niños con el fin de promover un suministro seguro y sostenible. Una nueva revisión tuvo lugar en diciembre del 2015 después de que se terminaron las presentes directrices y una versión actualizada estará disponible en <http://emtct-iatt.org/resources-main/>.

6.13.5 Lista de verificación para la introducción de productos nuevos y el retiro progresivo de los antiguos

Las presentes directrices recomiendan nuevas formas farmacéuticas de ARV para adultos y adolescentes, y también de TAR pediátrico. La introducción de nuevos productos farmacológicos o de diagnóstico representa una de las actividades más complejas e impredecibles en cualquier programa contra la infección por el VIH y, como tal, plantea dificultades importantes a las instancias normativas, los gestores de sistemas de compras y suministros, y los fabricantes. Cuando se planifica la introducción de productos nuevos, se deben tener en cuenta los siguientes factores relacionados con la gestión de compras y suministros.

- ¿Cuenta el producto con una protección por patente u otro tipo de propiedad intelectual que podría limitar el acceso a las formulaciones genéricas del producto en su país? En muchos países de ingresos medianos, el acceso a las versiones genéricas de los ARV está limitado. De ser así, se puede obtener asesoramiento del equipo de innovación y propiedad intelectual de salud pública del Departamento de Medicamentos y Productos Sanitarios Esenciales de la OMS.
- ¿Está el producto registrado para utilización en su país? De no ser así, considerar la posibilidad de obtener una exención temporal y, entretanto, acelerar los procesos de registro oficial para las compras futuras. El organismo nacional de regulación farmacéutica debe tener esta información a disposición. Si bien el fabricante tiene a su cargo organizar el registro, este proceso puede ser prolongado y costoso.
- ¿Cuál es la demanda prevista del producto, incluido el ritmo de adopción previsto? El ritmo de adopción es muy difícil de anticipar con exactitud y al establecer los calendarios de pedidos y entregas es preciso tener en cuenta esta imposibilidad. Una adopción más rápida puede dar lugar a desabastecimientos cuando el plan de compras no tuvo en cuenta este aspecto, pero un ritmo más lento podría conducir a la caducidad de las reservas cuando el plan de compras suponía una adopción más rápida. Los gestores del sistema de compras y suministros tendrán que supervisar de cerca el consumo y adoptar estrategias de reducción de riesgos. En el caso de una adopción más rápida, se debe solicitar a los proveedores que estén preparados para responder a pedidos urgentes. En el caso de una adopción más lenta, es preciso solicitarles que entreguen las cantidades gradualmente, en función de las solicitudes del país, hasta que se consuman todas las cantidades pedidas. Los pedidos de grandes volúmenes ofrecen la ventaja de economías de escala, pero los proveedores tienen que ser lo suficientemente flexibles para enviar las entregas según la demanda nacional a fin de evitar el desperdicio por caducidad. Se estimula a los gestores de sistemas de compras y suministros a que colaboren con los gestores de los programas contra el VIH en la formulación de planes de reducción de riesgos con el fin de abordar la dificultad de formular provisiones exactas de la demanda y en la definición del ritmo de adopción.
- ¿Cómo repercutirá la introducción del producto nuevo en la utilización de los fármacos o los medios de diagnóstico existentes? A menos que se recomiende abandonar un producto por causa de toxicidad grave u otras razones, los gestores de compras y suministros siempre deben proponerse optimizar la utilización de las reservas y los pedidos vigentes antes de un cambio total a los productos nuevos, con el objeto de evitar el desperdicio.
- ¿Qué efecto tendrá la compra del producto nuevo en los presupuestos de compras? Los gestores de compras y suministros tal vez deseen consultar con los principales compradores mundiales con el fin de apreciar el precio previsto, de manera que las cantidades de productos existentes y productos nuevos se adapten al presupuesto disponible. En algunos casos, la falta de fondos suficientes ha retrasado una transición completa hacia productos nuevos que eran más costosos o ha sido causa de desabastecimiento de los productos existentes.

- ¿Cuál es el tiempo máximo de conservación del producto y cómo influye en la estrategia de compras y distribución del producto en el país? Se debe aplicar el principio del “primero que caduca, primero que sale” a la gestión y la distribución de las existencias. Los productos con un período máximo de conservación más corto se deben distribuir a los centros de tratamiento y dispensarse lo más rápido posible a fin de permitir su consumo antes de su fecha de caducidad.
- ¿Requiere el producto nuevo algún tipo de manipulación o almacenamiento especial, como una temperatura controlada? Considerar la posibilidad de adaptar la capacidad y las condiciones de almacenamiento de las instalaciones actuales.
- ¿Cuál es el estado de producción del producto nuevo? ¿Cuál será el pedido mínimo que aceptará el proveedor y cuál es el plazo previsto entre la realización del pedido y la entrega? En el caso de productos de menor demanda, es posible que los fabricantes estén dispuestos a comprometerse con la producción únicamente cuando tengan garantizados pedidos con viabilidad comercial.
- Cuando se precisan pequeños volúmenes de productos nuevos, los gestores de compras y suministros deben considerar la posibilidad de colaborar con los países vecinos o con los mecanismos mundiales de compras mancomunadas a fin de alcanzar pedidos con un volumen total que sea viable para los fabricantes. Esta estrategia puede ser especialmente apropiada con las formulaciones de segunda y tercera línea y con los ARV pediátricos.
- Las instancias normativas y los gestores de compras y suministros pueden desear consultar con los compradores mundiales y otras entidades competentes a fin de obtener información sobre los mercados de las nuevas formulaciones, cuando estén elaborando las estrategias de introducción de estas nuevas formulaciones por conducto del sistema nacional de compras.

6.13.6 Recursos útiles en materia de gestión de compras y suministros

El presente documento no cubre todos los temas técnicos relacionados con la gestión de compras y suministros. La plataforma PSM Toolbox propone instrumentos de gestión de compras y suministros que se pueden consultar por la especialidad técnica y por la organización que los ha publicado: <http://www.psmtoolbox.org/en/index.php>.

6.14 Servicios de laboratorio y de diagnóstico

6.14.1 Panorama

La puesta en práctica de las recomendaciones de las presentes directrices exigirá un mayor acceso a servicios de laboratorio y de diagnóstico.

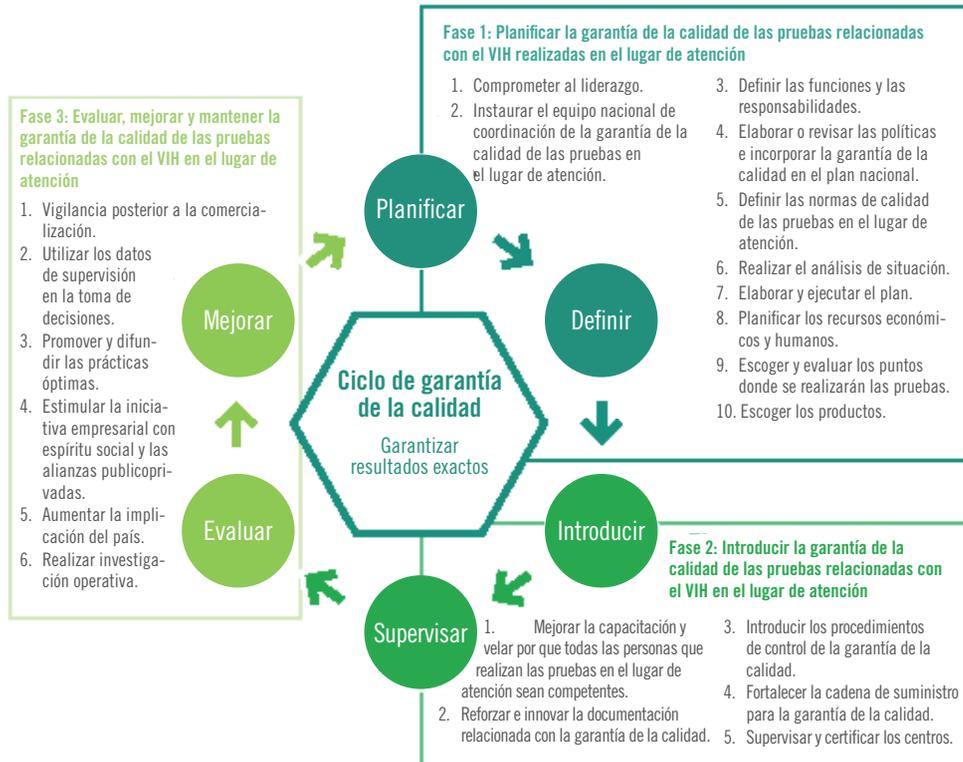
A fin de garantizar que los servicios de pruebas diagnósticas sean exactos y fiables, es necesario crear sistemas adecuados de garantía de la calidad y fortalecer los existentes. Un país puede contar con una multiplicidad de entornos donde se practican las pruebas diagnósticas, como los laboratorios, los consultorios de salud materno-infantil, los centros de pruebas de detección del VIH y asesoramiento conexo, y las pruebas realizadas en la comunidad. Por lo tanto, es necesario planificar y adoptar un enfoque multifacético e interconectado de selección de los medios de diagnóstico y los sistemas de laboratorio. Dado que cada vez entra al mercado un número mayor de pruebas y sistemas de diagnóstico, es necesario garantizar que solo se utilicen medios de diagnóstico y equipos de gran calidad. Se debe realizar una planificación estratégica que permita ubicar y armonizar las plataformas de pruebas de manera acertada, a fin de garantizar una utilización adecuada y conservar su costo-efectividad.

La eficacia de los servicios de laboratorio y de diagnóstico exige liderazgo y gobernanza sólidas que favorezcan las siguientes actividades (188):

- fortalecer y ampliar los servicios de laboratorio y diagnóstico;
- respaldar un sistema dedicado exclusivamente a la remisión de las muestras;
- velar por la disponibilidad adecuada de las pruebas de cuantificación de linfocitos CD4;
- ampliar el acceso a las pruebas de carga viral del VIH a todas las personas que reciben TAR, con fines de seguimiento;
- respaldar la ampliación de los servicios de diagnóstico a fin de que se incluya la realización de las pruebas en el lugar de atención;
- capacitar y habilitar al personal de salud que practica las pruebas;
- garantizar que se utilicen medios de diagnóstico de máxima calidad y se formulen planes de aplicación que incluyan la garantía de la calidad; y
- garantizar un despliegue apropiado de las técnicas de diagnóstico con el objeto de aumentar su utilización eficiente y óptima.

La OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) elaboraron un manual de métodos de garantía de la calidad de las pruebas practicadas en el lugar de la atención destinado a los laboratorios en los países de ingresos bajos y medianos (191). En la figura 6.4 se presenta el método de garantía de la calidad de los programas de laboratorio en tres fases.

Figura 6.4. Garantía de la calidad del laboratorio en tres fases



6.14.2 Fortalecimiento y ampliación de los servicios de laboratorio y de diagnóstico

Las esferas que se indican a continuación son importantes para fortalecer la red de servicios de laboratorio y de diagnóstico a fin de aplicar las recomendaciones de las presentes directrices:

- los planes estratégicos y las políticas nacionales de laboratorio;
- la evaluación del desempeño y las características operativas de los medios de diagnóstico con el fin de validar los algoritmos de las pruebas (con opciones de reserva) antes de la introducción;
- la planificación estratégica con el objetivo de ubicar y armonizar de manera acertada las plataformas de pruebas, a fin de garantizar una utilización adecuada y su conservar su costo-efectividad;
- la ampliación de las redes de laboratorios actuales con el fin de apoyar y supervisar la descentralización y la integración de los servicios de pruebas, y facilitar el acceso a las pruebas cuando los servicios de diagnóstico no estén disponibles en los puntos de prestación de servicios;
- la asignación de recursos humanos y de financiamiento suficientes que garanticen la disponibilidad de los servicios de realización de las pruebas; y
- la orientación sobre las operaciones y la prestación de servicios.

6.14.3 Apoyo a un sistema dedicado exclusivamente a la remisión de las muestras

Es necesario reforzar los sistemas de remisión de los laboratorios y los procedimientos de recolección y procesamiento de las muestras con el fin de aumentar el acceso a las pruebas de cuantificación de la carga viral y otras pruebas (como el recuento de los linfocitos CD4 en el lugar de la atención y el diagnóstico temprano del lactante). Proveer y fortalecer un sistema dedicado exclusivamente a la remisión de las muestras que sea eficiente, seguro y costo-efectivo exige un transporte fiable de las muestras, que reúna las condiciones adecuadas para la sangre entera, el plasma y las gotas de sangre seca, además de un sistema de notificación rápida y fiable de los resultados de las pruebas al centro de referencia y su vinculación con los servicios de atención. La comunicación rápida de los resultados es esencial para prestar una atención oportuna.

6.14.4 Ampliación del acceso a las pruebas de la carga viral del VIH

En las presentes directrices se recomienda utilizar la cuantificación de la carga viral para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y el diagnóstico del fracaso terapéutico y el empleo de muestras de gota de sangre seca con este fin. Para lograrlo, será necesario fortalecer los servicios de laboratorio existentes y ampliar de manera progresiva los servicios de seguimiento en los establecimientos periféricos. Se pueden incluir las siguientes medidas:

- fortalecer y potenciar las redes existentes de diagnóstico temprano del lactante;
- cerciorarse de que los laboratorios cuenten con la infraestructura adecuada, suficiente personal técnico especializado y programas de garantía y de mejora de la calidad;
- lograr un equilibrio adecuado entre la realización centralizada de un gran volumen de pruebas de laboratorio y la práctica de las pruebas en el lugar de consulta en los centros ubicados en zonas apartadas; y
- utilizar las gotas de sangre seca a fin de aumentar el acceso a las pruebas de carga viral.

6.14.5 Planificación de la utilización apropiada del recuento de linfocitos CD4 a medida que aumenta el acceso a las pruebas de la carga viral

A medida que los países avanzan hacia la eliminación de los umbrales de las cifras de linfocitos CD4 como condición para el inicio del tratamiento y que el seguimiento de la carga viral reemplaza el seguimiento con el recuento de linfocitos CD4, se prevé que disminuirá la demanda de pruebas de determinación de linfocitos CD4. Durante esta transición, el personal del programa, del laboratorio y del sistema de gestión de compras y suministros debe tener en cuenta las siguientes consideraciones programáticas.

- A medida que la demanda disminuye, se puede organizar una reducción escalonada de la capacidad de realizar el recuento de células CD4 mediante varias estrategias en función de la demanda de cada centro, la antigüedad del instrumento y las tasas de fracaso.
- Aunque es posible que exista una superposición de las redes de remisión de las muestras para las pruebas de linfocitos CD4 y de carga viral, los tipos de muestras exigen diferentes condiciones de transporte. Los programas tienen que garantizar una capacidad adecuada de la red para la remisión de las muestras destinadas a la prueba de carga viral, antes de disminuir la práctica de la determinación de las cifras de linfocitos CD4.
- La planificación de los programas debe incluir una transición realista del financiamiento del seguimiento con el recuento de linfocitos CD4 al seguimiento con la carga viral. La reducción de costos puede no ser evidente de inmediato, pues el costo por cada prueba de recuento de células CD4 aumentará a medida que disminuye el volumen de pruebas realizadas.
- La cuantificación y la realización de provisiones (planificación activa de suministros) serán esenciales para dar cuenta de las modificaciones de los productos básicos. Esto adquiere mayor importancia durante las primeras etapas de la transición, cuando los datos históricos no reflejan las necesidades actuales de productos básicos. Durante la transición, se deben considerar además las necesidades de la cadena de suministro, incluidos el transporte y el almacenamiento de la cadena de frío.
- Incluso en los entornos que cuentan con un acceso total a la prueba de la carga viral, seguirá necesitándose la competencia para realizar el recuento de linfocitos CD4 como parte del programa contra el VIH, para la evaluación del riesgo inicial y otras evaluaciones clínicas. En función del contexto, y a medida que progresa la transición de la utilización de las cifras de linfocitos CD4 hacia la cuantificación de la carga viral para iniciar el tratamiento y como método de seguimiento, los programas pueden considerar la posibilidad de centralizar el uso continuo de la prueba del recuento de células CD4.

6.14.6 Ampliación de los servicios de diagnóstico a los entornos donde se presta la atención

La descentralización de los servicios de laboratorio y de diagnóstico exige que todos los aspectos de la realización de la prueba estén operativos antes de comenzar a prestar el servicio. Esta preparación incluye las siguientes condiciones:

- utilizar solo pruebas diagnósticas de máxima calidad, evaluadas y fiables;
- supervisar y monitorear la calidad y la fiabilidad de las pruebas realizadas en el lugar de la atención;
- establecer una estrategia de gestión de la cadena de suministros y de mantenimiento de los equipos;

- introducir sistemas de gestión de datos que permitan la detección oportuna de los problemas de calidad; y
- presentar informes con los datos regionales y nacionales.

6.14.7 Garantizar el despliegue adecuado de las técnicas de diagnóstico

La encuesta de la OMS mostró que diversas tecnologías están disponibles en los países que notificaron su uso diagnóstico. Su utilización es inferior al 50% de su capacidad por las siguientes razones:

- Un despliegue de instrumentos de diagnóstico de alto rendimiento en entornos con un volumen bajo de atención, sin un plan apropiado para el transporte de las muestras: los CDC y la OMS elaboraron un manual de planificación estratégica desde la Declaración de Maputo sobre el fortalecimiento de los sistemas de laboratorio cuyo objeto es lograr que los equipos se desplieguen en una red de laboratorios estratificada en función del volumen de pruebas en los puntos donde se practican (cuadro 6.3).
- Los frecuentes desabastecimientos de reactivos: la OMS elaboró un manual para la compra eficiente de equipos esenciales y productos básicos de laboratorio, destinado a ayudar a los gestores de los programas nacionales cuando calculan sus compras. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/180980/1/9789241509183_eng.pdf?ua=1).
- La falta de mantenimiento y de reparaciones: el mantenimiento debe formar parte integral del acuerdo contractual con los fabricantes que proveen los medios de diagnóstico.
- La falta de instalación de los equipos adquiridos debido a la carencia de personal capacitado o de espacio acorde con el tamaño del equipo: la planificación estratégica es esencial a fin de velar por que se cuente con el espacio suficiente y con la presencia de un técnico de laboratorio capacitado cuando el equipo adquirido se entrega al país para utilizarlo.

Cuadro 6.3. Red estratificada de laboratorios en los distintos niveles del sistema de atención de salud¹

| Nivel de prestación de servicios de salud | Servicio de laboratorio | Medidas de garantía de la calidad | Recursos humanos |
|---|--|--|--|
| Laboratorio nacional de referencia | <ul style="list-style-type: none"> • Inmunoanálisis enzimático para el diagnóstico. • Prueba de cuantificación de linfocitos CD4 de alto rendimiento. • Técnicas moleculares aplicadas al VIH como la prueba de carga viral y el diagnóstico temprano cuantitativo y cualitativo de los lactantes. • Pruebas de resistencia del VIH. | <ul style="list-style-type: none"> • Validación de la prueba en el lugar de consulta. • Formación y certificación. • Coordinación de la garantía de la calidad. • Pruebas de competencia. • Pruebas confirmatorias. • Recolección y análisis de datos. • Adopción de medidas correctivas. | <ul style="list-style-type: none"> • Especialistas superiores de laboratorio. • Supervisores superiores de laboratorio. • Instructores. • Técnicos superiores. |

Cuadro 6.3. (Continuación)

| Nivel de prestación de servicios de salud | Servicio de laboratorio | Medidas de garantía de la calidad | Recursos humanos |
|---|--|--|--|
| Laboratorio regional o provincial de referencia | <ul style="list-style-type: none"> • Inmunoanálisis enzimático para el diagnóstico. • Prueba de cuantificación de linfocitos CD4 de alto rendimiento. • Técnicas moleculares aplicadas al VIH como la prueba de carga viral y el diagnóstico temprano cuantitativo y cualitativo del lactante | <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de diagnóstico rápido, pruebas en el lugar de atención de cuantificación de linfocitos CD4, de diagnóstico temprano del lactante y de la carga viral. • Coordinación regional de la capacitación y la garantía de la calidad. • Recolección y análisis de datos. • Adopción de medidas correctivas. | <ul style="list-style-type: none"> • Supervisores de laboratorio. • Instructores. • Técnicos superiores. |
| Laboratorio distrital | <ul style="list-style-type: none"> • Inmunoanálisis enzimático para el diagnóstico. • Prueba de cuantificación de linfocitos CD4 de bajo rendimiento. • Análisis químicos, hematológicos y microbiológicos. | <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de diagnóstico rápido del VIH, pruebas en el lugar de atención de cuantificación de linfocitos CD4, de diagnóstico temprano del lactante y de la carga viral. • Supervisión de los centros. • Medidas correctivas. | <ul style="list-style-type: none"> • Técnicos de laboratorio. • Auxiliares de laboratorio. |
| Entorno de atención primaria | <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de diagnóstico rápido del VIH y otras pruebas en el lugar de atención. • Obtención de gotas de sangre secca. | <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de diagnóstico rápido del VIH, prueba en el lugar de atención de cuantificación de linfocitos CD4. • Obtención de gotas de sangre seca para pruebas en el lugar de atención y diagnóstico temprano del lactante. | <ul style="list-style-type: none"> • Personal de salud capacitado de primer nivel como enfermeras y profesionales clínicos diferentes de los médicos. |
| Atención comunitaria y actividades de extensión a la comunidad | <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de diagnóstico rápido del VIH. • Toma de muestras por punción digital para las pruebas. | <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de diagnóstico rápido del VIH. | <ul style="list-style-type: none"> • Agentes de salud comunitarios. |

Fuente: WHO expert meeting report on short, medium, longer term product development priorities for HIV-related diagnostics, 6 y 7 de junio del 2012, Ginebra, Suiza (http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/hiv_diagnostics/en) y Handbook for improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring the reliability and accuracy of tests results, 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/handbook-point-of-care-testing/en>).

Referencias

1. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med.* 2011;8(7):e1001056.
2. Mugglin C, Estill J, Wandeler G, Bender N, Egger M, Gsponer T et al. Loss to programme between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2012;17(12):1509–20.
3. IeDEA-WHO Collaboration. Global analysis of retention in care in initial HIV care and treatment programmes in the IeDEA regions. 2015.
4. Acción acelerada: Pongamos fin a la epidemia de sida para 2030. Ginebra: ONUSIDA; 2014 (http://www.unaids.org/es/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report, consultado el 1 de noviembre del 2015).
5. Duncombe C, Rosenblum S, Hellmann N, Holmes C, Wilkinson L, Biot M et al. Reframing HIV care: putting people at the centre of antiretroviral delivery. *Trop Med Int Health.* 2015;20(4):430–47.
6. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>, consultado el 10 de diciembre del 2015).
7. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Scheter M, Boulle A, Miotti A, Miotti P et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet.* 2006;367(9513):817–24.
8. Scoping consultation on care packages for people living with HIV. Informe de conferencia, del 24 a 26 de septiembre del 2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-carepackages-plhiv/en/>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
9. March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf?ua=1, consultado el 15 de octubre del 2015).
10. Bemelmans M, Baert A, Goemaere E, Wilkinson L, Vanendyck M, van Cutsem G et al. Community-supported models of care for people on HIV treatment in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health.* 2014;19 (8):968–77.
11. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 2012;15:17383.
12. Boulle A, Zinyakatira N, Evans J, Osler M, Coetzee D, Groenewald P et al. Understanding high ongoing HIV-associated mortality in the era of antiretroviral therapy in the Western Cape Province of South Africa. En: 20th IEA World Congress of Epidemiology. Anchorage, Alaska, del 17 al 21 de agosto del 2014 (<https://wce.confex.com/wce/2014/webprogram/Paper2516.html>, consultado el 11 de febrero del 2016).
13. The HIV modelling consortium. Priorities for HIV care in Sub-Saharan Africa: A population perspective 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/uploads/documents/meeting-reports/WSI%20HIVMC%20GRC%20report_2015-09-29.pdf, consultado el 15 de febrero del 2016).

14. Slaymaker E, Zaba B, Mclean E, Hosegood V, Nakiyingi-Miiro J, Crampin M et al. Scale and distribution of excess deaths among HIV positive adults by diagnosis, care and treatment history in African population based cohorts 2007–2011. En: 20th International AIDS Conference, Melbourne, Australia, del 20 al 25 de julio del 2014. [Resumen MOPE120].
15. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012;26(16):2059–67.
16. Fox M, Rosen S. Systematic review of interventions to facilitate linkage to care to support development of the WHO 2015 Consolidated guidelines for the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Boston University, 2015. Suplemento web B.
17. Consolidated guidelines on HIV testing services: 5Cs: consent, confidentiality, counselling, correct results and connection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1&ua=1), consultado el 31 de octubre del 2015).
18. Best J, Tso L, Bin Y, Tucker J, Lackey M. Barriers and facilitators to interventions improving linkage to care: a meta-synthesis of qualitative research studies, 2015. Protocol (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017252, consultado el 15 de febrero del 2016).
19. IeDea and ART Cohort Collaborations, Avila D, Althoff KN, Mugglin C, Woos-Kaloustian K, Koller M et al. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(1):e8–16.
20. Davies MA, Phiri S, Wood R, Wellington M, Cox V, Bolton-Moore C et al. Temporal trends in the characteristics of children at antiretroviral therapy initiation in southern Africa: the IeDEA-SA Collaboration. *PLoS One*. 2013;8(12):e81037.
21. Siedner MJ, Ng CK, Bassett IV, Katz IT, Bangsberg Dr, Tsai AC. Trends in CD4 count at presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002–2013: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(7):1120–7.
22. Wynberg E, Cooke G, Shroufi A, Reid SD, Ford N. Impact of point-of-care CD4 testing on linkage to HIV care: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:18809.
23. Vojnov L, Markby J, Boeke C, Harris L, Ford N, Peter T. POC CD4 testing improves linkage to HIV care and timeliness of ART initiation in a public health approach: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0155256.
24. Hyle E, Jani I, Lehe J, Su A, Wood R, Quevedo J et al. The clinical and economic impact of point-of-care CD4 testing in Mozambique and other resource-limited settings: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2014;11(9):e1001725. doi: 10.1371/journal.pmed.1001725 .
25. Larson B, Schnippel K, Ndibongo B, Long L, Fox MP, Rosen D. How to estimate the cost of point-of-care CD4 testing in program settings: an example using the Alere Pima™ analyzer in South Africa. *PLoS One*. 2012;7(4):e35444. doi: 10.1371/journal.pone.0035444.
26. Gous N, Scott L, Potgieter J, Ntabeni L, Enslin S, Newman R et al. Feasibility of performing multiple point of care testing for HIV anti-retroviral treatment initiation and monitoring from multiple or single fingersticks. *PLoS One*. 2013;8(12):e85265.
27. Herbert S, Edwards S, Carrick G, Copas A, Sandford C, Amphlett M et al. Evaluation of PIMA point-of-care CD4 testing in a large UK HIV service. *Sex Transm Infect*. 2012;88:413–417.

28. Pinto IC, Sabidó M, Pereira AB, Mello MB, de Melo Xavier Shimizu A, Protti BL et al. Field evaluation of a point-of-care CD4 analyzer for monitoring HIV patients in the interior of the Amazon Region, Brazil. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121400.
29. Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):241–7.
30. Vojnov L, Clinton Health Access Initiative. In HIV-exposed infants less than 18 months, is returning EID results by SMS/GPRS printer more effective than routine result retrieval? 2015. Suplemento web B.
31. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2233–44.
32. International Community of Women Living with HIV (ICW), Global Network of People Living with HIV (GNP+). Early infant diagnosis: understanding the perceptions, values and preferences of women living with HIV in Kenya, Namibia and Nigeria. 2015 (http://www.gnplus.net/assets/wbb_file_updown/4894/ICW%20GNP+Early%20Infant%20Diagnosis-%20Perspectives%20of%20Women%20Living%20with%20HIV.pdf, consultado el 20 de enero del 2016).
33. Fox MP, Rosen S Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007–2009: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2010;15(s1):1–15.
34. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001056.
35. Penn A, Azman H, Horvath A, Taylor K, Hickey M, Rajan J et al. Interventions for improving retention in antiretroviral therapy (ART) programs for people with HIV infection in resource-limited settings: a systematic review. Protocol. (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017017, consultado el 16 de febrero del 2016).
36. Grimwood A, Fatti G, Mothibi E, Malahlela M, Shea J, Eley B. Community adherence support improves programme retention in children on antiretroviral treatment: a multicentre cohort study in South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:17381.
37. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/es/>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
38. Luque-Fernandez MA, Van Cutsem G, Goemaere E, Hilderbrand K, Schomaker M, Mantangana N et al. Effectiveness of patient adherence groups as a model of care for stable patients on antiretroviral therapy in Khayelitsha, Cape Town, South Africa. *PLoS One*. 2013;8:e56088.
39. Braitstein P, Siika A, Hogan J, Kosgei R, Sang E, Sidle J et al. A clinician-nurse model to reduce early mortality and increase clinic retention among high-risk HIV-infected patients initiating combination antiretroviral treatment. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:7.
40. Hall BJ, Sou KL, Tucker JD, Beanland RL. Barriers and facilitators to interventions improving HIV retention in care: a qualitative evidence review. 2015. Protocol (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017328, consultado el 15 de febrero del 2016).
41. Geldsetzer P, Bärnighausen T. Systematic review of interventions to improve retention of women in HIV care during the postpartum period. Harvard School of Public Health. 2015. Suplemento web B.

42. Catalani C, Philbrick W, Fraser H, Mechael P, Israelski DM. mHealth for HIV treatment and prevention: a systematic review of the literature. *Open AIDS J.* 2013;7:17–41.
43. Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en, consultado el 1 de noviembre del 2015).
44. Beckham S, Baral S, Negussie E, Doherty M, Beyrer C. Differential HIV treatment outcomes by gender: a systematic review & meta-analysis of mortality. 2015. Suplemento web B.
45. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Robertson M, Zolopa AR et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS.* 2001;15(9):1181–3.
46. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisoon RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med.* 2007;146(8):564–73.
47. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 × 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med.* 2003;139(10):810–16.
48. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med.* 2006;3(11):e438.
49. Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Roby G, Zeichner S et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(1):61–7.
50. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012;26(16):2039–52.
51. Colvin CJ, Konopka S, Chalker JC, Jonas E, Albertini J, Amzel A et al. A systematic review of health system barriers and enablers for antiretroviral therapy (ART) for HIV-infected pregnant and postpartum women. *PLoS One.* 2014;9(10): e108150.
52. Hodgson I, Plummer ML, Konopka SN, Colvin CJ, Jonas E, Albertini J et al. A systematic review of individual and contextual factors affecting ART initiation, adherence, and retention for HIV-infected pregnant and postpartum women. *PLoS One.* 2014;9(11):e111421.
53. Kim SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014;28(13):1945–56.
54. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, Moscicki AB, Wilson CM, Muenz LR et al. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(3):249–55.
55. Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(7):627–39.
56. Hussen SA, Chahroudi A, Boylan A, Camacho-Gonzalez AF, Hackett S, Chakraborty R. Transition of youth living with HIV from pediatric to adult-oriented healthcare: a review of the literature. *Future Virol.* 2015;9(10):921–9.

57. Fetzter BC, Mupenda B, Lusiyama J, Kitetele F, Golin C, Behets F. Barriers to and facilitators of adherence to pediatric antiretroviral therapy in a sub-Saharan setting: insights from a qualitative study. *AIDS Patient Care STDs*. 2011;25(10):611–21.
58. Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361–72.
59. Bagenda A, Barlow-Mosha L, Bagenda D, Sakwa R, Fowler MG, Musoke PM. Adherence to tablet and liquid formulations of antiretroviral medication for paediatric HIV treatment at an urban clinic in Uganda. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31(3):235–45.
60. Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nachega JB. Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):291–307.
61. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(2):181–7.
62. Nakimuli-Mpungu E, Bass JK, Alexandre P, Mills EJ, Musisi S, Ram M et al. Depression, alcohol use and adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav*. 2012;16(8):2101–18.
63. O’Neil CR, Palmer AK, Coulter S, O’Brien N, Shen A, Zhang W et al. Factors associated with antiretroviral medication adherence among HIV-positive adults accessing highly active antiretroviral therapy (HAART) in British Columbia, Canada. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012;11(2):134–41.
64. Pyne JM, Fortney JC, Curran GM, Tripathi S, Akinson JH, Kilbourne AM et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med*. 2011;171(1):23–31.
65. Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1628–35.
66. Mountain E, Mishra S, Vickerman P, Pickles M, Gilks C, Boily MC. Antiretroviral therapy uptake, attrition, adherence and outcomes among HIV-infected female sex workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e105645.
67. Graham SM, Mugo P, Gichuru E, Thiong’o A, Macharia M, Okuku HS et al. Adherence to antiretroviral therapy and clinical outcomes among young adults reporting high-risk sexual behavior, including men who have sex with men, in coastal Kenya. *AIDS Behav*. 2013;17(4):1255–65.
68. Mills E, Kanters S, Socias ME, Global Evaluation Services. Systematic literature review report: which interventions enhance adherence to ART for people living with HIV? 2015. Suplemento web B.
69. Cantrell RA, Sinkala M, Megazinni K, Lawson-Marriott S, Washington S, Chi BH et al. A pilot study of food supplementation to improve adherence to antiretroviral therapy among food-insecure adults in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49(2):190–5.
70. Munoz M, Finnegan K, Zeladita J, Caldas A, Sanchez E, Callacna M et al. Community-based DOT-HAART accompaniment in an urban resource-poor setting. *AIDS Behav*. 2010;14(3):721–30.

71. Qingyan M, Rich Z, Haochu L, Fengyu H, Weiping C, Lackey M et al. ARV Interventions improving ARV adherence: a systematic review of global qualitative evidence. 2015 Suplemento web C C.
72. Pangaia Global AIDS Foundation. Preliminary report of the community led consultation for WHO 2015 Consolidated treatment guidelines update. Acceptability of early initiation of antiretroviral therapy (ART) and viral load monitoring: values and preferences of service users and providers 2015 2015. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, consultado el 15 de febrero del 2016).
73. Bonner K, Mezochow A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):74–8.
74. Court R, Leisegang R, Stewart A, Sunpath H, Murphy R, Winternheimer P et al. Short term adherence tool predicts failure on second line protease inhibitor-based antiretroviral therapy: an observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:664.
75. Henegar CE, Westreich D, Maskew M, Brookhart MA, Miller WC, Majuba P et al. Comparison of pharmacy-based measures of adherence to antiretroviral therapy as predictors of virological failure. *AIDS Behav*. 2015;19(4):612–18.
76. Sangeda RZ, Mosha F, Prospero M, Aboud S, Vercauteren J, Camacho RJ et al. Pharmacy refill adherence outperforms self-reported methods in predicting HIV therapy outcome in resource-limited settings. *BMC Public Health*. 2014;14:1035.
77. Kagee A, Nel A. Assessing the association between self-report items for HIV pill adherence and biological measures. *AIDS Care*. 2012;24(11): 1448–52.
78. Wu P, Johnson BA, Nachega JB, Wu B, Ordonez CE, Hare AQ et al. The combination of pill count and self-reported adherence is a strong predictor of first-line ART failure for adults in South Africa. *Curr HIV Res*. 2014;12(5):366–75.
79. ART-LINC Collaboration of International Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Keiser O, Anastos K, Schechter M, Balestere E, Myer L et al. Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health*. 2008;13(7):870–9.
80. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/ScalingUp_E.pdf, consultado el 1 de noviembre del 2015).
81. Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001418.
82. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, Chan K, Ford N, Cooper CL et al. Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. *Ann Intern Med*. 2011;155(4): 209–16.
83. Nsanzimana S, Remera E, Kanters S, Chan K, Forrest JI, Ford N et al. Life expectancy among HIV-positive patients in Rwanda: a retrospective observational cohort study. *Lancet Glob Health*. 2015;3(3):e169–77.
84. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*. 2006;3(11):e438.

85. Koole O, Tsui S, Wabwire-Mangen F, Kwasigabo G, Menten J, Mulenga M et al. Retention and risk factors for attrition among adults in antiretroviral treatment programmes in Tanzania, Uganda and Zambia. *Trop Med Int Health*. 2014;19(12):1397–410.
86. Bemelmans M, Baert S, Goemaere E, Wilkinson L, Vandendyck M, van Cutsem G et al. Community-supported models of care for people on HIV treatment in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2014;19(8):968–77.
87. Apollo T, Ford N, Socias E, Wiens M, Mills E, Kanfers S. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up antiretroviral therapy outcomes: a systematic review and meta-analysis. En: 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa. Harare, Zimbabwe, del 29 de noviembre al 4 de diciembre del 2015. [Resumen THUAE0804].
88. Kredo T, Adeniyi FB, Bateganya M, Pienaar ED. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD007331.
89. The world of medicines situation 2011: pharmaceutical human resources. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js20054en/>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
90. FIP Global Pharmacy: workforce report 2012. The Hague, Netherlands: FIP; 2012 (http://www.fip.org/files/members/library/FIP_workforce_Report_2012.pdf, consultado el 11 de febrero del 2016).
91. Pharmaceutical human resources assessment tools. Organización Mundial de la Salud: Ginebra; 2011 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/cl/CL5.23.35/clmd,50.html>, consultado el 1 de noviembre del 2015). Este enlace no lleva a una página activa
92. Koole O, Tsui S, Wabwire-Mangen F, Kwasigabo G, Menten J, Mulenga M et al. Retention and risk factors for attrition among adults in antiretroviral treatment programmes in Tanzania, Uganda and Zambia. *Trop Med Int Health*. 2014;19(12):1397–410. doi: 10.1111/tmi.12386
93. Mbeye NM, Adetokunboh O, Negussie E, Kredo T, Wiysonge CS. The effects of shifting responsibility from pharmacy to non-pharmacy personnel for dispensing antiretroviral medications to patients infected with HIV: a systematic review and meta-analysis. *South African Cochrane*. 2015. Suplemento web B. Protocol. (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017034, consultado el 15 de febrero del 2016).
94. Selke HM, Kimaiyo S, Sidle JE, Vedantahn R, Teirney WM, Shen C et al. Task-shifting of antiretroviral delivery from health care workers to persons living with HIV/AIDS: clinical outcomes of a community-based program in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(4):483–90.
95. Jaffar S, Amuron B, Foster S, Birungi J, Levin J, Namara G et al. Rates of virological failure in patients treated in a home-based versus a facility-based HIV-care model in Jinja, southeast Uganda: a cluster-randomised equivalence trial. *Lancet*. 2009;374(9707):2080–9.
96. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD, Rosen S. Strategies to improve patient retention on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2010;15 (Suplemento 1):70–5.
97. Task shifting: global recommendations and guidelines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008 (<http://www.who.int/healthsystems/TTR-TaskShifting.pdf>, consultado el 1 de noviembre del 2015).

98. Vojnov L, Clinton Health Access Initiative. Does specimen collection and performing diagnostic tests by non-lab professionals, including lay providers, compared to laboratory professionals have comparable patient and programme outcomes? 2015. Suplemento web B.
99. WHO recommendations for clinical mentoring to support scale-up of HIV care, antiretroviral therapy and prevention in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalmentoring.pdf>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
100. Kredt T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;(6):CD009987. doi: 10.1002/14651858.CD009987.pub2.
101. Duff P, Kipp W, Wild TC, Rubaale T, Okech-Ojony J. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *J Int AIDS Soc.* 2010;13:37.
102. Muchedzi A, Chandisarewa W, Keatinge J, Stranix-Chibanda L, Woelk G, Mbizvo E et al. Factors associated with access to HIV care and treatment in a prevention of mother to child transmission programme in urban Zimbabwe. *J Int AIDS Soc.* 2010;13:38.
103. Killam WP, Tambatamba BC, Chintu N, Rouse D, Stringer E, Bweupe M et al. Antiretroviral therapy in antenatal care to increase treatment initiation in HIV-infected pregnant women: a stepped-wedge evaluation. *AIDS.* 2010;24(1):85–91.
104. Ong'ech JO, Hoffman HJ, Kose J, Audo M, Matu L, Savosnick P et al. Provision of services and care for HIV-exposed infants: a comparison of maternal and child health clinic and HIV comprehensive care clinic models. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(1):83–9.
105. Turan JM, Steinfeld RI, Onono M, Bukusi EA, Woods M, Shade SB et al. The study of HIV and antenatal care integration in pregnancy in Kenya: design, methods, and baseline results of a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One.* 2012;7(9):e44181.
106. Vo Bn, Cohen CR, Smith RM, Bukusi ES, Onono MA, Scharwtz K et al. Patient satisfaction with integrated HIV and antenatal care services in rural Kenya. *AIDS Care.* 2012;24(11):1442–7.
107. Tsague L, Tsiouris FO, Carter RJ, Mugisha V, Tene G, Nyankesha E et al. Comparing two service delivery models for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV during transition from single-dose nevirapine to multi-drug antiretroviral regimens. *BMC Public Health.* 2010;10:753.
108. Winestone LE, Bukusi EA, Cohen CB, Kwaro D, Schmidt NC, Turan JM. Acceptability and feasibility of integration of HIV care services into antenatal clinics in rural Kenya: a qualitative provider interview study. *Glob Public Health.* 2012;7(2):149–63.
109. Global tuberculosis report 2015, vigésima edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, consultado el 19 de enero del 2016). El enlace original lleva al último informe actualizado del 2016 y no del 2015. El siguiente enlace lleva al informe del 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1.
110. Integration of HIV and TB services. Web annex. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94591/1/WHO_HIV_2013.82_eng.pdf?ua=1, consultado el 1 de noviembre del 2015).

111. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, consultado el 1 de noviembre del 2015).
112. Achmad YM, Istiqomah AN, Iskandar S, Wisaksana R, van Crevel R, Hidayat T. Integration of methadone maintenance treatment and HIV care for injecting drug users: a cohort study in Bandung, Indonesia. *Acta Med Indones.* 2009;41(Suplemento 1):23–7.
113. Lucas GM, Chaudhry A, Hsu J, Woodson T, Lau B, Olsen Y et al. Clinic-based treatment of opioid-dependent HIV-infected patients versus referral to an opioid treatment program: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152(11):704–11.
114. Zaller N, Gillani FS, Rich JD. A model of integrated primary care for HIV-positive patients with underlying substance use and mental illness. *AIDS Care.* 2007;19(9):1128–33.
115. Rochat TJ, Richter LM, Doll HA, Buthelezi NP, Tomkins A, Stein A. Depression among pregnant rural South African women undergoing HIV testing. *JAMA.* 2006;295(12):1376–8.
116. Suryavanshi N, Erande A, Pisal H, Shankar AV, Bhosale RA, Bollinger RC et al. Repeated pregnancy among women with known HIV status in Pune, India. *AIDS Care.* 2008;20(9):1111–18.
117. Schwartz SR, Mehta SH, Taha TE, Rees HV, Venter F, Black V. High pregnancy intentions and missed opportunities for patient–provider communication about fertility in a South African cohort of HIV-positive women on antiretroviral therapy. *AIDS Behav.* 2012;16(1):69–78.
118. Wanyenze RK, Tumwesigye NM, Kindyomunda R, Beyeza-Kashesya J, Atuyambe L, Kansiime A et al. Uptake of family planning methods and unplanned pregnancies among HIV-infected individuals: a cross-sectional survey among clients at HIV clinics in Uganda. *J Int AIDS Soc.* 2011;14:35.
119. Jhangri GS, Heys J, Alibhai A, Rubaale T, Kipp W. Unmet need for effective family planning in HIV-infected individuals: results from a survey in rural Uganda. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2012;38(1):23–9.
120. Petruney T, Minichiello SN, McDowell M, Wilcher R. Meeting the contraceptive needs of key populations affected by HIV in Asia: an unfinished agenda. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:792649.
121. C Horwood, L M Butler, L Haskins, Phakathi S, Rollins N. HIV-infected adolescent mothers and their infants: low coverage of HIV services and high risk of HIV transmission in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS One.* 2013;8(9):e74568
122. Horvath H. Integration of family planning or sexually-transmitted infection prevention & care services in antiretroviral therapy clinics. University of California, San Francisco. Suplemento web B.
123. Grossman D, Onono M, Newmann SJ, Blat C, Bukusi EA, Shade SB et al. Integration of family planning services into HIV care and treatment in Kenya: a cluster-randomized trial. *AIDS.* 2013;27 (Suplemento 1):S77–85.
124. Shade SB, Kevany S, Onono M, Ochieng G, Steinfeld RL, Grossman D et al. Cost, cost-efficiency and cost-effectiveness of integrated family planning and HIV services. *AIDS.* 2013;27(Suplemento 1):S87–92.
125. Sweeney S, Obure CD, Maier CB, Greener R, Dehne K, Vassall A. Costs and efficiency of integrating HIV/AIDS services with other health services: a systematic review of evidence and experience. *Sex Transm Infect.* 2012;88(2):85–99.

126. Dudley L, Garner P. Strategies for integrating primary health services in low- and middle-income countries at the point of delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD003318.
127. Adamchak SE, Grey TE, Otterness C, Katz K, Janowitz B. Introducing family planning services into antiretroviral program in Ghana: an evaluation of a pilot intervention. *Family Health International*; 2007 (<http://www.popline.org/node/199913>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
128. Asiimwe D, Kibombo R, Matsiko J, Hardee K. Study of the integration of family planning and VCT/PMTCT/ART programs in Uganda. USAID; 2005 , (<http://www.policyproject.com/pubs/corepackages/uganda%20TOO%20Final%2012%2020%2005.pdf>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
129. GNPLWA, The Network of Zambian People Living with HIV/AIDS, UK aid. Positive health, dignity and prevention in Zambia. 2013 (http://www.gnpplus.net/assets/PHDP_Zambia-copy.pdf, consultado el 1 de noviembre del 2015).
130. Harrington EK, Newmann SJ, Onono M, Schwartz KD, Bukusi EA, Cohen CR et al. Fertility intentions and interest in integrated family planning services among women living with HIV in Nyanza Province, Kenya: a qualitative study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:809682.
131. Integration Initiatives. Making sense of complexity: key findings from the Integra Initiative [boletín]. 2013 (<http://www.integrainitiative.org/blog/wp-content/uploads/2013/08/IntegraNewsletterIssue6-1.pdf>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
132. International HIV/AIDS Alliance. Visions, voices, and priorities of young people. 2013 (http://www.aidsalliance.org/assets/000/001/588/LinkUpVVP_original.pdf?1424964366, consultado el 1 de noviembre del 2015).
133. Newmann SJ, Grossman D, Blat C, Onono M, Steinfeld R, Bukuis EA et al. Does integrating family planning into HIV care and treatment impact intention to use contraception? Patient perspectives from HIV-infected individuals in Nyanza Province, Kenya. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123(Suplemento 1):e16–23.
134. Patel R, Baum S, Grossman D, Steinfeld R, Onono M, Cohen C et al. HIV-positive men's experiences with integrated family planning and HIV services in western Kenya: integration fosters male involvement. *AIDS Patient Care STDs.* 2014;28(8):418–24.
135. Steinfeld RL, Newmann SJ, Onono M, Cohen C, Bukusi EA, Grossman D. Overcoming barriers to family planning through integration: perspectives of HIV-positive men in Nyanza Province, Kenya. *AIDS Res Treat.* 2013;2013:861983.
136. The ACQUIRE PROJECT. Searing H, Farrell B, Gutin S, Johri N, Subramanian L et al. Evaluation of a family planning and antiretroviral therapy integration pilot in Mbale, Uganda. Evaluation and Research Study No. 13. Nueva York: EngenderHealth/The ACQUIRE Project; 2008 (http://www.acquireproject.org/archive/files/11.0_research_studies/er_study_13.pdf, consultado el 1 de noviembre del 2015).
137. Hope R, Kendall T, Langer A, Barnighausen T. Health system integration of sexual and reproductive health and HIV services in sub-Saharan Africa: a scoping study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(Suplemento 4):S259–70.
138. WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/postnatal-care-recommendations/en/, consultado el 1 de noviembre del 2015).

139. All in to #EndAdolescentAIDS. Launch document. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2014 (<http://allintoendadolescentaids.org/wp-content/uploads/2015/02/ALL-IN-Launch-Document.pdf>, consultado el 1 de noviembre del 2015). Esta referencia no se encuentra en línea
140. Auld AF, Agolory SG, Shiraishi RW, Wabwire-Manger F, Kwesigabo G, Mulenga M et al. Antiretroviral therapy enrollment characteristics and outcomes among HIV-infected adolescents and young adults compared with older adults—seven African countries, 2004–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(47):1097–103.
141. Lamb MR, Fayorsey R, Nuwagaba-Biribonwoha H, Viola V, Mutabazi V, Alwar T et al. High attrition before and after ART initiation among youth (15–24 years of age) enrolled in HIV care. *AIDS.* 2014;28(4):559–68.
142. Grimsrud A, Balkan S, Casas EC, Lujan J, Van Cutsem G, Poulet E et al. Outcomes of antiretroviral therapy over a 10-year period of expansion: a multicohort analysis of African and Asian HIV programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(2):e55–66.
143. Koech E, Teasdale CA, Wang C, Fayorsey R, Alwar T, Mukui IN et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected youth and young adolescents enrolled in HIV care in Kenya. *AIDS.* 2014;28(18):2729–38.
144. Vinikoor MJ, Joseph J, Mwale J, Marx MA, Goma FM, Mulenga LB et al. Age at antiretroviral therapy initiation predicts immune recovery, death, and loss to follow-up among HIV-infected adults in urban Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014;30(10):949–55.
145. Berheto TM, Haile DB, and Mohammed S. Predictors of loss to follow-up in patients living with HIV/AIDS after initiation of antiretroviral therapy. *N Am J Med Sci.* 2014;6(9):453–9.
146. Bygrave H, Mtangirwa J, Ncube K, Ford N, Kranzer K, Munyaradzi D. Antiretroviral therapy outcomes among adolescents and youth in rural Zimbabwe. *PLoS One.* 2012;7(12):e52856.
147. Ngoksin E, Ninahazwe C, Bhila J, Musah L, Beryl CA, Watson K, Armstrong A. “Taking them forever and taking them on time”: the treatment and care needs of adolescents living with HIV. 2015. En: 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa. Harare, Zimbabwe, del 29 de noviembre al 4 de diciembre del 2015. [Afi che A-751-0002-01669].
148. Health for the world’s adolescents: a second chance in the second decade. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/second-decade/en/, consultado el 1 de noviembre del 2015).
149. Interagency Working Group on Key Populations. HIV and young key populations: a technical brief series – annex 6 of Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
150. Lost in transition: current issues faced by adolescents living with HIV in Asia Pacific. Bangkok: Asia Pacific Network of People Living with HIV/AIDS; 2013 (http://www.unicef.org/eapro/Lost_in_Transitions.pdf, consultado el 1 de octubre del 2015).
151. Mavhu W, Berwick J, Chirawu P, Makamba M, Copas A, Dirawo J et al. Enhancing psychosocial support for HIV positive adolescents in Harare, Zimbabwe. *PLoS One.* 2013;8(7):e70254.
152. Denison JA, Banda H, Dennis AC, Packer C, Nyambe N, Stalter RM et al. “The sky is the limit”: adhering to antiretroviral therapy and HIV self-management from the perspectives of adolescents living with HIV and their adult caregivers. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(1):19358.

153. Making health services adolescent friendly: developing national quality standards for adolescent friendly health services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75217/1/9789241503594_eng.pdf, consultado el 1 de noviembre del 2015).
154. Evaluación de Calidad. Una guía para la evaluación de los servicios de salud amigables para los adolescentes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85329/1/9789241598859_spa.pdf?ua=1/, consultado el 1 de noviembre del 2015).
155. Normas mundiales para mejorar la calidad de los servicios de atención de salud de los adolescentes: Guía de aplicación de un enfoque fundamentado en las normas para mejorar la calidad de los servicios de salud prestados a los adolescentes. Volumen 1: Normas y criterios. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-standards-adolescent-care/es/, consultado el 15 de septiembre del 2015).
156. Butler L, Linderfren M, Katz I, Armstrong A. Are adolescent-friendly health services compared to standard health services more effective at ensuring engagement and improved outcomes for adolescents? Suplemento web B.
157. Asarnow JR, Jaycox LH, Duan N, LaBorde AP, Rea MM, Murray P et al. Effectiveness of a quality improvement intervention for adolescent depression in primary care clinics: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(3):311–19.
158. Barnett B, Liu J, DeVoe M, Duggan AK, Gold MA, Pecukonis E. Motivational intervention to reduce rapid subsequent births to adolescent mothers: a community-based randomized trial. *Ann Fam Med*. 2009;7(5):436–45.
159. Belzer ME, Naar-King S, Olsen J, Sarr M, Thornton S, Kahana SY et al. The use of cell phone support for non-adherent HIV-infected youth and young adults: an initial randomized and controlled intervention trial. *AIDS Behav*. 2014;18(4):686–96.
160. Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D, White NH, Schmitt P, Powell AB 3rd et al. Long-term effects of the booster-enhanced READY-Girls preconception counseling program on intentions and behaviors for family planning in teens with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3870–4.
161. Cohen D, Lisle C, Williams WR, Brunsdon CF, Batstone T. Exploratory study to evaluate the provision of additional midwifery support to teenage mothers. *Public Health*. 2011;125(9):632–8.
162. Colby SM, Monti PM, O'Leary Tevyaw T, Barnett NP, Spirito A et al. Brief motivational intervention for adolescent smokers in medical settings. *Addict Behav*. 2005;30(5):865–74.
163. Cowan FM, Pascoe SJ, Langhaug LF, Mavhu W, Chidiya S, Jaffar S et al. The Regai Dzive Shiri project: results of a randomized trial of an HIV prevention intervention for youth. *AIDS*. 2010;24(16):2541–52.
164. Doyle AM, Ross D, Maganja K, Baisley K, Masesa C, Andreasen A et al. Long-term biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: follow-up survey of the community-based MEMA kwa Vijana Trial. *PLoS Med*. 2010;7(6):e1000287.
165. Ross DA, Changalucha J, Obasi AI, Todd J, Plummer ML, Cleophas-Mazige B et al. Biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: a community-randomized trial. *AIDS*. 2007;21(14):1943–55.

166. Harper CC, Cheong M, Rocca CH, Darney PD, Raine TR. The effect of increased access to emergency contraception among young adolescents. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):483–91.
167. Franklin VL, Waller A, Pagliari C, Greene SA. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a text-messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med.* 2006;23(12):1332–8.
168. Chernick LS, Westhoff C, Ray M, Garcia M, Garth J, Santelli J et al. Enhancing referral of sexually active adolescent females from the emergency department to family planning. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(4):324–8.
169. Elliott L, Henderson M, Nixon C, Wight D. Has untargeted sexual health promotion for young people reached its limit? A quasi-experimental study. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(5):398–404.
170. Funck-Brentano I, Dalban C, Veber F, Quartier P, Hefez S, Costagliola D et al. Evaluation of a peer support group therapy for HIV-infected adolescents. *AIDS.* 2005;19(14):1501–8.
171. Gilmer TP, Ojeda VD, Fawley-King K, Larson B, Garcia P. Change in mental health service use after offering youth-specific versus adult programs to transition-age youths. *Psychiatr Serv.* 2012;63(6):592–6.
172. Ngo AD, Ha TH, Rule J, Dang CV. Peer-based education and the integration of HIV and sexual and reproductive health services for young people in Vietnam: evidence from a project evaluation. *PLoS One.* 2013;8(11):e80951.
173. Olson AL, Gaffney CA, Lee PW, Starr P. Changing adolescent health behaviors: the healthy teens counseling approach. *Am J Prev Med.* 2008;35(5 Suppl):S359–64.
174. Teasdale CA, Chege D, Fayorsey R, Abrams EJ. Impact of youth and adolescent friendly services on retention of 10-24 year olds in HIV care and treatment programs in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(2):e56–9.
175. Davila JA, Miertschin N, Sansgiriy S, Schwarzwald H, Henley C, Giordano TP. Centralization of HIV services in HIV-positive African-American and Hispanic youth improves retention in care. *AIDS Care.* 2013;25(2):202–6.
176. Deogan C, Ferguson J, Stenberg K. Resource needs for adolescent friendly health services: estimates for 74 low- and middle-income countries. *PLoS One.* 2012;7(12):e51420.
177. Kempers J, Ketting E, and Lesco G. Cost analysis and exploratory cost-effectiveness of youth-friendly sexual and reproductive health services in the Republic of Moldova. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:316.
178. Mark D, Andrade C, Armstrong A, Runciman T, Penazzato M, Hatane L et al. Availability of appropriate HIV treatment and care services for adolescents in sub-Saharan Africa: a situational analysis. Realizado en septiembre del 2014. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, consultado el 15 de febrero del 2016).
179. Bernays S, Papparini S, Rhodes T, Seeley J. Summary report to address PICO questions for young people living with HIV: findings from the ARROW and BREATHER qualitative research projects in Uganda, Zimbabwe, USA, UK and Ireland. On behalf of Breather and ARROW social science teams. Mayo del 2015.
180. Wolmarans L, Van der Kwaak A, Beanland R. National HIV programme managers' perspectives on implementing interventions for treating and preventing HIV infection. Conduct of a survey

to update the World Health Organization's consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2015. Royal Tropical Institute KIT Health and Education. Suplemento web B.

181. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Ginebra; Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
182. Brown C, Lilford R. Evaluating service delivery interventions to enhance patient safety. *BMJ*. 2008;337:a2764.
183. 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 15 de febrero del 2016).
184. People-centred and integrated health services: an overview of the evidence. Ginebra; Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/evidence-overview/en/>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
185. Heiby J. The use of modern quality improvement approaches to strengthen African health systems: a 5-year agenda. *Int J Qual Health Care*. 2014;26(2):117–23.
186. A model quality assurance system for procurement agencies: recommendations for quality assurance systems focusing on prequalification of products and manufacturers, purchasing, storage and distribution of pharmaceutical products. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 (Serie de informes técnicos, No. 937; <http://www.who.int/medicines/publications/ModelQualityAssurance.pdf>, consultado el 31 de octubre del 2015).
187. WHO, Interagency Task Team on Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Their Children (IATT), UNICEF. Factsheet on lopinavir and ritonavir oral pellets 40 mg/10 mg. UNICEF, OMS; 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>, consultado el 16 de octubre del 2015).
188. WHO, US CDC. Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring the reliability and accuracy of test results. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/handbook-point-of-care-testing/en/>, consultado el 18 de enero del 2016).

SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN

7

| | | |
|------------|--|-----|
| 7.1 | Introducción | 350 |
| 7.2 | Selección de los indicadores | 352 |
| 7.3 | Recolección y desglose de los datos | 356 |
| 7.4 | Examen y fortalecimiento de los sistemas de seguimiento y evaluación | 357 |
| 7.5 | Evaluación del impacto y del desempeño de los programas | 361 |
| 7.6 | Otros aspectos fundamentales del seguimiento | 361 |

7 SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN

7.1 Introducción

A medida que los países adapten y apliquen las presentes directrices, las estructuras y los sistemas de seguimiento y evaluación tendrán que recopilar y analizar la información que permita respaldar la aplicación y potenciar al máximo el efecto de las nuevas recomendaciones. El seguimiento y la evaluación ayudarán a los gestores de programas a evaluar la eficacia práctica de las intervenciones y de la vinculación entre los servicios que participan en el proceso continuo de las pruebas diagnósticas, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH y de las enfermedades conexas. Esta información es esencial para detectar los cuellos de botella o las deficiencias en el desempeño de los programas e intervenir para solucionarlos, y para caracterizar correctamente el abandono de los pacientes y responder de manera adecuada. Los sistemas de supervisión de los pacientes son también importantes para prestar apoyo a las personas que reciben tratamiento a lo largo del tiempo y cuando cambian de consultorios y distritos, a fin de garantizar su retención en la atención. A medida que los programas avanzan, también es importante el seguimiento de los resultados obtenidos a escala individual o poblacional, como los efectos tóxicos y los eventos adversos, la farmacorresistencia, la supresión viral, la mortalidad, la supervivencia y la incidencia, con el objeto de evaluar y optimizar el impacto de los programas del país.

Los datos se pueden obtener por muchos medios como la notificación periódica que facilitan todos los establecimientos de salud y los centros centinela, los sistemas de información de salud distritales, las encuestas poblacionales, los datos sobre la vigilancia, las observaciones de cohortes de personas con infección por el VIH, y las evaluaciones periódicas. Los insumos y los procesos de los programas también pueden ser objeto de seguimiento mediante encuestas realizadas en los establecimientos o las listas actualizadas de los servicios disponibles, mediante la documentación de la disponibilidad y la capacitación de los recursos humanos, y mediante el seguimiento de la disponibilidad de los medicamentos y los medios de diagnóstico relacionados con el VIH en diferentes zonas geográficas y en distintos ámbitos de atención. Cuando el seguimiento sistemático no es viable o no es adecuado, se puede considerar la posibilidad de llevar a cabo estudios especiales.

Al analizar la mejor manera de recolectar los datos clave, es necesario revisar los sistemas vigentes de seguimiento y, por ejemplo, mejorar la vinculación entre los servicios de seguimiento de la tuberculosis y el TAR e integrar el seguimiento de la farmacorresistencia del VIH en los sistemas habituales de información de salud.

También es fundamental vincular la sociedad civil a las actividades de seguimiento y evaluación con el propósito de comprender mejor los éxitos y los fracasos, sobre todo cuando han de evaluarse los determinantes, las percepciones, los valores y las experiencias de las personas con infección por el VIH, de los grupos de población clave y de la comunidad en su conjunto con relación al acceso y la utilización de los servicios.

7.2 Selección de los indicadores

En las directrices unificadas publicadas en el 2015 sobre la información estratégica en el sector de la salud relacionada con la infección por el VIH, la OMS ofrece orientación exhaustiva sobre el seguimiento de la respuesta del sector de la salud a nivel nacional y mundial a la infección por el VIH, incluida la utilización de los ARV en el tratamiento y la prevención (1).

Esas directrices proponen 50 indicadores nacionales, que incluyen diez indicadores mundiales, con el propósito de asistir a los programas nacionales contra el VIH en el seguimiento y la evaluación de su desempeño y en el análisis de las repercusiones a lo largo del proceso continuo de la prevención, el tratamiento y la atención.

Los **50 indicadores programáticos** nacionales se pueden utilizar con el fin de describir la situación de la epidemia de infección por el VIH y determinar la manera de mejorar la respuesta. Los países deben escoger los indicadores pertinentes que han de incluirse en el sistema nacional de seguimiento y evaluación, según corresponda al contexto del país y a los servicios que se proporcionan. Por regla general, los países optarán por recolectar datos sobre la mayoría de estos indicadores a fin de obtener una visión dirigida pero exhaustiva que documente el seguimiento y la gestión de su programa contra el VIH. A fin de que los datos sean comparables, la OMS recomienda que la presentación de información de los países y los donantes se ciña a definiciones idénticas de estos indicadores, las cuales se acordaron con los principales asociados y en una extensa consulta con los países. Los indicadores de los programas nacionales que tienen mayor importancia en la aplicación de las presentes directrices se refieren a los siguientes aspectos:

- los servicios destinados a los grupos de población clave;
- la profilaxis posterior a la exposición y previa a la exposición (PrEP);
- los servicios de pruebas de detección del VIH ;
- la vinculación, el registro y la retención en la atención;
- la provisión de TAR;
- el tratamiento y la atención de las mujeres embarazadas y lactantes (prevención de la transmisión maternoinfantil [PTMI])
- el tratamiento y la atención pediátrica de la infección por el VIH;
- la coinfección por el bacilo de la tuberculosis y el VIH;
- otras coinfecciones y comorbilidades;
- la farmacovigilancia;
- la farmacoresistencia del VIH;
- la supresión viral; y
- la evaluación del impacto (mortalidad, prevalencia e incidencia).

En el capítulo 2 de las directrices unificadas sobre la información estratégica en el sector de la salud relacionada con la infección por el VIH, publicadas por la OMS en el 2015, se presentan cuadros detallados de los indicadores de cada una de estas esferas programáticas a lo largo del proceso continuo de las pruebas, el tratamiento y la atención.

Los **diez indicadores mundiales** son un subconjunto de los 50 indicadores nacionales propuestos y aportan información básica, necesaria para reconocer los aspectos primordiales de la mejora de la respuesta del sector de la salud frente al VIH. Cada uno de estos indicadores corresponde a un paso clave en el proceso continuo de la prevención el tratamiento y la atención de la infección por el VIH. En conjunto, los diez indicadores mundiales representan el conjunto **mínimo** de información necesaria en la notificación mundial. Con el propósito de aportar una plataforma común al seguimiento mundial y facilitar la comparación entre los países, los gestores de los programas nacionales deben incluir los diez indicadores mundiales en los indicadores nacionales escogidos en su marco de seguimiento y evaluación. En el cuadro 7.1 se presentan estos diez indicadores.

Cuadro 7.1. Diez indicadores mundiales de seguimiento de la respuesta del sector de la salud frente al VIH

| Indicador | Pertinencia en el proceso continuo de la atención | Fundamento del seguimiento mundial | Desglose | Fuentes y cuestiones específicas |
|---|--|--|--|---|
| <p>1. Personas con infección por el VIH Número y porcentaje de adultos y niños con infección por el VIH</p> <p>N: Número de personas con infección por el VIH D: Población</p> | Población destinataria del proceso continuo de la atención de la infección por el VIH. Sirve de numerador o denominador en otras estimaciones a lo largo del proceso asistencial | Refleja las necesidades de la epidemia y de servicios. | Sexo, edad, grupo de población clave, ¹ estado de embarazo, criterios para recibir el TAR, prevalencia de infección por el VIH en los pacientes que tienen tuberculosis (LINK.5) y ubicación. | NEEDS.1 ² Se derivan de la vigilancia, las encuestas y los datos de los programas y de la revisión de la iniciativa “conoce tu epidemia” y la modelización internacionalmente uniforme. |
| <p>2. Financiamiento interno relacionado con el VIH Porcentaje de la contribución del gasto público interno al gasto total relacionado con el VIH</p> <p>N: Gasto público interno relacionado con el VIH D: Gasto total relacionado con el VIH</p> | Importante para la sostenibilidad del financiamiento de la respuesta al VIH. | Utilizado para evaluar el compromiso y la apropiación por parte del gobierno, y reconocer las carencias de financiamiento. | Grupo de población clave y otros grupos destinatarios, categorías programáticas como la prevención, el tratamiento y la atención. | RES.3 ¹ Las cuentas de salud y la evaluación nacional del gasto sobre el sida pueden ayudar a captar los gastos y las tendencias. |

¹ En muchos entornos no se pueden obtener datos específicos de grupos de población clave a partir del programa ordinario de seguimiento, por lo se necesitan encuestas.

² Las etiquetas de los indicadores en esta columna, como NEEDS.1, representan indicadores específicos mencionados en las directrices unificadas sobre la información estratégica en el sector de la salud relacionada con la infección por el VIH, publicadas por la OMS en el 2015.

Cuadro 7.1. (Continuación)

| Indicador | Pertinencia en el proceso continuo de la atención | Fundamento del seguimiento mundial | Desglose | Fuentes y cuestiones específicas |
|--|---|---|--|---|
| <p>3. Prevención por grupos de población clave</p> <p>a) en los trabajadores sexuales, porcentaje que informa haber utilizado preservativo con el cliente más reciente;</p> <p>b) en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, porcentaje que informa haber utilizado preservativo en la última relación anal con un hombre;</p> <p>c) en las personas que consumen drogas inyectables, agujas y jeringuillas distribuidas por persona; y</p> <p>d) en la población general, porcentaje de las mujeres y los hombres de 15 a 49 años de edad que utilizó un preservativo durante la última relación sexual.</p> | <p>Refleja las intervenciones de prevención en los grupos de población clave y la población en su conjunto, encaminadas a controlar el riesgo de transmisión y prevenir nuevas infecciones por el VIH.</p> | <p>La utilización de preservativos con compañeros sexuales esporádicos o de alto riesgo y la provisión de agujas y jeringuillas limpias reflejan intervenciones clave y pueden medirse de manera homogénea en todos los países.</p> | <p>Sexo (femenino, masculino, transgénero), edad y ubicación.</p> | <p>a) PREV.1.a b) PREV.1.b c) KPOP.2 d) PREV.1.d</p> <p>Recolectado mediante encuestas. Se debe interpretar en función de la cobertura y el muestreo de la encuesta. Incluir la utilización de la PrEP donde sea pertinente.</p> |
| <p>4. Personas con infección por el VIH diagnosticada</p> <p>Porcentaje de personas con infección por el VIH en quienes se ha diagnosticado la enfermedad</p> <p>N: Número de personas con infección por el VIH en quienes se ha diagnosticado la enfermedad y que recibieron sus resultados</p> <p>D: Número de personas con infección por el VIH</p> | <p>El diagnóstico y el conocimiento del estado seropositivo frente al VIH son precursores de la atención y el tratamiento. Además, las pruebas de detección del VIH pueden influir en la adopción de comportamientos preventivos por parte de las personas con resultado seropositivo y también en las que son seronegativas frente al VIH.</p> | <p>Las pruebas de detección del VIH son fundamentales para una respuesta eficaz contra la infección.</p> | <p>Sexo, edad, grupo de población clave, embarazadas, personas que tienen tuberculosis, otros grupos destinatarios y ubicación</p> | <p>HTS.1</p> <p>También se debe practicar el seguimiento mundial de la proporción de personas con infección por el VIH de grupos poblacionales específicos que han tenido la prueba diagnóstica, incluidos</p> <p>a) los grupos de población clave,</p> <p>b) las embarazadas y</p> <p>c) las personas que tienen tuberculosis.</p> <p>Información obtenida a partir de los datos del programa, las encuestas poblacionales y las encuestas especiales dirigidas a grupos de población clave.</p> |

Cuadro 7.1. (Continuación)

| Indicador | Pertinencia en el proceso continuo de la atención | Fundamento del seguimiento mundial | Desglose | Fuentes y cuestiones específicas |
|---|--|---|--|---|
| <p>5. Cobertura de la atención de la infección por el VIH Número y porcentaje de personas con infección por el VIH que reciben atención relacionada con el VIH (incluido el TAR)</p> <p>N: Número de personas con infección por el VIH que recibieron atención relacionada con el VIH en los últimos 12 meses O una cuantificación de linfocitos CD4 o pruebas de carga viral O que reciben TAR en la actualidad</p> <p>D: Número de personas con infección por el VIH</p> | <p>Refleja la vinculación a la atención al medir la cobertura de la atención relacionada con el VIH y el progreso hacia el acceso universal a la atención (incluido el TAR).</p> | <p>Ayuda a captar las tendencias mundiales de la cobertura de la atención y el tratamiento en los diferentes grupos de personas con infección por el VIH.</p> | <p>Sexo, edad, grupo de población clave, situación con respecto al tratamiento (es decir, previo al TAR o en TAR) y ubicación.</p> | <p>LINK.2</p> <p>El numerador se basa en los datos del programa que cuentan a las personas con infección por el VIH en quienes se practica una evaluación clínica o de laboratorio o que reciben TAR, como indicadores indirectos de que reciben atención. El denominador se suele estimar.</p> |
| <p>6. Reciben TAR en la actualidad Número y porcentaje de personas con infección por el VIH que reciben TAR</p> <p>N: Número de personas con infección por el VIH que reciben TAR en la actualidad</p> <p>D: Número de personas con infección por el VIH</p> | <p>Mide el grado en que se atienden las necesidades de TAR.</p> | <p>Capta las tendencias de la cobertura del TAR a escala nacional y mundial.</p> | <p>Sexo, edad, grupo de población clave, esquema y ubicación.</p> | <p>ART 3.</p> <p>El numerador se basa en las estadísticas del programa; el denominador se suele estimar usando un modelo internacionalmente uniforme. Con fines de homogeneidad de la presentación de información a escala mundial, se utiliza como denominador el número de personas con infección por el VIH. Para uso nacional, se debe calcular también la cobertura aplicando los criterios nacionales de selección a fin de estimar el denominador (ART.2).</p> |

Cuadro 7.1. (Continuación)

| Indicador | Pertinencia en el proceso continuo de la atención | Fundamento del seguimiento mundial | Desglose | Fuentes y cuestiones específicas |
|---|--|---|--|---|
| <p>7. Retención en el TAR Porcentaje de personas con infección por el VIH y que reciben TAR y siguen retenidos en el TAR 12 meses después de haberlo iniciado</p> <p>N: Número de pacientes en TAR vivos y que continúan recibiéndolo 12 meses (o 24, 36, 48, 60 meses, etc.) después de haberlo iniciado</p> <p>D: Número de pacientes que iniciaron el TAR hasta 12 meses (o 24, 36, 48, 60 meses) antes del comienzo del año de notificación. Esto incluye los que fallecieron desde el inicio del tratamiento, los que lo han suspendido y los perdidos durante el seguimiento al mes 12 (o 24, 36, 48, 60 etc.)</p> | <p>Una vez iniciado el TAR, el tratamiento es de por vida. La retención en el TAR es importante con el fin de obtener los resultados deseados con el proceso continuo de atención de la infección por el VIH.</p> | <p>Indica la calidad de los servicios y la participación continua de las personas con infección por el VIH que reciben TAR.</p> | <p>Sexo, edad, embarazo o lactancia materna al inicio del tratamiento; optativo: coinfección con tuberculosis también cada 24, 36 meses y periodos más largos.</p> | <p>ART.5</p> <p>Sigue cohortes de personas con infección por el VIH que inician el TAR. Es necesario el análisis sistemático de los pacientes perdidos durante el seguimiento con el fin de determinar los resultados verdaderos, incluidas las características de la mortalidad.</p> |
| <p>8. Supresión viral Porcentaje de personas con infección por el VIH que presentan supresión de la carga viral</p> <p>N: Número de personas con infección por el VIH que reciben TAR y que presentan supresión de la carga viral (<1000 copias/ml) Denominador al nivel de la población: Número de personas que han recibido TAR en los últimos 12 meses</p> <p>Denominador al nivel del programa: Número de personas que reciben TAR que tuvieron una medición de la carga viral en los últimos 12 meses</p> | <p>Evalúa la proporción de personas que reciben TAR que presentan supresión de la carga viral. Una gran proporción con supresión de la carga viral denota una baja tasa de transmisión continua.</p> <p>También se debe hacer el seguimiento de la supresión de la carga viral en una cohorte, 12 meses después haber iniciado el TAR (VL. 1).</p> | <p>La supresión de la carga viral es un indicador del éxito del tratamiento y de una disminución del potencial de transmisión</p> | <p>Sexo, edad y ubicación.</p> | <p>VLS.3</p> <p>Proporciona una visión transversal de la supresión de la carga viral en las personas que reciben TAR. También se puede evaluar según el lapso desde el inicio del TAR, como una cohorte.</p> <p>La supresión de la carga viral se define como una cifra <1000 copias/ml.</p> |

Cuadro 7.1. (Continuación)

| Indicador | Pertinencia en el proceso continuo de la atención | Fundamento del seguimiento mundial | Desglose | Fuentes y cuestiones específicas |
|--|---|---|--|---|
| <p>9. Defunciones asociadas con el sida Número de defunciones relacionadas con el sida por 100 000 habitantes</p> <p>N: Número total de personas que fallecieron por una enfermedad asociada con el sida en un período de 12 meses</p> <p>D: Población (100 000)</p> | <p>Mide el resultado final negativo de la incidencia pasada y el fracaso de la atención y el tratamiento.</p> | <p>Indica las tendencias de la mortalidad en las personas con infección por el VIH; se puede comparar con otras causas de muerte.</p> | <p>Sexo, edad, tuberculosis asociada al VIH y ubicación.</p> | <p>IMP.1</p> <p>Análisis de los datos de mortalidad de una muestra y de un centro.</p> <p>El mejoramiento en curso del registro civil facilitará la medición de este indicador.</p> <p>El número de defunciones se puede comparar con el número de personas con infección por el VIH a fin de revisar las tendencias.</p> |
| <p>10. Nuevas infecciones Tasa de nuevas infecciones por el VIH: número de nuevas infecciones por el VIH por 1000 habitantes no infectados</p> <p>N: Número de nuevas infecciones</p> <p>D: 1000 habitantes no infectados, lo cual corresponde a la población total menos las personas con infección por el VIH</p> | <p>Refleja la repercusión de la prevención y el tratamiento de la infección por el VIH.</p> | <p>Importante en el seguimiento de las tendencias de la epidemia, en la detección de posibles cambios en las tendencias y en la previsión de las necesidades.</p> | <p>Sexo, edad, modo de transmisión (en los niños), grupo de población clave, otros grupos destinatarios y ubicación.</p> | <p>IMP.2</p> <p>Las estimaciones se deben calcular mediante una modelización internacionalmente uniforme, cohortes y los datos de prevalencia de infección por el VIH específicos para la edad.</p> <p>Pronostica la dirección de la epidemia.</p> |

Fuente: Consolidated guidelines for strategic information for HIV in the health sector. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en>).

7.3 Recolección y desglose de los datos

El desglose de los datos por edad, sexo, grupo de población clave, ubicación y estado de embarazo o lactancia es primordial para el análisis de los indicadores seleccionados. El desglose permite orientar la respuesta del país a fin de lograr un máximo impacto.

Es necesario preservar la confidencialidad durante toda la recolección de datos, en especial en los grupos de población clave que afrontan grados considerables de estigma y discriminación. Todos los datos se deben almacenar en forma segura, y el personal que los recoge y almacena debe recibir formación adecuada sobre el mantenimiento de la confidencialidad.

7.4 Examen y fortalecimiento de los sistemas de seguimiento y evaluación

Las recomendaciones contenidas en las presentes directrices pueden requerir la introducción de ciertas adaptaciones al sistema de seguimiento y evaluación, entre ellas las siguientes:

- consolidar y priorizar los indicadores a fin de que la presentación de información sea uniforme, a medida que se actualicen los planes de seguimiento y evaluación;
- invertir en fuentes de datos y establecer prioridades de vigilancia con el objeto de fortalecer los datos;
- planificar el desglose y crear capacidad de análisis a fin de lograr una evaluación vinculada de los datos del proceso continuo de atención del sector de la salud;
- utilizar los datos en la toma de decisiones durante las revisiones periódicas del programa;
- evaluar el efecto de cada etapa del proceso continuo de atención sobre los resultados a fin de demostrar y mejorar la respuesta; y
- adaptar los sistemas de seguimiento y evaluación con el fin de respaldar el análisis de los resultados de los modelos de atención diferenciada, incluidos los identificadores de los pacientes a fin de lograr un mejor seguimiento y localización.

En el capítulo 3 de las directrices unificadas sobre la información estratégica en el sector de la salud relacionada con el VIH, publicadas por la OMS en el 2015, se brinda orientación sobre las cinco fuentes clave de información estratégica del sector de la salud en relación con la infección por el VIH (recuadro 7.1). Los elementos principales para medir el proceso continuo de la atención dependerán de la integración de las diferentes fuentes de datos. El seguimiento corriente de los pacientes y la notificación de los casos conforman el pilar central de los datos necesarios para medir la continuidad asistencial con el transcurso del tiempo y cuando los pacientes cambian de establecimiento. Los sistemas de seguimiento y evaluación sólidos que midan con exactitud el proceso asistencial y aborden las nuevas recomendaciones formuladas en las presentes directrices deben contar con las siguientes características:

- mejorar el seguimiento de la inscripción en la atención de la infección por el VIH y la retención en la misma;
- contabilizar con exactitud las transferencias y las pérdidas;
- actualizar los elementos de información necesarios para el seguimiento de los pacientes, según las nuevas recomendaciones (como tratar a todas las personas con infección por el VIH independientemente de la cifra de linfocitos CD4, el suministro de PrEP, los cambios de esquemas, el seguimiento de la carga viral y la frecuencia de las citas al consultorio y a la farmacia);
- revisar las categorías de desglose, los vínculos y las sinergias de los sistemas de supervisión de los fármacos ARV en la PTMI, la tuberculosis y el TAR; y
- optar por sistemas electrónicos cuando sea posible.

Recuadro 7.1. Sinopsis de las cinco fuentes clave de información estratégica del sector de la salud sobre la infección por el VIH

1. SISTEMAS DE INFORMACIÓN DE LOS ESTABLECIMIENTOS Y DE LAS ACTIVIDADES DE EXTENSIÓN

(conjuntos mínimos de datos obtenidos de manera continua)

- a. Datos de seguimiento de los pacientes: extraídos de las historias clínicas de los pacientes. Los datos se ingresan en las bases de datos electrónicas o en los sistemas en papel, se transfieren a los registros escritos y se agrupan en los formularios de notificación habitual. Incluye los datos de registro del laboratorio y la farmacia.
- b. Datos de notificación de casos: a partir de la vigilancia rutinaria, se basa en los casos recién diagnosticados de infección por el VIH notificados al nivel central por los establecimientos de salud y los prestadores de atención, de preferencia en forma de registros electrónicos individuales con información clave (edad, sexo, modo de transmisión, cifra de linfocitos CD4 y carga viral en el momento del diagnóstico).
- c. Datos de las actividades de extensión: se basan en los registros mantenidos por las organizaciones no gubernamentales que realizan actividades comunitarias y de extensión y por los trabajadores de extensión, que pueden estar vinculados o no a un establecimiento, sobre la educación entre pares, las pruebas de detección del VIH (o derivaciones) y la vinculación a la atención de grupos específicos, por ejemplo, los grupos de población clave, las embarazadas y los lactantes expuestos al VIH o en ubicaciones específicas.

2. FUENTES ADMINISTRATIVAS

(obtención de datos sistemática, periódica o puntual)

- a. Datos de los sistemas de finanzas y de salud: presupuestos, registros financieros, cuentas de salud, medición del gasto nacional en sida, datos de los sistemas de gestión de compras y suministros, datos de recursos humanos y políticas clave relacionadas con la prevención, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH.
- a. Lista de establecimientos (con identificación única por establecimiento).

3. ENCUESTAS BASADAS EN LA POBLACIÓN

(obtenidos periódicamente)

- a. Población general: por ejemplo, las Encuestas de Demografía y Salud, las Encuestas de Indicadores del Sida, las Encuesta de Indicadores Múltiples por Conglomerados.
- a. Grupos de población clave: encuestas biológicas y de comportamiento integradas.

Recuadro 7.2. (Continuación)

4. EVALUACIONES DE LOS ESTABLECIMIENTOS

(obtenidos periódicamente)

- a. Censos o encuestas de los establecimientos: por ejemplo, el instrumento de evaluación de la disponibilidad y la preparación de los servicios, la evaluación de prestación de servicios, las encuestas de farmacoresistencia del VIH anterior al tratamiento y las encuestas de farmacoresistencia adquirida del VIH.
- a. Los datos centinela de vigilancia recopilados con el transcurso del tiempo en los centros centinela.

5. REGISTRO CIVIL

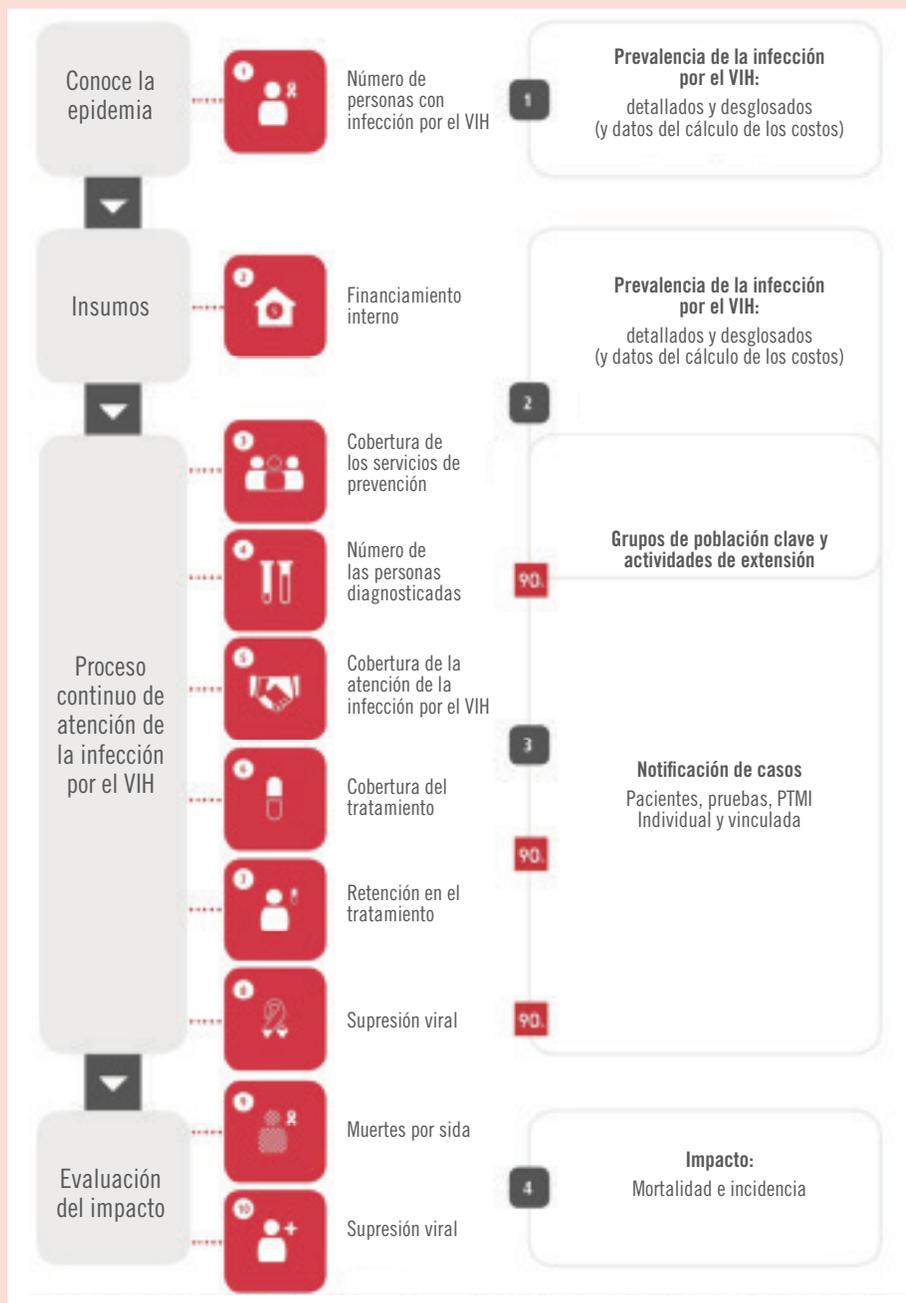
(registro continuo, obligatorio)

- a. Datos del sistema de registro civil: registros de nacimiento y defunciones; los certificados de defunción pueden incluir información sobre la causa de muerte.

Fuente: Consolidated guidelines for strategic information for HIV in the health sector. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en>).

La relación entre estas cinco fuentes clave de información estratégica y los diez indicadores mundiales principales del proceso continuo de la atención se presenta en la figura 7.1

Figura 7.1. Indicadores mundiales de la respuesta del sector de la salud frente al VIH



Fuente: Consolidated guidelines for strategic information for HIV in the health sector. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en>).

7.5 Evaluación del impacto y del desempeño de los programas

El objetivo final del seguimiento y la evaluación es proporcionar datos a fin de que los responsables de tomar las decisiones los utilicen en todos los puntos del ciclo del programa contra el VIH. Los análisis periódicos del programa permiten utilizar los datos en la toma de decisiones y ayudan a documentar las políticas encaminadas a mejorar la prestación de servicios de prevención y tratamiento. Por lo tanto, el seguimiento habitual se debe complementar con las evaluaciones sistemáticas y los análisis de los programas a fin de evaluar el desempeño y el impacto de los programas contra el VIH, ya sea de manera integral o con respecto a esferas prioritarias específicas. También es importante la investigación en ciencias sociales y la investigación sobre la aplicación con el propósito de evaluar las percepciones y los valores de los destinatarios de los servicios y las comunidades, teniendo en cuenta los obstáculos y los factores facilitadores que encuentran las personas en su experiencia con la prestación y la recepción de los servicios.

7.5.1 Análisis de la continuidad de la atención

Los indicadores definidos respaldan el análisis a lo largo del proceso continuo de las pruebas, el tratamiento y la atención de las personas con infección por el VIH. El análisis de la continuidad de la atención permite reconocer las tendencias, los progresos, las deficiencias y los cuellos de botella de la prestación de servicios, y contribuye a encontrar las soluciones y a introducir las mejoras. La continuidad de la atención presentada en las directrices sobre información estratégica de la OMS del 2015 facilita la vinculación de los indicadores individuales entre sí y con los resultados y el impacto del programa. El análisis del proceso de atención se puede llevar a cabo por cohortes o de manera transversal.

Las necesidades de información varían en los diferentes niveles del sistema nacional de salud, y todos los planes nacionales estratégicos relacionados con el VIH deben incluir un plan explícito de utilización de los datos que ayude a aplicarlos de manera eficaz en la toma de decisiones.

Los análisis periódicos de los programas deben evaluar cada etapa en el proceso continuo de las pruebas, la prevención y el tratamiento con el objeto de reconocer y medir el progreso, las deficiencias y su relación con las tendencias de la incidencia y la mortalidad.

7.6 Otros aspectos fundamentales del seguimiento

7.6.1 Farmacovigilancia de los ARV

Las personas que reciben TAR pueden sufrir efectos tóxicos por uno o varios fármacos ARV o por otros medicamentos que reciben. Los principales efectos tóxicos relacionados con los ARV se describen en el apartado 4.6.2. A medida que un mayor número de personas se expongan más temprano y de manera más prolongada a los ARV, las necesidades de farmacovigilancia se convertirán en un componente básico de los programas de tratamiento y prevención. Las toxicidades provocadas por los ARV forman parte de las causas notificadas más frecuentes de falta de adhesión al TAR, de interrupción del tratamiento o de sustitución de fármacos. La vigilancia rutinaria aporta datos sobre la incidencia y la importancia clínica de los efectos tóxicos graves de los ARV y de sus consecuencias sobre la adhesión, los resultados de los pacientes y sobre la retención. La OMS recomienda que se complemente la vigilancia rutinaria con una farmacovigilancia centinela activa, mediante estudios y encuestas especiales realizados en los centros centinela.

La OMS recomienda que los países utilicen un método estandarizado para integrar la farmacovigilancia en los sistemas nacionales de seguimiento y evaluación. Este método define un

conjunto mínimo de elementos de información para notificar la magnitud de los efectos tóxicos y su repercusión sobre la interrupción del tratamiento.

Supervisión rutinaria de los efectos tóxicos de los ARV

El indicador principal del seguimiento rutinario de la toxicidad es “el porcentaje de pacientes que reciben TAR que presentan un efecto tóxico que limita el tratamiento, definido como una enfermedad potencialmente mortal, muerte, hospitalización, discapacidad u otro evento que dé lugar a la interrupción del tratamiento o la sustitución del fármaco”. En el 2015, la OMS designó este indicador para el seguimiento de los programas nacionales. El desglose por esquema de TAR, sexo, edad, embarazo, coinfección por el bacilo de la tuberculosis y el VIH y, cuando se cuenta con los datos, por grupos de población clave, utilizando los datos obtenidos en las historias clínicas de los pacientes y los registros de TAR, suministra información adicional sobre los grupos en mayor peligro de sufrir efectos tóxicos debido a factores ambientales y comportamentales, comorbilidades y utilización simultánea de otros medicamentos. También es importante evaluar la toxicidad en el contexto de las razones generales de la adhesión terapéutica y la pérdida durante el seguimiento.

Vigilancia de la toxicidad asociada con los ARV

Cuando se necesitan más datos con el fin de documentar la formulación de políticas y mejorar los resultados del tratamiento, la OMS recomienda que se fortalezca la vigilancia de los principales efectos tóxicos de los ARV en centros centinela. La OMS ofrece orientación sobre la realización de estudios especiales en dos esferas principales:

- La farmacovigilancia activa de los efectos tóxicos específicos de los ARV en cohortes centinela existentes. Existe una ventaja en el hecho de anidar la farmacovigilancia activa en las cohortes existentes, establecidas en un país con fines de seguimiento y evaluación, pues estas cohortes cuentan con un sistema fiable de captación de los datos clínicos y de la toxicidad. Centrar la atención en un fármaco o en la incidencia de efectos tóxicos importantes mejorará la exactitud de la evaluación.
- La farmacovigilancia de la toxicidad de los ARV durante el embarazo y la lactancia materna: esto incluye un registro prospectivo de exposición durante el embarazo a fin de evaluar la toxicidad en las embarazadas y los recién nacidos, un sistema de vigilancia de los defectos congénitos que evalúe los resultados del nacimiento, y la vigilancia prospectiva de cohortes de binomios de madre y lactante a fin de evaluar la toxicidad desde el nacimiento hasta el final del período de lactancia materna.

La OMS ofrece orientación técnica y asistencia en la vigilancia de la toxicidad durante el seguimiento y la evaluación de rutina o mediante encuestas especiales, que se puede consultar en: http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/es/.

Un suplemento publicado en marzo del 2014 a las Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales de la OMS del 2013 incluye capítulos específicos sobre la incorporación de la vigilancia de la toxicidad en los programas de TAR y la vigilancia de la toxicidad de los ARV durante el embarazo y la lactancia materna (2). La OMS también ha elaborado una serie de notas técnicas sobre la farmacovigilancia los ARV (3).

Consideraciones especiales sobre las mujeres embarazadas y lactantes

La OMS recomienda que la vigilancia rutinaria de los efectos tóxicos de los ARV durante el embarazo y el período de lactancia materna se centre en los siguientes tres aspectos:

- los resultados adversos en la madre: vigilancia de los efectos tóxicos asociados con el TAR que limitan el tratamiento en las embarazadas;
- los resultados obstétricos adversos: vigilancia de los efectos tóxicos en el feto en el útero, que se manifiestan como mortinatos, nacimientos prematuros, peso bajo al nacer, defectos congénitos mayores o muerte temprana del lactante;
- los resultados adversos en el lactante y el niño: vigilancia de los resultados en materia de salud de los lactantes y los niños pequeños expuestos a los ARV en la leche materna, en especial todo efecto sobre el crecimiento y el desarrollo. Los resultados obstétricos adversos se pueden vigilar sistemáticamente al integrar un indicador adicional en el sistema nacional de seguimiento y evaluación. Cuando se notifican partos prematuros (<37 semanas) con una frecuencia igual o superior a la estimación aproximada de su incidencia prevista, se justifica una evaluación formal.

7.6.2 Vigilancia de la farmacorresistencia

A medida que se amplía la escala de administración del TAR, la aparición de un grado considerable de farmacorresistencia del VIH en la población se ha convertido en una preocupación a escala mundial. La farmacorresistencia del VIH constituye una amenaza a la efectividad del TAR y a la disminución sostenida de la morbilidad y la mortalidad causadas por el VIH. Como se documentó en el informe mundial de la OMS sobre la farmacorresistencia del VIH en el 2012 (4), los niveles de resistencia han ido aumentando lentamente. La resistencia todavía no ha alcanzado un grado que ponga en peligro la efectividad de los programas de suministro del TAR, pero la evolución es preocupante, pues existen indicios de que comienzan a surgir grados altos de resistencia a fármacos INNRT en las personas con infección por el VIH que comienzan el TAR. Las iniciativas encaminadas a frenar la aparición de farmacorresistencia del VIH constituyen una prioridad. La OMS recomienda que se integren la prevención y la evaluación de la farmacorresistencia del VIH en todo programa nacional contra la infección por el VIH.

Vigilancia rutinaria de los indicadores de alerta temprana de farmacorresistencia del VIH

La vigilancia exhaustiva de la farmacorresistencia del VIH implica el seguimiento sistemático con indicadores de alerta temprana del desempeño del programa de TAR en los centros de tratamiento y también la realización de encuestas periódicas de farmacorresistencia en grupos poblacionales específicos. La estrategia de la OMS sobre la farmacorresistencia del VIH (4) (elaborada en el 2005 y revisada en el 2012) promueve el seguimiento de indicadores clave de alerta temprana y su utilización en la mejora de la calidad. Los indicadores de alerta temprana consisten en indicadores de la calidad de la atención a nivel del consultorio, que alertan a los médicos y los gestores de programas sobre las condiciones que favorecen el fracaso virológico y la aparición de resistencia en la población. La farmacorresistencia no aparece necesariamente de inmediato cuando un indicador revela un desempeño deficiente; sin embargo, buscar el mejor desempeño posible según lo miden estos indicadores contribuirá a reducir al mínimo la farmacorresistencia del VIH prevenible y a potenciar al máximo la supresión viral en la población a largo plazo. Los indicadores de alerta temprana están incluidos en los indicadores del TAR y de la supresión viral que recomienda la OMS.

Los indicadores de alerta temprana de la farmacorresistencia del VIH son los siguientes:

- la recogida puntual de los ARV (indicador indirecto de la adhesión);
- la retención en el TAR a los 12 meses;
- el desabastecimiento de ARV;

- la supresión de la carga viral 12 meses después de haber iniciado el TAR; y
- la cobertura de las pruebas de la carga viral.

La OMS ha recomendado métodos que permiten hacer estimaciones específicas en cada centro de los indicadores de alerta temprana, con un muestreo de historias clínicas de pacientes. Esta directriz se actualizará en el 2016 a fin de explicar en mayor detalle la aplicación práctica de la obtención de datos de los indicadores de alerta temprana, incluidos los métodos que facilitarán las estimaciones representativas de la escala nacional, mediante un muestreo aleatorio de los consultorios que dispensan el TAR.

La principal fuente utilizada en la notificación de los indicadores de alerta temprana deben ser los datos habituales del programa. Sin embargo, es posible que estos datos no estén disponibles de manera óptima. Cuando la cobertura de los datos obtenidos rutinariamente en un consultorio es inferior a un determinado porcentaje representativo de la población que reúne los criterios (como el 70% u 80% que se utiliza como umbral en algunos entornos), no se deben agregar los resultados de los indicadores de alerta temprana a nivel de los consultorios no deben consolidarse para establecer una estimación nacional. Según el nivel de cobertura de estos datos, los resultados pueden ser útiles a escala subnacional para documentar y mejorar el desempeño local. El análisis de los indicadores y la elaboración de planes de acción que se fundamentan en sus resultados favorecen la optimización del tratamiento de la infección por el VIH y reducen al mínimo la aparición de farmacoresistencia del VIH.

Encuestas de farmacoresistencia del VIH

Además del seguimiento rutinario de los indicadores de alerta temprana, las encuestas periódicas en grupos poblacionales específicos son importantes con el fin de documentar la selección de los esquemas y la frecuencia del seguimiento de la carga viral y se deben incluir en los planes nacionales estratégicos contra el VIH. La OMS ofrece directrices detalladas sobre la manera de realizar las encuestas de farmacoresistencia del VIH (5). Estas encuestas periódicas facilitan las evaluaciones representativas de la prevalencia de esta resistencia a escala nacional y permiten captar su evolución en los siguientes cuatro grupos prioritarios:

- las personas que inician TAR (farmacoresistencia primaria), a fin de documentar la selección nacional del TAR de primera línea, los esquemas de PrEP y la frecuencia recomendada de medición de la carga viral (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/pretreatment_drugresistance/en);
- las personas que ya reciben TAR (farmacoresistencia adquirida), a fin de documentar la selección de esquemas de segunda línea; una encuesta en esta población también ofrece estimaciones representativas del nivel nacional de la retención en el tratamiento y de la supresión de carga viral (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/acquired_drugresistance/en);
- las personas con infección reciente por el VIH (farmacoresistencia del VIH transmitida), a fin de documentar y caracterizar la transmisión de virus farmacoresistentes;
- los menores de 18 meses, a fin de documentar la selección del esquema de primera línea para niños.

La OMS recomienda que los países den prioridad a las encuestas de farmacoresistencia primaria y farmacoresistencia adquirida, y que evalúen la farmacoresistencia primaria cada tres años, por ejemplo, en los años 1, 4 y 7 y la farmacoresistencia adquirida en los años 2, 5 y 8. Otra posibilidad consiste en combinar ambos tipos de encuesta. Los países deben decidir la mejor manera de secuenciar las encuestas según el tipo de epidemia y el estado del programa nacional contra el TAR y su cobertura. Los datos de farmacoresistencia del VIH deben estar disponibles a fin de respaldar la

toma de decisiones a nivel nacional, sobre todo cuando se actualizan las directrices de TAR para los adultos y los niños.

La actualización del 2015 de las directrices sobre la vigilancia de farmacorresistencia del VIH ofrece recursos complementarios sobre la elaboración de las estrategias nacionales de vigilancia de la farmacorresistencia del VIH (5, 6).

En el sitio web de la OMS se puede consultar la información exhaustiva sobre la farmacorresistencia del VIH en: <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/es/>

Referencias

1. Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en/>, consultado el 5 de octubre del 2015).
2. Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; March 2014. Véase el capítulo 12. Surveillance of the toxicity of antiretroviral drugs during pregnancy and breastfeeding y el Capítulo 13. Surveillance of the toxicity of antiretroviral drugs within ART programmes. (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, consultado el 19 de octubre del 2015).
3. HIV Drug Resistance Surveillance Guidance: 2015 UPDATE (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204471/1/9789241510097_eng.pdf?ua=1).
4. WHO HIV drug resistance report 2012. Ginebra: OMS; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/>, consultado el 12 de octubre del 2015).
5. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART. Concept note. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>, consultado el 19 de octubre del 2015).
6. Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; March 2014. See Chapter 14. Supporting the development of national strategies for HIV drug resistance surveillance (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, consultado el 19 de octubre del 2015).

PUBLICACIÓN, DIFUSIÓN Y EVALUACIÓN

8

| | | |
|-----|---|-----|
| 8.1 | Publicación | 368 |
| 8.2 | Difusión e implementación | 368 |
| 8.3 | Instrumentos útiles para la planificación | 370 |
| 8.4 | Evaluación | 371 |

8 PUBLICACIÓN, DIFUSIÓN Y EVALUACIÓN

8.1 Publicación

Las presentes directrices se actualizarán parcialmente o en su totalidad cada tres años. En la medida en que la base de la evidencia o las necesidades de los destinatarios se modifiquen, se considerará la posibilidad de elaborar actualizaciones técnicas sobre temas específicos.

Las directrices se distribuirán en forma de publicación impresa o en formato electrónico en el sitio web de la OMS. Los suplementos web contendrán toda la documentación y la evidencia justificativa. Una nota normativa resume las nuevas recomendaciones <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/en/>), respaldada por una serie de notas descriptivas sobre temas clave. La difusión estará respaldada por la publicación de una selección de revisiones sistemáticas escogidas y la evidencia proveniente de revistas arbitradas.

8.2 Difusión y aplicación

La sede de la OMS colaborará de cerca con las oficinas regionales y en el país, además de los asociados en la aplicación, a fin de lograr la difusión y la adaptación de las directrices en los países por conducto de reuniones regionales y subregionales. Cuando los países estudien las condiciones óptimas para aplicar las presentes directrices, será necesario que analicen los requisitos presupuestarios, los recursos humanos y otros aspectos pertinentes del sistema de salud, con el objeto de reconocer los insumos y los sistemas actualmente disponibles y las esferas que necesitan inversiones complementarias. En la lista de verificación 17.1 (anexo 17) se describen los temas fundamentales que se deben analizar. En el proceso de preparación se hará referencia a las consideraciones sobre la aplicación que se incluyen con cada recomendación. Todas las decisiones deben adoptarse mediante mecanismos abiertos y fundamentados que incluyan a todos los interesados directos, con una participación activa de las personas con infección por el VIH (véase la lista de verificación en el anexo 17). Una amplia vinculación de los interesados directos a la formulación de las políticas, la implementación, y el seguimiento y la evaluación contribuirá a que la adaptación nacional de las directrices dé lugar a programas contra el VIH que sean legítimos, aceptables, eficaces, equitativos y que respondan a las necesidades de la comunidad.

El tratamiento, la atención y el apoyo y las respuestas nacionales han de plantearse en el marco más amplio de la salud y el desarrollo. La sostenibilidad y la efectividad de los programas contra el VIH se pueden mejorar en gran medida si se crean y se fortalecen los vínculos con otros programas de salud o con programas de otro tipo con el fin de alcanzar amplios beneficios en materia de desarrollo (1). Los programas nacionales deben definir un conjunto básico de intervenciones contra el VIH de gran impacto que cubran integralmente la continuidad de los servicios de prevención, diagnóstico, tratamiento y atención de la infección por el VIH, incorporar estas intervenciones en los servicios del sistema nacional de salud y financiarlas al menos en parte por conducto del sistema nacional de financiación sanitaria. Este conjunto de intervenciones se debe adaptar a los diferentes grupos

poblacionales, ubicaciones y entornos, y se debe revisar y actualizar de manera periódica, según sea necesario. Cuando esté claro que no será posible financiar y aplicar de inmediato la totalidad de las intervenciones y los servicios, es preciso adoptar un enfoque de realización progresiva con introducción gradual de las intervenciones esenciales y una ampliación paulatina de los servicios que se ofrecen y los grupos poblacionales cubiertos, además de disminuir de los gastos por pagos directos de los usuarios.

Las recomendaciones incluidas en estas directrices deben considerarse en el contexto de todas las intervenciones y servicios contra el VIH y de manera más general en el conjunto nacional de prestaciones de salud. Allí donde existen presupuestos nacionales dedicados a combatir la infección por el VIH, será necesario establecer las prioridades de aplicación de las intervenciones. Donde no se cuenta con ningún presupuesto nacional específico, la prioridad de las intervenciones contra el VIH se examinará con respecto a todas las intervenciones “esenciales” de salud. Esta priorización precisa la existencia de un conjunto bien definido de criterios que se puedan aplicar a las diversas intervenciones y servicios relacionados con el VIH y, en un sentido más general, a la integridad del conjunto nacional de servicios de salud.

La OMS elaboró un marco que contribuye a establecer la secuencia de ejecución del programa contra el VIH y otros programas semejantes relacionados con las enfermedades transmisibles (figura 8.1). Ese marco proporciona un enfoque estructurado a las consideraciones sobre la aplicación en el contexto de las necesidades del programa y los recursos disponibles. Los instrumentos de aplicación se publicarán junto con las presentes directrices e incluirán instrumentos útiles para el cálculo de costos y la planificación y los estudios de casos en los países.

Figura 8.1. Marco lógico para la ejecución de las políticas de salud relacionadas con el VIH



La meta última de la selección, la adaptación y la aplicación de las recomendaciones formuladas en las presentes directrices consiste en alcanzar y mantener la cobertura universal de los servicios, con el objetivo de lograr el máximo impacto sobre la epidemia. Por lo tanto, se estimula a los países a que establezcan metas ambiciosas y hagan todo lo posible por alcanzarlas. Sin embargo, las disparidades en la cobertura de los servicios, la limitación de las capacidades, los factores relacionados con los recursos y las preocupaciones de calidad a menudo exigen un método progresivo o una secuenciación en la aplicación de las nuevas recomendaciones. La secuenciación debe procurar que la aplicación de cada recomendación se consolide con base en otra, de manera que se logre una ampliación de escala sostenida, con servicios de gran calidad.

8.3 Instrumentos útiles para la planificación

El cálculo de los costos asociados con la aplicación de las nuevas recomendaciones constituye una etapa primordial en el proceso de despliegue. Existen varios instrumentos y recursos de determinación de costos que ayudan a los países a estimarlos y a preparar los presupuestos de las intervenciones y los servicios relacionados con el VIH y afines, como se describe a continuación. En el anexo 18 se ofrecen mayores detalles sobre los modelos de determinación de costos y planificación y se proporcionan cuatro ejemplos que explican la forma como el cálculo de los costos facilita las opciones de aplicación en los países.

Spectrum (2) consiste en una serie de modelos e instrumentos analíticos que respaldan la toma de decisiones. Comprende varias aplicaciones informáticas, entre ellas AIM (por AIDS Impact Model) y Goals (costo e impacto de las intervenciones contra el VIH). Los módulos AIM y Resource Needs (necesidades de recursos) se pueden utilizar con el fin de estimar el impacto de las nuevas recomendaciones clave sobre la mortalidad causada por el sida, el número de infecciones en los lactantes y las necesidades de tratamiento y sus costos. Los datos primordiales que se necesitan para generar estos cálculos son las proyecciones demográficas, las tendencias de la incidencia y los datos históricos sobre el número de personas que reciben TAR, el número de embarazadas que reciben intervenciones de PTMI y los costos unitarios del TAR en los adultos y en la PTMI. Todos los países ya han preparado archivos AIM como parte de sus cálculos epidemiológicos nacionales y los países que estén interesados podrían aplicar rápidamente ambos módulos.

El módulo Goals se puede utilizar en la estimación del número de infecciones por el VIH evitadas por el TAR en los adultos, según los diferentes criterios de selección y las tasas de ampliación de escala. Los principales insumos necesarios son la distribución de la población adulta por grupos de riesgo (como las parejas estables, las personas con parejas esporádicas, las trabajadoras sexuales, los clientes masculinos de trabajadores sexuales, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, las personas transgénero y las personas que consumen drogas inyectables); el comportamiento sexual por grupos de riesgo (número de compañeros sexuales por año, relaciones por compañero sexual y utilización de preservativos); y el uso compartido de agujas en las personas que se inyectan drogas. Los modelos Goals ya existen en cerca de 25 países y otros países han recabado estos datos en el marco de estudios sobre los modos de transmisión.

OneHealth es un instrumento informático diseñado con el fin de fortalecer el análisis de los sistemas de salud y la determinación de costos, y crear modelizaciones económicas a escala del país. El instrumento tiene por finalidad específica evaluar las necesidades de inversiones de salud en los países de ingresos bajos y medianos y proporcionar a los planificadores un marco único para la planificación, la determinación de costos, el análisis del impacto, la presupuestación y el financiamiento de las estrategias contra todas las principales enfermedades graves y de todos los componentes del sistema de salud. Ambos módulos, Spectrum y OneHealth, se pueden descargar en línea sin costo (3).

La OMS y las organizaciones colaboradoras crearon hace poco una variedad de instrumentos de ayuda a la cuantificación de los medicamentos y la gestión de suministros. Varios de ellos se pueden descargar en línea (4-6), con una descripción de sus principales finalidades y una orientación programática. También se ha desarrollado un instrumento de determinación de costos de las inversiones destinadas a los elementos facilitadores clave (como los programas de tratamiento integrado y la educación en materia de derechos, los servicios legales, los programas relacionados con la reducción de los estigmas y las discriminaciones, la formación de los profesionales de salud y la aplicación de la ley), que se puede descargar sin costo junto con un manual de utilización (7, 8).

Optima (9) es un instrumento de análisis que permite establecer pronósticos sobre la epidemia de infección por el VIH y facilita la priorización de la respuesta, además de la evaluación. Optima consiste en un modelo matemático de la transmisión del VIH y la progresión de la enfermedad, integrado en un marco de análisis económico y financiero con un algoritmo formal de optimización matemática. Los análisis determinan el método óptimo para alcanzar al máximo los objetivos definidos (por ejemplo, las metas del plan estratégico nacional) con consideración de las limitaciones políticas, éticas y logísticas.

El modelo AIDS Epidemic Model (AEM) es un instrumento que destaca los grupos poblacionales primarios y los modos de transmisión que impulsan la epidemia de la infección por el VIH.

8.4 Evaluación

Se llevará a cabo un proceso de evaluación de las presentes directrices a partir de las encuestas de evaluación realizadas en el 2014 y el 2015, a fin de detectar la integración de sus recomendaciones en las políticas y los programas nacionales. Los datos se pondrán a disposición en la base de datos de información de los países de la OMS, la cual se actualiza cada seis meses con el fin de destacar las modificaciones en las políticas y también la difusión de la aplicación en todos los países de ingresos bajos y medianos y algunos países seleccionados de ingresos altos.

Referencias

1. Making fair choices on the path to universal health coverage: final report of the WHO Consultative Group on Equity and Universal Health Coverage. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112671/1/9789241507158_eng.pdf?ua=1, consultado el 30 de septiembre del 2015).
2. Avenir health [sitio web] Spectrum software (<http://www.avenirhealth.org/software-spectrum.php>, consultado el 9 de diciembre del 2015).
3. OneHealth Tool. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/choice/onehealthtool/en/>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
4. Global Price Reporting Mechanism [base de datos en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
5. PSM Toolbox [sitio web]. Ginebra: Procurement and Supply Management Toolbox; 2013 (<http://www.psmtoolbox.org>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
6. Avenir Health [sitio web]. Glastonbury, CT: Avenir Health; 2015 (<http://www.avenirhealth.org/>, consultado el 1 de noviembre del 2015).
7. 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/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012.xlsm, consultado el 1 de noviembre del 2013).
8. The user guide for the human rights costing tool: costing programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice in the context of HIV. Ginebra: ONUSIDA; 2012 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012.xlsm, consultado el 1 de noviembre del 2015).
9. Optima HIV optimization and analysis tool [sitio web] (<http://optimamodel.com/>, consultado el 9 de diciembre del 2015).

ANEXOS

| | |
|--|-----|
| Anexo 1: Declaración de intereses, grupo de formulación de las directrices clínicas, junio del 2015 | 374 |
| Anexo 2: Declaración de intereses, grupo de formulación de las directrices operativas, junio del 2015 | 386 |
| Anexo 3: Declaración de intereses, participantes externos en las revisiones sistemáticas | 398 |
| Anexo 4: Declaración de intereses, grupo básico | 410 |
| Anexo 5: Declaración de intereses, grupo de revisión externa | 416 |
| Anexo 6: Estrategia de realización de pruebas para el diagnóstico de la infección por el VIH en entornos de prevalencia alta | 424 |
| Anexo 7: Estrategia de realización de pruebas para el diagnóstico de la infección por el VIH en entornos de prevalencia baja | 425 |
| Anexo 8: Estrategia de realización de pruebas para el diagnóstico temprano en lactantes | 426 |
| Anexo 9: Lista de verificación para la evaluación del grado de preparación en el avance hacia el TAR de las mujeres embarazadas y lactantes | 428 |
| Anexo 10: Estadificación clínica de la OMS de la infección por el VIH en adultos, adolescentes y niños | 432 |
| Anexo 11: Posología de los ARV recomendados | 434 |
| 11a Posología de los ARV en adultos y adolescentes | 434 |
| 11b Posología simplificada de la profilaxis en lactantes | 434 |
| 11c Posología de las formulaciones de ARV en lactantes y niños según el peso corporal | 435 |
| Anexo 12: Estrategia de análisis de la carga viral | 442 |
| Anexo 13: Principales interacciones farmacológicas de los ARV | 443 |
| Anexo 14: Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las personas con infección por el VIH y sospecha de tuberculosis (atención ambulatoria) | 449 |
| Anexo 15: Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las personas con infección por el VIH y sospecha de tuberculosis (pacientes gravemente enfermos) | 450 |
| Anexo 16: Lista de verificación para la evaluación periódica del control de la infección tuberculosa en los establecimientos de salud | 451 |
| Anexo 17: Listas de verificación para la toma de decisiones y la implementación | 454 |
| Anexo 18: Modelos y estudios de casos de países relativos a la aplicación progresiva de las políticas | 460 |

ANEXO 1

Declaración de intereses, grupo de formulación de las directrices clínicas, junio del 2015

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|------------------------|----------------|--|--|--|---|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Elaine Abrams ICAP, Columbia University (copresidente) | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 1 Participación en el comité asesor de GSK/ViiV Healthcare 4500 USD | 0 | 1 Investigadora principal en un estudio de la aplicación; Merck donó los ARV |
| Serge Eholie Universidad Felix Houphouet-Boigny (copresidente) | Región de África | Côte d'Ivoire | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Renaud Becquet INSERM- Universidad de Burdeos | Región de Europa | Francia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alexandra Calmy Hospital Universitario de Ginebra | Región de Europa | Suiza | 0 | 0 | 1 Subvención para viaje, becas de investigación (sin restricción), apoyo para el consultorio metabólico. Abbvie, Janssen, Cilag, Gilead, Boehringer Ingelheim. MSD, BMS, ViiV 10 000 CHF cada uno | |
| Pedro Cahn Fundación Huésped | Región de las Américas | Argentina | 0 | 1 | 1 Becas de investigación Abbvie, Merck, ViiV Healthcare Ha participado en comités asesores para Merck, ViiV Healthcare y Abbvie | |
| Sergio Carmona National Health Laboratory Service (NHLS) | Región de las Américas | Argentina | 0 | 1 | 1 Becas de investigación Abbvie, Merck, ViiV Healthcare Ha participado en comités asesores para Merck, ViiV Healthcare y Abbvie | |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|--|---|---------------------|--|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos no significativos No económicos significativos |
| | | | | | | | | Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Investigador principal del estudio TEMPRANO | 0 | No económicos significativos |
| | | | | | | | | Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes; no presidió el debate sobre cuándo comenzar A1.1 y A1.3 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos |
| | | | | | | | | Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de votación de a las preguntas en formato PICO pertinentes |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos |
| | | | | | | | | Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos |
| | | | | | | | | Participación condicional mediante revelación de sus intereses Solo apoyo a la investigación institucional |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|----------------------------------|----------------|--|--|--|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Mohammed Chakroun Hospital Universitario y Universidad de Monastir | Región del Mediterráneo Oriental | Túnez | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nikoloz Chkhartshvili Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Sida e Inmunología Clínica | Región de Europa | Georgia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Martin Choo Asia Pacific Network of People Living with HIV/AIDS | Región de Asia Sudoriental | Malasia | 0 | 1 Consultoría en consultas comunitarias para apoyar las directrices sobre el uso de ARV de la OMS del 2016 6000 USD | 0 | 0 |
| David Cooper Kirby Institute | Región del Pacífico Occidental | Australia | 0 | 0 | 1 Apoyo a la investigación de BMGF, Gilead, ViiV Healthcare, Merck al empleador | 0 |
| Mark Cotton Stellenbosch University | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 1 Beca de investigación de los Institutos Nacionales de Salud- empleador | 0 |
| Alely Couto Ministerio de Salud, Mozambique | Región de África | Mozambique | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Wondwossen Amogne Degu Facultad de Medicina de la Universidad de Addis Abeba | Región de África | Etiopía | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Charles Flexner Universidad Johns Hopkins | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 1 Honorarios de consultoría actuales: Merck, 19 000 USD Mylan Pharmaceuticals, 13 000 USD Viáticos para los servicios de consultoría relacionados con el desarrollo de fármacos o la farmacología clínica | 1 Subvención sin restricciones a la Universidad Johns Hopkins (empleador) para el apoyo de los investigadores | 0 |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|---|---|---------------------|--|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Conferencia por invitación no remunerada en el Foro Social del 2015 por el Consejo de Derechos Humanos de las Naciones Unidas | 1 Persona con infección por el VIH que depende del tratamiento de dicha infección para su supervivencia y bienestar | 0 | Económicos no significativos No económicos no significativos |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Investigador de centro para ENCORE e investigador de centro para STAR | 0 | Económicos significativos No económicos significativos Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos Participación condicional mediante revelación de sus intereses Solo apoyo a la investigación institucional |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|------------------------------|----------------|--|--|--|--|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Peter Fonjungo Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Carlo Giaquinto Universidad de Padua | Región de Europa | Italia | 0 | 1 Comité asesor, ViiV Healthcare, 2500 €, Gilead, 2500 € | 1 Apoyo a la investigación para la unidad de investigación 2014 hasta la fecha: Gilead, BMS, Janssen, ViiV Healthcare | 0 |
| Diane Havlir Universidad de California, San Francisco | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 1 Apoyo a la investigación de los Institutos Nacionales de Salud para sufragar el sueldo del profesorado de la UCSF Apoyo a la investigación | 0 |
| Charles Holmes Centre for Infectious Disease Research in Zambia y Universidad Johns Hopkins | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 1 Consultoría sobre contenido y estrategia de formación médica continua, 10 000 USD | 1 Apoyo a la investigación pendiente de BGMF al empleador, 40 000 USD | 0 |
| John Idoko National Agency for the Control of AIDS | Región de África | Nigeria | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Andreas Jahn ITECH | Región de África | Malawi | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quarraisha Abdoool Karim CAPRISA | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 1 Honorarios de 2000 USD de Gilead |
| Nagaleswaran Kumarasamy YRGCARE Medical Centre, VHS, Chennai | Región de Asia Sudo-oriental | India | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Karine Lacombe Universidad de la Sorbona y INSERM AP-HP | Región de Europa | Francia | 0 | 1 Miembro del comité consultivo, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen, 10 000 USD | 1 Miembro del comité consultivo, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen, 10 000 USD | 1 Miembro del comité consultivo, BMS, Gilead, MSD, Abb 10 000 USD |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|---|--|--|--|---|---------------------|--|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Participante de una fuente de financiamiento |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos |
| | | | | | | | | Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes Solo apoyo a la investigación institucional |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos no significativos |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos no significativos |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 1 Patente de uso del tenofovir para prevenir la infección por el VHS-2 | 0 | 0 | 0 | 1 Investigador principal de CAPRISA 004 y CAPRISA 008 e investigador principal de HPTN 077 | 0 | Económicos no significativos No económicos significativos |
| | | | | | | | | Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos |
| | | | | | | | | Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|--------------------------------|----------------|---|-------------|--------------------------|--|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Loyce Maturu AFRICAID ZANDIRI | Región de África | Zimbabwre | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dorothy Mbori-Ngacha UNICEF | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Landon Meyer Universidad de Ciudad del Cabo | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 1 Alere Health Care, 20 000 USD en equipo |
| Lynne Mofenson Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Angela Mushavi Ministerio de Salud y Bienestar Infantil, Zimbabwre | Región de África | Zimbabwre | 1 Empleada por la Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation y adscrita al Ministerio de Salud y Bienestar Infantil | 0 | 0 | 0 |
| Angelina Namiba Positively UK | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Shinichi Oka National Center for Global Health and Medicine | Región del Pacífico Occidental | Japón | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ryan Phelps Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Andrew Prendergast Medical Research Council, Universidad de Londres | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Elliot Razies Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| George Siberry Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|--|---|---------------------|--|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| | | | | | | | | Económicos significativos Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 1 Coordinación de la PTMI y la atención y el tratamiento de la infección por el VIH en los niños de Zimbabwe, e interesado técnicamente en el resultado de la reunión | 0 | 0 | 1 El resultado de la reunión dio lugar a las recomendaciones revisadas de la OMS relativas a la PTMI y la atención y el tratamiento de la infección por el VIH en los niños y afectará al programa en Zimbabwe | 0 | Económicos no significativos No económicos no significativos |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Gastos de viaje a la reunión sufragados por el empleado | 0 | 0 | 0 | Económicos no significativos |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Gastos de viaje a la reunión sufragados por el empleador | 0 | 0 | 0 | Económicos no significativos Participante de una fuente de financiamiento |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Participante de una fuente de financiamiento |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Contribución a los gastos de viaje | 0 | Económicos no significativos |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|--------------------------------|---------------------|--|---|--|--|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Annette Sohn TREAT ASIA – amfAR | Región de Asia Sudoriental | Tailandia | 0 | 0 | 1 Subvenciones para investigación y capacitación a la institución Donación de medicamentos para un estudio de investigación sobre la hepatitis C a la unidad de investigación solo | |
| Bukiki Sylvere Biziyaremye ITPC West Africa | Región de África | Côte d'Ivoire | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Denis Tindyebwa ANECCA | Región de África | Uganda | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Francois Venter Wits RHI | Región de África | Sudáfrica | 0 | 1 Ayuda para viajes de IAS, Gilead y Mylan, 2000 USD | 1 Investigador principal del estudio de la estavudina en dosis bajas de la BMGF; investigador principal del darunavir en dosis bajas; investigador de SA MRC sobre la PrEP y de TandT en los profesionales del sexo; Gilead y Mylan, donación de fármacos | 1 |
| Heather Watts Office of the Global AIDS Coordinator, Departamento de Estado de los Estados Unidos | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Benjamin Young International Association of Providers of AIDS Care | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 1 Apoyo a la investigación, Merck & Co. (Merck), Gilead Sciences y ViiV Healthcare | 1 Comités asesores, Bristol Myers Squibb, Merck & Co. (Merck) y ViiV Healthcare |
| Oleg Yurin Central Research Institute of Epidemiology | Región de Europa | Federación de Rusia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fuji Zhang NCAIDS Chinese CDC | Región del Pacífico Occidental | China | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Metodóloga^a | | | | | | |
| Nandi Siegfried Epidemióloga clínica independiente | Región de África | Sudáfrica | 0 | 1 Consultoría como metodóloga para la OMS, 2011-2015, remuneración >40 000 USD | 0 | 0 |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|--|-----------------------|---------------------|---|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| | | | | | | | | Económicos significativos Participación condicional mediante revelación de sus intereses Solo apoyo a la investigación institucional |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 1 Comités asesores, Janssen, Tibotech y Mylan, 500-1000 USD por reunión | 1 Honorarios por ponencias, Merck, GSK, 500 USD por reunión | 0 | 0 | 0 | 0 | Interés económico significativo y no económico significativo Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Participante de una fuente de financiamiento |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Interés económico significativo Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos no significativos |

Clave**Declaración de conflictos de intereses**

Ninguno: Ningún conflicto declarado en forma de conflicto de intereses o al comienzo de la reunión del grupo de formulación de las directrices clínicas celebrada en junio del 2015.

0: Ningún conflicto declarado.

1: Conflicto declarado mediante revelación pública.

Planes de gestión

Participación condicional: Participación continua en la reunión y revelación pública de los intereses del experto al inicio de la reunión y en el informe de la misma, así como en publicaciones o productos relacionados.

Exclusión parcial: Participación limitada: a) se excluyó al experto de la porción de la reunión o el trabajo en que se ha identificado un conflicto de intereses o se excluyó al experto de participar en el proceso decisorio. El interés notificado debía revelarse públicamente al resto de participantes en la reunión, en el informe de la misma y en publicaciones o productos relacionados. La exclusión parcial se vigiló estrictamente en la reunión.

Exclusión total: Se excluyó al experto de participar en toda la reunión.

^a Los metodólogos facilitaron la toma de decisiones y no intervinieron en la votación.



ANEXO 2

Declaración de intereses, grupo de formulación de las directrices operativas, junio del 2015

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|--------------------------------------|------------------------|---|-------------|---------------------------------------|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Anthony Harries Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (copresidente) | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fabio Caldas de Mesquita Ministerio de Salud, Departamento de ITS, Sida y Hepatitis Viral (copresidente) | Región de las Américas | Brasil | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tsitsi Apollo Ministerio de Salud y Bienestar Infantil, Zimbabwe | Región de África | Zimbabwe | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Helen Ayles Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres/ZAMBAR | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ferenc Bagyinszky Grupo Europeo de Tratamiento del Sida | Región de Europa | Alemania | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Joe Barker Office of the Global AIDS Coordinator and Health Diplomacy, Departamento de Estado de los Estados Unidos | Región de las Américas | Estados Unidos | 1 Empleado del gobierno de los Estados Unidos: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. Adscrito en comisión de servicios a la OGAC desde 2013. Sueldo pagado mediante fondos del PEPFAR. | 0 | 1 Véase "Empleo y consultoría". | 0 |
| David Barr Fremont Center | Región de Europa | Federación de Rusia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| John Blandford Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thomas Cai AIDS Care China | Región del Pacífico Occidental | China | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|--------------------------------|----------------|---|--|--|---|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Karen Cohen Universidad de Ciudad del Cabo | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| John Crowley Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Francois Dabis Universidad de Burdeos | Región de Europa | Francia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Carol El-Hayek Burnet Institute | Región del Pacífico Occidental | Australia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Carlos Falistocco Argentina Presidente del GCH | Región de las Américas | Argentina | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ruby Fayorsey ICAP, Columbia University | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Robert Ferris Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional | Región de las Américas | Estados Unidos | 1 Empleado del Gobierno de los Estados Unidos a tiempo completo por contratación directa | 0 | 0 | 0 |
| Elvin Geng Universidad de California, San Francisco | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lucy Ghati National Empowerment Network of People living with HIV/AIDS in Kenya | Región de África | Kenya | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Diana Gibb MRC Clinical Trials Unit, University College London | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 1 Comité asesor pediátrico de ViiV Healthcare Comité asesor de Mylan, 5000 USD | 1 Apoyo financiero de ViiV Healthcare para un subestudio de virología del estudio ARROW | 1 Fármacos de ViiV Healthcare, Gilead, CIPLA y Merck para el ensayo REALITY, de CIPLA para los ensayos Chapas 2 y 3, de ViiV Healthcare para el ensayo ARROW |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|--|---|---------------------|--|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno Participante de una fuente de financiamiento |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Investigador principal, gran ensayo de tratamiento | 0 | No económicos significativos Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Empleado del Gobierno de los Estados Unidos por contratación directa, representa a la USAID en temas mundiales sobre el VIH | 1 Todos los costos de los viajes fueron pagados por el Gobierno de los Estados Unidos y USAID. | 0 | Económicos no significativos Participante de una fuente de financiamiento |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Investigador principal, gran ensayo sobre el tratamiento | 0 | No económicos significativos Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes Solo apoyo a la investigación institucional |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes Solo apoyo a la investigación institucional |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|----------------------------------|----------------|--|-------------|---|---|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Eric Goemaere Médicos sin Fronteras, Sudáfrica | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Christopher Hoffman Universidad John Hopkins | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 1 Billete de tren y cena del comité asesor, Gilead, 400 USD |
| Ilesh Jani Instituto Nacional de Saúde | Región de África | Mozambique | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Medhi Karkouri CHU Ibn Rochd/ Facultad de Medicina de Casablanca | Región del Mediterráneo Oriental | Marruecos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bekezela Bebbie Khabo Ministerio de Salud, Zimbabwe | Región de África | Zimbabwe | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Siti Nadia Programa nacional contra el sida, Ministerio de Salud, Indonesia | Región de Asia Sudoriental | Indonesia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jean Nachega Universidad de Pittsburgh | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 1 Institutos Nacionales de Salud/NIAID a la Stellenbosch University, 7 520 583 USD y 192 590 GBP Wellcome Trust a la Stellenbosch University, 9 400 000 USD | 0 |
| Hai Nguyen Huu Autoridad de Viet Nam para el control de la infección por el VIH/ sida | Región de Asia Sudoriental | Viet Nam | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sabin Nsanzimana Rwanda Biomedical Center | Región de África | Rwanda | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Daniella Mark PATA | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|--------------------------------|-------------|--|-------------|--------------------------|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Gitau Mburu International HIV/AIDS Alliance | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Irene Mukui Ministerio de Salud, Programa Nacional de Control del Sida y las ITS | Región de África | Kenya | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bora Ngauv Ministerio de Salud | Región del Pacífico Occidental | Camboya | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nataliya Nizova Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control, Ministerio de Salud de Ucrania | Región de Europa | Ucrania | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rosanna Peeling Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trevor Peter Clinton Health Access Initiative | Región de África | Botswana | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Yogan Pillay Departamento de Salud, Sudáfrica | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Asia Russell HealthGAP | Región de África | Uganda | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|----------------------------|----------------|--|-------------|--|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Kenly Sikwese African Community Advisory Board (AFROCAB) | Región de África | Zambia | 0 | 0 | 1 AFROCAB recibió subvenciones para una consulta comunitaria sobre los ARV y el acceso al diagnóstico de las infecciones por el VIH, el bacilo tuberculoso y el VHB y para aumentar la participación de la comunidad en ensayos clínicos. Financiamiento de ViiV Healthcare, Gilead y Janssen. 30 000 USD | 0 |
| John Stover Avenir Health | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fritz van Griensven Thai Red Cross AIDS Research Center | Región de Asia Sudoriental | Tailandia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brian van Wyk University of Western Cape | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stefano Vella Istituto Superiore di Sanità | Región de Europa | Italia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nicola Willis Africaid | Región de África | Zimbabue | 0 | 0 | 0 | 0 |
| David Wilson Banco Mundial | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gautam Yadav India HIV/AIDS Alliance | Región de Asia Sudoriental | India | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anna Zakowicz AHF Europe Global Network of People Living with HIV and AIDS | Región de Europa | Ucrania | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Metodólogo^a | | | | | | |
| Paul Garner Liverpool School of Hygiene and Tropical Medicine | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |

Clave**Declaración de conflictos de intereses**

Ninguno: Ningún conflicto declarado en forma de conflicto de intereses o al comienzo de la reunión del grupo de formulación de las directrices clínicas celebrada en junio del 2015.

0: Ningún conflicto declarado.

1: Conflicto declarado mediante revelación pública.

Planes de gestión

Participación condicional: Participación continua en la reunión y revelación pública de los intereses del experto al inicio de la reunión y en el informe de la misma, así como en publicaciones o productos relacionados.

Exclusión parcial: Participación limitada: a) se excluyó al experto de la porción de la reunión o el trabajo en que se ha identificado un conflicto de intereses o se excluyó al experto de participar en el proceso decisorio. El interés notificado debía revelarse públicamente al resto de participantes en la reunión, en el informe de la misma y en publicaciones o productos relacionados. La exclusión parcial se vigiló estrictamente en la reunión.

Exclusión total: Se excluyó al experto de participar en toda la reunión.

^a Los metodólogos facilitaron la toma de decisiones y no intervinieron en la votación.



ANEXO 3

Declaración de intereses, participantes externos en las revisiones sistemáticas

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|------------------------|----------------|--|-------------|--------------------------|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Andrew Anglemyer California State University Monterey Bay | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mohsin Ali Icahn School of Medicine at Mount Sinai | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stefan Baral Johns Hopkins School of Public Health | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sarah Beckham Johns Hopkins School of Public Health | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sara Beste Consultora, Universidad de Massachusetts | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chris Beyer Johns Hopkins School of Public Health | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Caroline Boeke Clinton Health Access Initiative | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kimberley Bonner Médicos Sin Fronteras | Región de Europa | Suiza | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Xavier Bosch-Capblanch Swiss Tropical and Public Health Institute | Región de Europa | Suiza | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lisa Butler Boston University Children's Hospital | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brian Chang Icahn School of Medicine at Mount Sinai | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|--|--|---------------------|------------------------------|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Gastos de viaje a la conferencia a cargo de la Icahn School of Medicine | 0 | Económicos no significativos |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Gastos de viaje a la conferencia a cargo de la Icahn School of Medicine | 0 | Económicos no significativos |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|------------------------|----------------|--|-------------|---|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Mark Clowes Universidad de Sheffield | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Desire Dahourou Centre Centre Muraz ANRS | Región de África | Burkina Faso | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jon Deeks Universidad de Birmingham | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rashida Ferrand Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres | Región de Europa | Reino Unido | 1 Beca de investigación de Wellcome Trust | 0 | 1 Financiamiento de Wellcome Trust de 1,5 millones de GBP como ayuda de los costos de sueldos e investigación | 0 |
| Hana Azman Firdaus Universidad de California, San Francisco, Global Health Sciences | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Virginia Fonner Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Matthew Fox Universidad de Boston | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 1 Subvenciones para investigar la retención en la atención de la infección por el VIH y las intervenciones asociadas: Institutos Nacionales de Salud, Banco Mundial, USAID 1 000 000 USD | 0 |
| Pascal Geldsetzer Harvard T. H. Chan School of Public Health | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antonio José Grande Universidad de Oxford Enhance Reviews Ltd | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lindsay Harris Clinton Health Access Initiative | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Matthew Hickey Universidad de California, San Francisco | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Haci Horvath Universidad de California, San Francisco, Global Health Sciences | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|------------------------|----------------|--|-------------|--------------------------|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Kristin Hunt Johns Hopkins School of Public Health | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Julie Jesson Inserm U897, Universidad de Burdeos | Región de Europa | Francia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Amrita Jesurasa Universidad de Sheffield | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Artemisia Karkourou Enhance Reviews Ltd | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Steve Kanters Global Evaluative Science | Región de las Américas | Canadá | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ingrid Katz Boston University Children's Hospital | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ryan Keating Universidad de California, San Francisco | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Erica Lazarus Consultora, unidad de investigación sobre la infección perinatal por el VIH | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Andrew Lee Universidad de Sheffield | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aimee Leidich Universidad de California, San Francisco | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|------------------------|----------------|--|-------------|--|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Valeriane Leroy Universidad de Burdeos, Inserm U897-ISPED | Región de Europa | Francia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mary Lou Lindegren Boston University Children's Hospital | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Divya Mallampati Consultora, Northwestern University | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Peter MacPherson Universidad de Liverpool | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 1 Beca de ampliación de estudios de medicina clínica de Wellcome Trust, 2009-2010 Beca de iniciación de estudios para profesores investigadores de la Academy of Medical Sciences, 2014-2017 | 0 |
| Susan Mallett Universidad de Birmingham Enhance Reviews Ltd | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Edward Mills Global Evaluative Sciences | Región de las Américas | Canadá | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jason Nagata Facultad de Medicina, Universidad de Stanford | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Matthew Neilson Universidad de Sheffield | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eleanor Ochodo Stellenbosch University Enhance Reviews Ltd | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Amy Penn Universidad de California, San Francisco | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Marta Prescott Clinton Health Access Initiative | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jay Rajan Universidad de California, San Francisco | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------------|--|-------------|---|---|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Sydney Rosen Universidad de Boston | Región de las Américas | Estados Unidos | 1 Empleado como profesor con dedicación exclusiva; investigación relacionada con el tema del proyecto | 0 | 1 Investigador principal de varias becas de investigación relacionadas con el tema: USAID, Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y Fundación Bill y Melinda Gates | 1 Gastos de viaje a las reuniones pagados por varias organizaciones: USAID, Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y Fundación Bill y Melinda Gates, OMS |
| George Rutherford Universidad de California, San Francisco, Global Health Sciences | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Karla Soares-Weiser Enhance Reviews Ltd | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M.ª Eugenia Socías Global Evaluative Sciences | Región de las Américas | Argentina | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Amitabh Suhtar Consultor, OMS | Región del Pacífico Occidental | Viet Nam | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kelly Taylor Universidad de California, San Francisco | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Oleakan Uthman Global Evaluative Sciences Warwick Medical School | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brittany Urick Clinton Health Access Initiative | Región de África | Kenya | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lara Vojnov Clinton Health Access Initiative | Región de África | República Unida de Tanzania | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Matthew Wiens Global Evaluative Sciences | Región de las Américas | Canadá | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Taryn Young Enhance Reviews Ltd Stellenbosch University | Región de África | Sudafrica | 0 | 0 | 0 | 0 |

Clave**Declaración de conflictos de intereses**

Ninguno: Ningún conflicto declarado en forma de conflicto de intereses o al comienzo de la reunión del grupo de formulación de las directrices clínicas celebrada en junio del 2015.

0: Ningún conflicto declarado.

1: Conflicto declarado mediante revelación pública.

Planes de gestión

Participación condicional: Participación continua en la reunión y revelación pública de los intereses del experto al inicio de la reunión y en el informe de la misma, así como en publicaciones o productos relacionados.

Exclusión parcial: Participación limitada: a) se excluyó al experto de la porción de la reunión o el trabajo en que se ha identificado un conflicto de intereses o se excluyó al experto de participar en el proceso decisorio. El interés notificado debía revelarse públicamente al resto de participantes en la reunión, en el informe de la misma y en publicaciones o productos relacionados. La exclusión parcial se vigiló estrictamente en la reunión.

Exclusión total: Se excluyó al experto de participar en toda la reunión.

^a Los metodólogos facilitaron la toma de decisiones y no intervinieron en la votación.



ANEXO 4

Declaración de intereses, grupo básico

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|------------------------|----------------|--|--|--------------------------|--|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Elaine Abrams ICAP, Columbia University (copresidente, grupo de formulación de las directrices clínicas) | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 1 Participación en el comité consultivo de GSK/ViiV Healthcare, 4500 USD | 0 | 1 Investigador principal en un estudio de la aplicación: Merck donó los ARV |
| Tsitsi Apollo Ministerio de Salud y Bienestar Infantil, Zimbabwe | Región de África | Zimbabwe | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Janet Tatenda Bhila Y+ AFRICAID Zandiri | Región de África | Zimbabwe | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serge Eholié Universidad Felix Houphouët-Boigny (copresidente) | Región de África | Côte d'Ivoire | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Waffa El Sadr ICAP, Columbia University | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 1 Asistió a la reunión del comité farmacéutico, ViiV Healthcare, 3000 USD | 0 | 0 |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|--|---|---------------------|--|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos no significativos No económicos significativos Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes: A1.1 y A1.3 Comentarios interpretados en el contexto de los conflictos de intereses |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Investigador principal del estudio TEMPRANO | 0 | Económicos institucionales significativos No económicos significativos Exclusión parcial del proceso de toma de decisiones o de la votación de las preguntas en formato PICO pertinentes; no presidió el debate sobre cuándo comenzar A1.1 y A1.3 Comentarios interpretados en el contexto de los conflictos de intereses |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos no significativos |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|------------------------|-------------|--|---|---|--|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Paul Garner Liverpool School of Tropical Medicine | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Timothy Hallett Imperial College | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 1 Fundación Bill y Melinda Gates, Banco Mundial y Universidad de Washington y Universidad de Nueva York, 20 000 USD durante 2 años | 1 Fundación Bill y Melinda Gates, ONUSIDA, RUSH Research, apoyo a la institución, 8 millones de USD | 0 |
| Anthony Harries International Union against TB and Lung Disease | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Salim Abdool Karim CAPRISA | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Yogan Pillay Departamento de Salud, Sudáfrica | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rebecca Matheson ICW | Región de África | Kenya | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fabio Mesquita Departamento de ITS, Sida y Hepatitis Viral | Región de las Américas | Brasil | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Julio Montaner BC-CFE, University of British Columbia | Región de las Américas | Canadá | 0 | 0 | 1 Apoyo, mediante financiamiento para la institución, a través de subvenciones del Ministerio de Salud de Columbia Británica de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb y Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare | 1 Apoyo financiero de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, IAS, ONUSIDA, OMS, ANRS, IAPAC, UNICEF, MAC AIDS Fund y OSF |
| Natalia Nizova Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control | Región de Europa | Ucrania | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|----------------------------|----------------|--|--|--|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Douglas Shaffer Office of the United States Global AIDS Coordinator | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nandi Siegfried Epidemióloga clínica independiente (metodóloga, grupo de formulación de las directrices clínicas) | Región de África | Sudáfrica | 0 | 1 Consultoría como metodóloga para la OMS, 2011-2015, remuneración > 40 000 USD | 0 | 0 |
| Kenly Sikwese African Community Advisory Board AFROCAB | Región de África | Zambia | 0 | 0 | 1 Subvenciones para consulta comunitaria, ViiV Healthcare, Gilead y Janssen para la institución, 30 000 USD, 35 000 USD | 0 |
| David Sinclair Liverpool School of Tropical Medicine | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Annette Sohn TREAT ASIA/amfAR | Región de Asia Sudoriental | Tailandia | 0 | 0 | 1 Subvenciones para investigación y capacitación para la institución Donación de medicamentos para un estudio de investigación sobre la hepatitis C solo para la unidad de investigación | 0 |
| Stefano Vella Istituto Superiore di Sanità | Región de Europa | Italia | 0 | 0 | 0 | 0 |

Clave**Declaración de conflictos de intereses**

Ninguno: Ningún conflicto declarado en forma de conflicto de intereses o al comienzo de la reunión del grupo de formulación de las directrices clínicas celebrada en junio del 2015.

0: Ningún conflicto declarado.

1: Conflicto declarado mediante revelación pública.

Planes de gestión

Participación condicional: Participación continua en la reunión y revelación pública de los intereses del experto al inicio de la reunión y en el informe de la misma, así como en publicaciones o productos relacionados.

Exclusión parcial: Participación limitada: a) se excluyó al experto de la porción de la reunión o el trabajo en que se ha identificado un conflicto de intereses o se excluyó al experto de participar en el proceso decisorio. El interés notificado debía revelarse públicamente al resto de participantes en la reunión, en el informe de la misma y en publicaciones o productos relacionados. La exclusión parcial se vigilo estrictamente en la reunión.

Exclusión total: Se excluyó al experto de participar en toda la reunión.

ANEXO 5

Declaración de intereses, grupo de revisión externa

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|------------------------|----------------|--|-------------|---|---|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Jared Baeten Universidad de Washington | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 1 Apoyo mediante subvenciones de la Fundación Bill y Melinda Gates, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y la USAID en relación con la PrEP para la unidad de investigación, >70 millones de USD | 1 Medicación para la PrEP donada por Gilead Sciences a la unidad de investigación, sin otro apoyo monetario |
| Suna Balkan Médicos Sin Fronteras | Región de Europa | Francia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Carlos Cáceres Universidad Peruana Cayetano Heredia | Región de las Américas | Perú | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Frank Chimbwandira Ministerio de Salud, Malawi | Región de África | Malawi | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Simon Collins HIV i-Base | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Frances Cowan University College London, CeSHHAR Zimbabwe | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 1 Investigador principal sobre el TAR como ensayo de prevención en mujeres profesionales del sexo en Zimbabwe. Gilead donó los medicamentos para la PrEP |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|--|--|---------------------|---|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | Económicos significativos Apoyo a la investigación institucional Comentarios interpretados en el contexto de los conflictos de intereses. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Coordinador de la red de estudios multidisciplinarios en la prevención de la infección por el VIH basada en los ARV. La red ha recibido apoyo de la OMS y el ONUSIDA. Esta red pretende tener en consideración el conocimiento, de forma equitativa, y no promociona ningún producto específico. | | Económicos no significativos |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | No económicos significativos Comentarios interpretados en el contexto de los conflictos de intereses |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|----------------------------------|----------------|--|---|--------------------------|--|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Mitzy Gafos University College London | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alison Grant Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Juan Vicente Guanira Investigaciones Médicas en Salud | Región de las Américas | Argentina | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Jessica Haberer Hospital General de Massachusetts, Universidad de Harvard | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 1 Trabajo de consultoría para FHI 360, 500 USD. Trabajo de consultoría para la OMS sobre la adhesión a la PrEP, 9900 USD Trabajo de consultoría para los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos en el grupo de consultoría de ciencias de la conducta, 6700 USD al año | 0 | 1 Apoyo para la investigación de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos a la institución (incluido el apoyo salarial), investigadora principal Fundación Bill y Melinda Gates, incluido el apoyo salarial, investigadora principal y coinvestigadora |
| Hakima Himmich Association Lutte Control le Sida | Región del Mediterráneo Oriental | Marruecos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rohan Hazra Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sarah Huffam National Centre for HIV AIDS Dermatology and STI | Región de Asia Sudo-oriental | Camboya | 0 | 1 Consultora empleada para redactar las directrices nacionales de Camboya sobre la atención de la infección por el VIH | 0 | 0 |
| Jonathan Kaplan Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|--|-----------------------|---------------------|--|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos Comentarios interpretados en el contexto de los conflictos de intereses |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Económicos significativos Comentarios interpretados en el contexto de los conflictos de intereses |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno Participante de una fuente de financiamiento |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|--|------------------------------|----------------|---|-------------|---|--------------------|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Michael Kiragu LVCT Health | Región de África | Kenya | 0 | 0 | 1 El proyecto de investigación recibió una donación de medicamentos valorada en 20 000 USD, investigador principal de un proyecto de demostración de la PrEP | 0 |
| James McIntyre Anova Health Institute | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lisa Nelson Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, Office of the Global AIDS Coordinator, PEPFAR | Región de las Américas | Estados Unidos | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nicole Ngo-Giang-Huong Institut de Recherche pour le Développement | Región de Asia Sudo-oriental | Tailandia | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Joselyn Pang Malaysian AIDS Council | Región de Asia Sudo-oriental | Malasia | 1 Gestión de la base de datos TREAT Asia Pediatric HIV Observational Database (TApHOD), con el patrocinio de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, el NICHD y la Austrian AIDS Life Association, 2007-2012 | 0 | 1 Véase la entrada en la celda correspondiente al empleo 3,7 millones de USD | 0 |
| Anastasia Pharris Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades | Región de Europa | Suecia | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Nombre, institución | Región de la OMS | País | Declaración de conflictos de intereses | | | |
|---|--------------------------------|----------------|--|-------------|--|--|
| | | | Empleo y consultoría | | Apoyo a la investigación | |
| | | | Empleo | Consultoría | Apoyo a la investigación | Apoyo no monetario |
| Anton Pozniak Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust Hospital | Región de Europa | Reino Unido | 0 | 0 | 1 Investigación sobre fármacos a través de la institución y reuniones y viajes patrocinados por empresas farmacéuticas ViiV Healthcare, Merck, BMS, Gilead y Janssen | 1 |
| Gayle Sherman Universidad de Witwatersrand | Región de África | Sudáfrica | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kwasi Torpey Family Health International (FHI360) | Región de África | Nigeria | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Valdilea Goncalves Veloso Fundación Oswaldo Cruz | Región de las Américas | Brasil | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Iryna Zablotska Kirby Institute | Región del Pacífico Occidental | Australia | 0 | 0 | 1 Apoyo a la investigación para un proyecto de Gilead, 40 000 AUD | 1 Suministro de medicación para el estudio de demostración de la PrEP PRELUDE |
| Vincent Wong USAID | Región de las Américas | Estados Unidos | 1 USAID | 0 | 0 | 0 |

Clave**Declaración de conflictos de intereses**

Ninguno: Ningún conflicto declarado en forma de conflicto de intereses o al comienzo de la reunión del grupo de formulación de las directrices clínicas celebrada en junio del 2015.

0: Ningún conflicto declarado.

1: Conflicto declarado mediante revelación pública.

Planes de gestión

Participación condicional: Participación continua en la reunión y revelación pública de los intereses del experto al inicio de la reunión y en el informe de la misma, así como en publicaciones o productos relacionados.

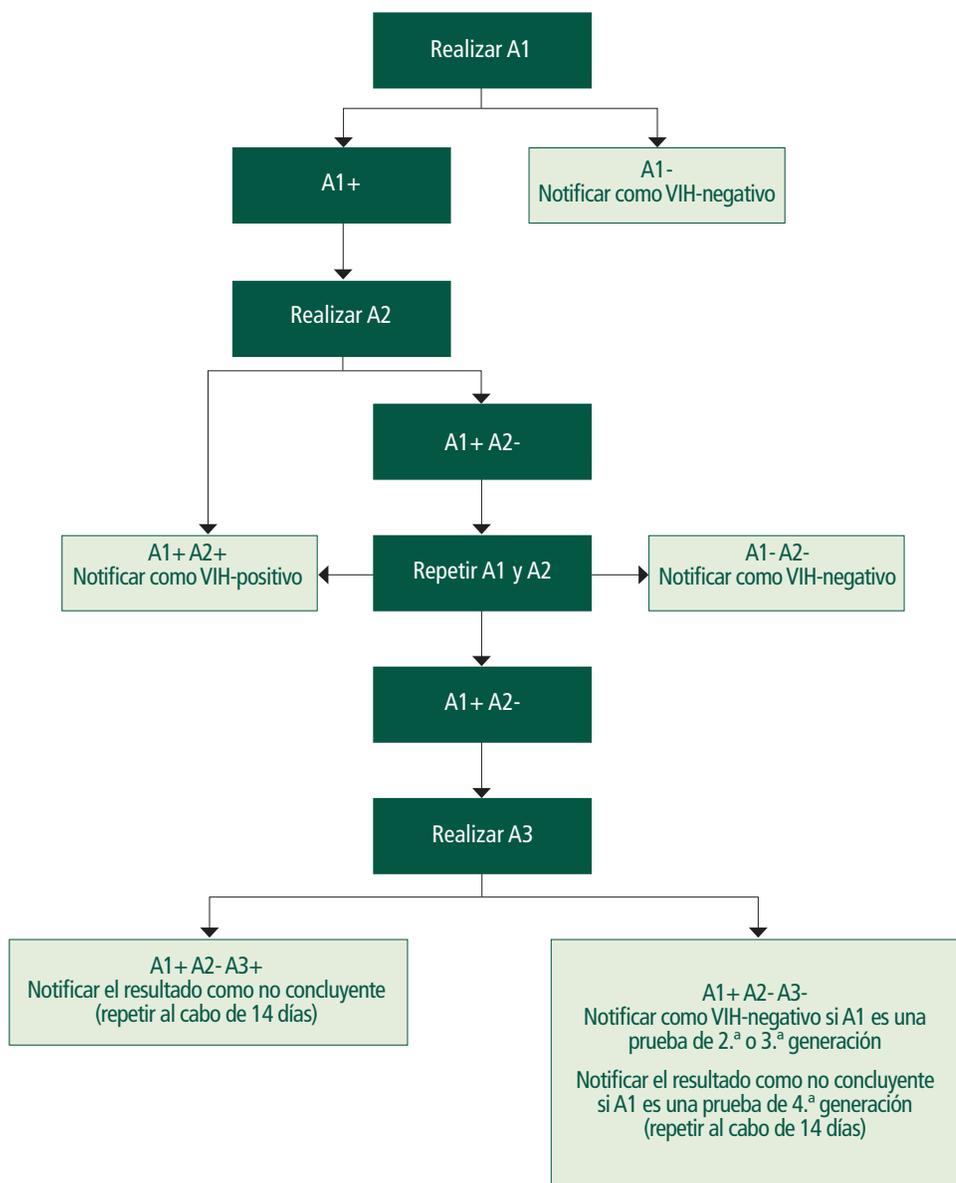
Exclusión parcial: Participación limitada: a) se excluyó al experto de la porción de la reunión o el trabajo en que se ha identificado un conflicto de intereses o se excluyó al experto de participar en el proceso decisorio. El interés notificado debía revelarse públicamente al resto de participantes en la reunión, en el informe de la misma y en publicaciones o productos relacionados. La exclusión parcial se vigiló estrictamente en la reunión.

Exclusión total: Se excluyó al experto de participar en toda la reunión

| Declaración de conflictos de intereses | | | | | | | | Conflictos y plan de gestión |
|--|-----------------------------------|--|--|--|--|--|---------------------|--|
| Intereses en inversiones | | Propiedad intelectual | | Declaraciones públicas y puestos | | Información adicional | Productos de tabaco | |
| Acciones, bonos, opciones sobre acciones y valores | Intereses en empresas comerciales | Patentes, marcas registradas o derechos de autor | Conocimientos técnicos sobre una sustancia, una tecnología o un proceso protegidos por derechos de propiedad intelectual | Opinión o testimonio de experto para alguna entidad u organización comercial | Cargo o puesto representando intereses relacionados con el tema de la reunión o el trabajo | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Miembro de los comités de las directrices de la BHIVA y la EACS | 0 | 0 | Económicos significativos Apoyo a la investigación institucional Comentarios interpretados en el contexto de los conflictos de intereses |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Ninguno |
| | | | | | | | | Económicos significativos Apoyo a la investigación institucional Comentarios interpretados en el contexto de los conflictos de intereses |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 Viaje pagado por la USAID (empleador) | 0 | Económicos no significativos Participante de una fuente de financiamient |

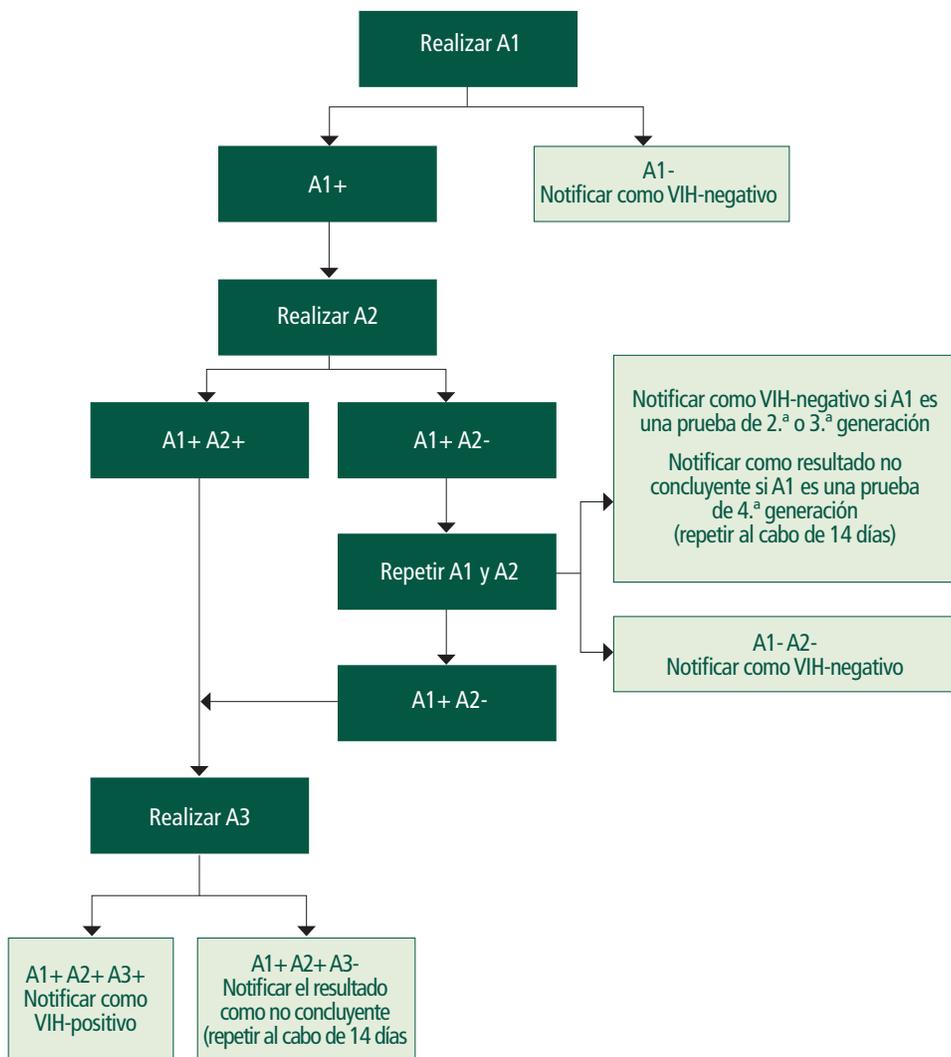
ANEXO 6

Estrategia de realización de pruebas para el diagnóstico de la infección por el VIH en entornos de prevalencia alta



ANEXO 7

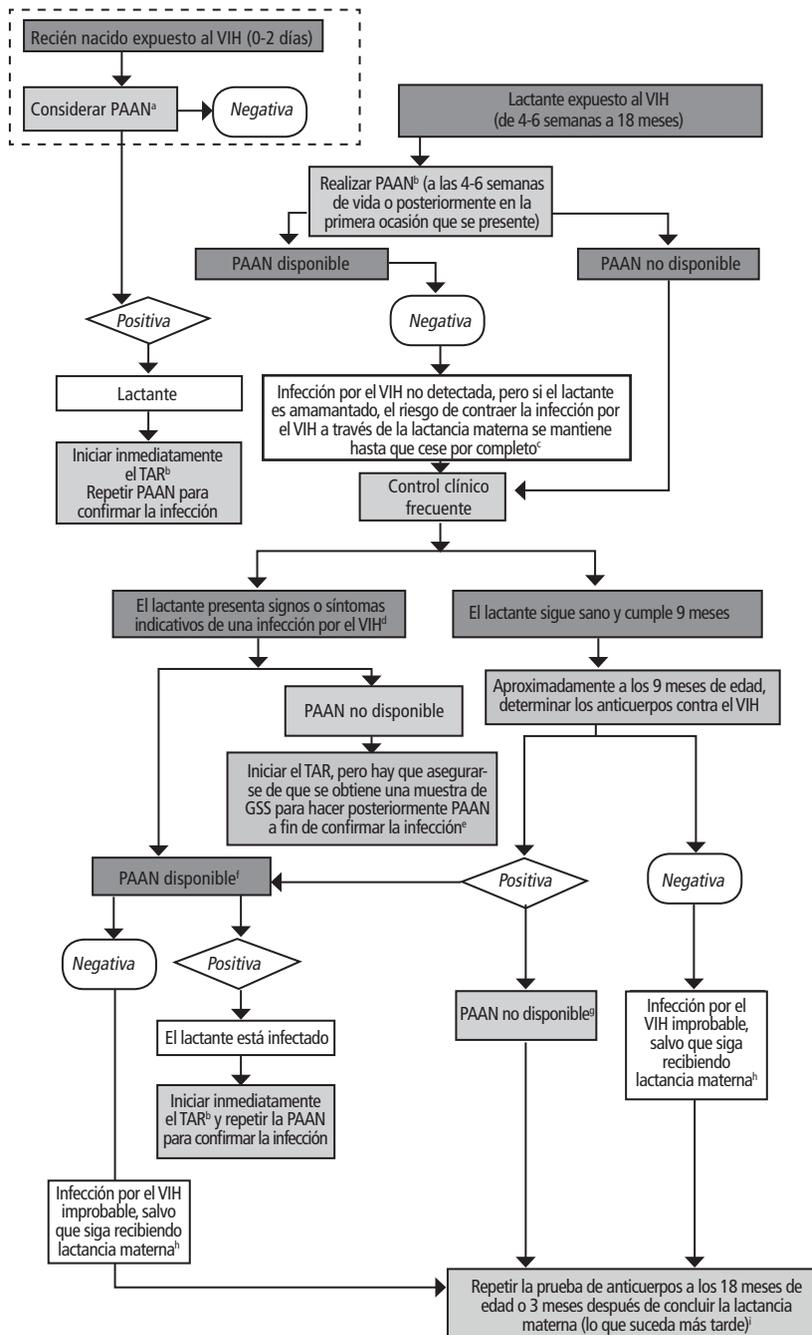
Estrategia de realización de pruebas para el diagnóstico de la infección por el VIH en entornos de prevalencia baja



ANEXO 8

Estrategia de realización de pruebas para el diagnóstico temprano en lactantes

Confirmación de la presencia de infección por VIH en menores de 18 meses expuestos al VIH en entornos con recursos limitados.



- ^a Según estas directrices revisadas, se debe considerar agregar la PAAN al nacer al algoritmo de realización de pruebas existente. Pueden usarse PAAN en el lugar de atención para diagnosticar la infección por el VIH al nacer, pero deben confirmarse los resultados seropositivos realizando PAAN en el laboratorio, dado que la experiencia con las pruebas realizadas en el punto de atención al nacer es limitada.
- ^b Se debe comenzar el TAR sin demora. Al mismo tiempo, se repetirán las pruebas para confirmar la infección. A medida que se extienda el tratamiento materno y disminuyan las tasas de transmisión maternoinfantil, se prevé que aumente el número de resultados positivos falsos, por lo que repetir las pruebas después de un primer resultado positivo en la PAAN es importante para evitar el tratamiento innecesario, sobre todo en los entornos con tasas de transmisión más bajas. Si la segunda prueba es negativa, debe realizarse una tercera PAAN antes de interrumpir el TAR.
- ^c En los niños que nunca han sido amamantados, se incluyen en este algoritmo pruebas adicionales tras obtener un resultado negativo en la PAAN realizada a las 4-6 semanas de vida, con el propósito de considerar los posibles resultados negativos falsos en la PAAN.
- ^d Signos y síntomas indicativos de una infección por el VIH (candidiasis bucal, infecciones bacterianas recurrentes o graves, como la neumonía o la septicemia, el retraso del crecimiento o la emaciación o cualquier afección indicativa del sida [<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en>]).
- ^e Si el lactante presenta signos y síntomas de infección por el VIH (véase la nota d) pero no se puede realizar una PAAN, se considerará la posibilidad de comenzar el TAR, especialmente si se realiza una determinación de anticuerpos y el resultado es positivo a los 9 meses de edad o después. Antes de comenzar el tratamiento se debe obtener una muestra de GSS para realizar posteriormente PAAN con el fin de confirmar el diagnóstico de infección por el VIH, dado que las pruebas diagnósticas que se realicen posteriormente, cuando ya se haya instaurado el TAR, pueden ser difíciles de interpretar.
- ^f Si el lactante presenta signos y síntomas de infección por el VIH (véase la nota d), se considerará la posibilidad de comenzar el TAR mientras se esperan los resultados de la PAAN. Sin embargo, antes de comenzar el tratamiento se debe obtener otra muestra de GSS para realizar posteriormente PAAN con el fin de confirmar el diagnóstico de infección por el VIH.
- ^g Se debe garantizar el seguimiento regular y periódico mientras se espera a que las PAAN estén disponibles o a la determinación de anticuerpos que debe realizarse a los 18 meses de edad. En el caso de los lactantes que presenten signos y síntomas de infección por el VIH, se actuará como ya se ha descrito (véase la nota e).
- ^h El riesgo de transmisión del VIH persiste mientras se mantenga la lactancia materna. Si la determinación de anticuerpos de los 9 meses de edad se hace antes de que hayan transcurrido 3 meses tras concluir la lactancia materna, es posible que no se detecte una infección por el VIH adquirida en los últimos días de la lactancia materna, por lo que es preciso asegurarse de que se repiten las pruebas a los 18 meses de edad para realizar la evaluación final del estado con respecto a la infección por el VIH.
- ⁱ Si la lactancia materna se prolonga más de 18 meses, el estado final respecto a la infección por el VIH solo puede evaluarse cuando finalice la lactancia materna. Si concluye antes de los 18 meses de edad, la evaluación del estado final respecto a la infección por el VIH mediante la determinación de anticuerpos solo puede hacerse a los 18 meses de edad. La determinación de los anticuerpos debe llevarse a cabo al menos 3 meses después de concluir la lactancia materna (para permitir que se produzcan los anticuerpos contra el VIH). En el caso de los menores de 18 meses, un resultado positivo en la prueba de determinación de anticuerpos exige realizar una PAAN para confirmar la infección. Si el niño es mayor de 18 meses, un resultado negativo en el análisis de los anticuerpos confirma que no está infectado, y un resultado positivo confirma que ha contraído la infección.

ANEXO 9

Lista de verificación para evaluar el grado de preparación en el avance hacia el TAR de las mujeres embarazadas y lactantes

Las *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH* de la OMS del 2015 recomiendan que todas las mujeres embarazadas y lactantes con infección por el VIH inicien el TAR y lo mantengan como tratamiento de por vida. Los países que están planificando esta transición y los que están trabajando para ampliar y fortalecer sus programas pueden encontrar útil referirse a esta lista de verificación para evaluar el grado de preparación, en la cual se tratan diversos temas, desde las políticas nacionales hasta el grado de preparación de los establecimientos. La lista de verificación y la guía para el debate fueron elaboradas por el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del SIDA y forman parte de un conjunto de herramientas más amplio, *Expanding and simplifying treatment for pregnant women living with HIV: managing the transition to option B/B+*, elaborado por el Grupo de Tareas Interinstitucional sobre la prevención y el tratamiento de la infección por el VIH en las embarazadas, las madres y los niños.

- Lista de verificación: www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2013/03/Toolkit-Section-2.pdf.
- Conjunto completo de herramientas: www.emtct-iatt.org/toolkit.

Calendario de intervenciones recomendado:

| | |
|----------------------------------|--|
| Antes de la implementación | <input type="text"/> |
| Al comienzo de la implementación | <div style="background-color: #90EE90; width: 100px; height: 15px;"></div> |
| Durante la implementación | <div style="background-color: #32CD32; width: 100px; height: 15px;"></div> |

| Compromiso y apoyo a las políticas | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
|--|-----------|----------|-----------------|
| Compromiso con los objetivos del Plan Mundial (nacionales y subnacionales) | | | |
| Personal del Ministerio de Salud a jornada completa responsable de la PTMI (nacional y posiblemente subnacional) | | | |
| Grupo de trabajo técnico funcional que incluye a interesados directos de las áreas de la salud de la madre, el recién nacido y el niño, la PTMI y el tratamiento de la infección por el VIH, como el personal de salud y las personas con infección por el VIH | | | |
| Apoyo nacional y subnacional al TAR para todas las mujeres embarazadas y lactantes | | | |
| Directrices nacionales actualizadas para incorporar el ofrecimiento del TAR a todas las mujeres embarazadas y lactantes | | | |
| Consideraciones económicas | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Cálculo del costo de la estrategia actual de PTMI | | | |
| Cálculo del costo del TAR para todas las mujeres embarazadas y lactantes, tanto a corto como a largo plazo | | | |
| Análisis de la brecha de recursos | | | |
| Inclusión en el presupuesto del aumento de las necesidades de financiamiento de los programas | | | |
| Demostración del compromiso financiero nacional | | | |

| Modelo de prestación de los servicios | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
|--|-----------|----------|-----------------|
| Definición del conjunto mínimo de servicios para proporcionar TAR a todas las mujeres embarazadas y lactantes | | | |
| Evaluación de las capacidades del sistema (infraestructura, recursos humanos y productos básicos) para descentralizar el TAR hacia los servicios de salud de la madre, el recién nacido y el niño, incluida la absorción de la atención a las mujeres con VIH y sus familias | | | |
| Determinación del momento y el lugar de la transición de los servicios de PTMI a los de tratamiento a largo plazo (incluida la consideración de la provisión de TAR de por vida en el contexto de los servicios de salud de la madre, el recién nacido y el niño) | | | |
| Detección sistemática de las mujeres en tratamiento con ARV que se quedan embarazadas y vinculación con los servicios de salud de la madre, el recién nacido y el niño | | | |
| Pruebas y tratamiento de las parejas y los familiares en el marco de los servicios de salud de la madre, el recién nacido y el niño | | | |
| Derivación de las mujeres en situación clínica estable que reciben ARV en los servicios actuales de TAR a nuevos servicios de TAR descentralizados | | | |
| Capacidad en materia de recursos humanos | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Respaldo nacional a la delegación de funciones y las tareas compartidas para el inicio y el mantenimiento del TAR | | | |
| Evaluación de la capacidad en materia de recursos humanos (personal de enfermería, partería, farmacia y laboratorio) para apoyar la ampliación del TAR | | | |
| Competencias básicas en materia de atención a las personas con infección por el VIH en cada equipo de trabajadores de salud | | | |
| Estrategia de capacitación en materia de provisión del TAR para apoyar la ampliación rápida de la escala del TAR | | | |
| Actualización de los programas nacionales de formación durante el desempeño profesional y antes de la incorporación al servicio | | | |
| El alcance del ejercicio profesional del personal de enfermería y partería apoya el TAR iniciado a instancias del personal de enfermería y gestionado por dicho personal | | | |
| Estrategia para la retención, el reciclaje y el desarrollo profesional continuo de los trabajadores de salud, en especial de los que proporcionan la PTMI y el TAR | | | |
| Elección del esquema de TAR | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Simplificación y armonización de los esquemas de PTMI y de tratamiento en adultos | | | |
| Planificación de un esquema alternativo para las embarazadas que no toleren el TAR de primera línea | | | |
| Optimización del esquema de primera línea para lactantes | | | |
| Creación de un sistema de farmacovigilancia, cuando proceda (véase la guía para el debate) | | | |
| Gestión de la cadena de suministro | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Evaluación de las deficiencias de la cadena de suministro, incluidas la cuantificación, la distribución y la gestión de existencias | | | |
| Elaboración del plan de previsión, cuantificación y suministro a 18 meses | | | |
| Gestión de las existencias de TAR en los servicios de salud de la madre, el recién nacido y el niño (capacitación, capacidad y seguridad) | | | |
| En caso de que se modifique el esquema de primera línea, existe un plan para utilizar los ARV ya solicitados | | | |
| Adaptación del sistema de gestión de la cadena de suministro (consumo, previsión y distribución) | | | |

| Seguimiento, evaluación y uso de los datos | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
|---|------------------|-----------------|------------------------|
| El registro de la atención prenatal y de la PTMI permite documentar en qué pacientes se inicia el TAR y cuáles ya lo estaban recibiendo | | | |
| El registro del TAR permite documentar la situación en cuanto al embarazo y la lactancia | | | |
| Las herramientas y los registros de los servicios de salud de la madre, el recién nacido y el niño permiten hacer un seguimiento de cohortes en lo que respecta a la retención de las madres en el TAR y a la retención en la atención de los neonatos expuestos | | | |
| Las mujeres embarazadas y lactantes que han empezado a recibir TAR en servicios de salud de la madre, el recién nacido y el niño están incluidas en los sistemas de seguimiento y evaluación del TAR en el nivel nacional y el nivel de los establecimientos de salud | | | |
| Existe un sistema de seguimiento y estimación de los vínculos entre los servicios de salud de la madre, el recién nacido y el niño y los de atención y tratamiento a largo plazo de la madre y el lactante con infección por el VIH, y de la transición de unos a otros (por ejemplo, un registro longitudinal de parejas de madre e hijo con un identificador único) | | | |
| Evaluación de programas concebida para detectar los éxitos y las dificultades iniciales y valorar a más largo plazo los resultados en las madres y los lactantes, incluida la transmisión maternoinfantil | | | |
| Garantía sistemática de la calidad de los datos | | | |
| Armonización de los sistemas de seguimiento y evaluación de la PTMI y el TAR y de los procesos de examen de los datos | | | |
| Historia clínica o ficha estandarizada para las mujeres con infección por el VIH que estén embarazadas o amamantando y los lactantes expuestos | | | |
| El registro de la atención prenatal y de la PTMI permite documentar en qué pacientes se inicia el TAR y cuáles ya lo estaban recibiendo | | | |
| Supervisión de los establecimientos y gestión de la calidad | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Supervisión sistemática de los establecimientos y tutorías clínicas habituales para mejorar la calidad asistencial | | | |
| Proceso de mejora continua de la calidad del programa de PTMI | | | |
| Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en entornos de PTMI | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Medidas de garantía de la calidad de las pruebas rápidas de detección del VIH en todos los servicios de PTMI | | | |
| Decisión normativa sobre el tratamiento de las parejas serodiscordantes | | | |
| Incorporación a la PTMI de las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento para las parejas y del seguimiento de las parejas serodiscordantes | | | |
| Estrategia para vincular o registrar en el programa de TAR a las parejas de sexo masculino con infección por el VIH | | | |
| Asesoramiento sobre el inicio del TAR y la adhesión | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Servicios especializados de mensajería y de apoyo para las mujeres embarazadas y lactantes que empiezan a recibir TAR | | | |
| Estructuras para agilizar la preparación para el inicio del TAR | | | |
| Protocolos alternativos para las mujeres que no necesitan TAR por su propia salud y rechazan el tratamiento de por vida | | | |
| Seguimiento clínico y de laboratorio | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Capacidad de farmacovigilancia | | | |
| Acceso a la cifra inicial de linfocitos CD4 (determinación en el lugar de atención o transporte fiable de muestras) | | | |
| Algoritmo de seguimiento de la cifra de linfocitos CD4 o de la carga viral | | | |

| Diagnóstico y tratamiento de lactantes | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
|---|------------------|-----------------|------------------------|
| Evolución de las capacidades para el diagnóstico temprano de los lactantes en paralelo con la ampliación de la escala de los programas de PTMI | | | |
| Fortalecimiento de la continuidad de la atención para el diagnóstico temprano en lactantes, desde el diagnóstico temprano, la entrega rápida de los resultados y la búsqueda activa de casos de lactantes infectados por el VIH hasta el inicio del tratamiento | | | |
| Expansión del acceso de los lactantes al tratamiento | | | |
| Retención en los servicios de atención y tratamiento | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Sistema para garantizar que todas las embarazadas y púerperas con infección por el VIH estén registradas en los servicios de atención o de tratamiento continuo de la infección por el VIH | | | |
| Modelos de prestación de servicios que contemplan el seguimiento armonizado de la pareja madre-hijo | | | |
| Servicios comunitarios y en establecimientos de salud para apoyar la adhesión y detectar los incumplimientos | | | |
| Soluciones innovadoras para mejorar la accesibilidad del TAR | | | |
| Planificación familiar | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Evaluación de la disponibilidad de servicios de planificación familiar y de productos básicos conexos | | | |
| Acceso y uso de servicios de planificación familiar voluntaria en los entornos donde se proporciona TAR | | | |
| Participación comunitaria | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Participación de las mujeres con infección por el VIH en la planificación, la aplicación y el seguimiento a nivel nacional, subnacional y comunitario | | | |
| Actividades y servicios comunitarios para apoyar la ampliación de la escala de los servicios de PTMI y la retención en ellos | | | |
| Estrategia de despliegue | Terminado | En curso | Sin iniciar aún |
| Planificación de una estrategia de despliegue | | | |
| Evaluación de la aplicación en tiempo real para orientar la ulterior ampliación de la escala | | | |

ANEXO 10

Estadificación clínica de la OMS de la infección por el VIH en adultos, adolescentes y niños

| Adultos y adolescentes ^a | Niños |
|--|---|
| Estadio clínico 1 | |
| Asintomático Linfadenopatía generalizada persistente | Asintomático Linfadenopatía generalizada persistente |
| Estadio clínico 2 | |
| Pérdida moderada de peso idiopática (<10% del peso corporal presumido o medido) Infecciones recurrentes de las vías respiratorias (sinusitis, amigdalitis, faringitis, otitis media) Herpes zóster Queilitis angular Úlceras bucales recurrentes Erupciones papulosas pruriginosas Onicomycosis Dermatitis seborreica | Hepatoesplenomegalia persistente de origen desconocido Infecciones recurrentes o crónicas de las vías respiratorias altas (otitis media, otorrea, sinusitis, amigdalitis) Herpes zóster Eritema gingival lineal Úlceras bucales recurrentes Erupciones papulosas pruriginosas Onicomycosis Infección extensa por papilomavirus Molusco contagioso extenso Hipertrofia parotídea persistente idiopática |
| Estadio clínico 3 | |
| Pérdida grave de peso idiopática (>10% del peso corporal teórico o medido) Diarrea persistente idiopática durante más de 1 mes Fiebre persistente idiopática (intermitente o constante durante más de 1 mes) Candidiasis bucal persistente Leucoplasia bucal vellosa Tuberculosis pulmonar Infecciones bacterianas graves (como neumonía, empiema, piomiositis, infección ósea o articular, meningitis, bacteriemia) Estomatitis, gingivitis o periodontitis ulceronecrosante aguda Anemia (<8 g/dl), neutropenia (<0,5 × 10 ⁹ /l) o trombocitopenia crónica (<50 × 10 ⁹ /l) idiopáticas | Desnutrición moderada idiopática ^b que no responde adecuadamente al tratamiento de referencia Diarrea idiopática persistente (14 días o más) Fiebre idiopática persistente (>37,5 °C, intermitente o constante, durante más de 1 mes) Candidiasis bucal persistente (a partir de las 6 semanas de vida) Leucoplasia bucal vellosa Tuberculosis ganglionar; tuberculosis pulmonar Neumonía bacteriana grave recurrente Gingivitis o periodontitis ulceronecrosante aguda Anemia (<8 g/dl), neutropenia (<0,5 × 10 ⁹ /l) o trombocitopenia crónica (<50 × 10 ⁹ /l) idiopáticas Neumonitis intersticial linfóide sintomática Neumopatía crónica asociada al VIH, incluidas las bronquiectasias |
| Estadio clínico 4 ^c | |
| Síndrome de consunción asociado al VIH Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía bacteriana grave recurrente Infección crónica por virus del herpes simple (bucolabial, genital o anorrectal de más de 1 mes de duración, o visceral en cualquier ubicación) Candidiasis esofágica (o traqueal, bronquial o pulmonar) Tuberculosis extrapulmonar Sarcoma de Kaposi Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos) Toxoplasmosis del sistema nervioso central Encefalopatía por el VIH Criptococosis extrapulmonar, incluida la meningitis Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas Leucoencefalopatía multifocal progresiva Criptosporidiosis crónica Isosporosis crónica Micosis diseminada (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioomicosis) | Consunción grave idiopática, retraso del crecimiento o malnutrición grave ^d que no responde al tratamiento de referencia Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Infecciones bacterianas graves recurrentes (como empiema, piomiositis, infección ósea o articular, o meningitis, pero no neumonía) Infección crónica por virus del herpes simple (bucolabial o cutánea de más de 1 mes de duración, o visceral en cualquier ubicación) Candidiasis esofágica (o traqueal, bronquial o pulmonar) Tuberculosis extrapulmonar Sarcoma de Kaposi Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos que comienza después del primer mes de vida) Toxoplasmosis del sistema nervioso central (después del período neonatal) Encefalopatía por el VIH Criptococosis extrapulmonar, incluida la meningitis Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas Leucoencefalopatía multifocal progresiva |

| Adultos y adolescentes ^a | Niños |
|---|---|
| Estadio clínico 4 (continuación) | |
| Linfoma (no hodgkiniano de linfocitos B o cerebral) Nefropatía o miocardiopatía sintomáticas asociadas al VIH Septicemia recurrente (incluida la debida a salmonelas no tifoideas) Carcinoma cervicouterino invasivo Leishmaniasis atípica diseminada | Criptosporidiosis crónica (con diarrea) Isosporosis crónica Micosis endémica diseminada (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioidomicosis, peniciliosis) Linfoma no hodgkiniano de linfocitos B o cerebral Nefropatía o miocardiopatía asociadas al VIH |

^a En la elaboración de este cuadro se definió a los adolescentes como las personas de 15 años o más. En los menores de 15 años debe utilizarse la clasificación clínica de los niños.

^b En los menores de 5 años la malnutrición moderada se define como una puntuación Z de la relación entre el peso y la talla <-2 o un perímetro mesobraquial de ≥ 115 mm a <125 mm.

^c En las clasificaciones regionales pueden incluirse algunas afecciones específicas adicionales, como la peniciliosis en Asia, la fístula rectovaginal asociada al VIH en África meridional y la reactivación de la tripanosomiasis en Latinoamérica.

^d En los menores de 5 años, la consunción grave se define como una puntuación Z de la relación entre el peso y la talla <-3 ; el retraso del crecimiento se define como una puntuación Z de la relación entre la longitud y la edad o entre la talla y la edad <-2 , y la malnutrición aguda grave se define como una puntuación Z de la relación entre el peso y la talla <-3 o un perímetro mesobraquial <115 mm o la presencia de edema.

Fuente: Adaptado de: Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. Washington, DC, Organización Panamericana de la Salud, 2009 (http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION_ESTADIFICACION2.pdf).

ANEXO 11

Posología de los ARV recomendados

A. Posología de los ARV en adultos y adolescentes

| Nombre genérico | Dosis |
|---|---|
| Inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) | |
| Abacavir (ABC) | 300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día |
| Emtricitabina (FTC) | 200 mg una vez al día |
| Lamivudina (3TC) | 150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día |
| Zidovudina (AZT) | 250-300 mg dos veces al día |
| Inhibidores nucleotídicos de la retrotranscriptasa (INtRT) | |
| Tenofovir (TDF) | 300 mg una vez al día |
| Inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT) | |
| Efavirenz (EFV) | 400-600 mg una vez al día |
| Etravirina (ETV) | 200 mg dos veces al día |
| Nevirapina (NVP) | 200 mg una vez al día durante 14 días, y luego 200 mg dos veces al día |
| Inhibidores de la proteasa (IP) | |
| Atazanavir + ritonavir (ATV/r) | 300 mg + 100 mg una vez al día |
| Darunavir + ritonavir (DRV/r) | 800 mg + 100 mg una vez al día ^a o 600 mg + 100 mg dos veces al día ^b |
| Lopinavir/ritonavir (LPV/r) | 400 mg/100 mg dos veces al día |
| | Consideraciones para las personas que reciben tratamiento antituberculoso No es preciso ajustar la dosis en presencia de rifabutina. En presencia de rifampicina, dosis ajustada de LPV/r (LPV 800 mg + RTV 200 mg dos veces al día o LPV 400 mg + RTV 400 mg dos veces al día) o SQV/r (SQV 400 mg + RTV 400 mg dos veces al día), con una estrecha vigilancia del paciente. |
| Inhibidores de la integrasa (II) | |
| Dolutegravir (DTG) | 50 mg una vez al día |
| Raltegravir (RAL) | 400 mg dos veces al día |

^a En las personas sin tratamiento anterior con inhibidores de la proteasa.

^b En las personas con tratamiento anterior con inhibidores de la proteasa.

B. Posología simplificada de profilaxis en lactantes

| Edad del lactante | Posología de la NVP | Posología de la AZT |
|---|---|---|
| Del nacimiento a 6 semanas | | |
| Peso al nacer de 2000-2499 g ^a | 10 mg una vez al día (1 ml de jarabe una vez al día) | 10 mg dos veces al día (1 ml de jarabe dos veces al día) |
| Peso al nacer ≥2500 g | 15 mg una vez al día (1,5 ml de jarabe una vez al día) | 15 mg dos veces al día (1,5 ml de jarabe dos veces al día) |
| De >6 semanas a 12 semanas | | |
| | 20 mg una vez al día (2 ml de jarabe una vez al día o la mitad de un comprimido de 50 mg una vez al día) | No se ha determinado una dosis para la profilaxis; úsese una dosis de tratamiento de 60 mg dos veces al día (6 ml de jarabe dos veces al día o un comprimido de 60 mg dos veces al día) |

^a En los lactantes con un peso <2000 g y una edad gestacional >35 semanas, se recomiendan las siguientes dosis: NVP, 2 mg/kg por dosis una vez al día; AZT, 4 mg/kg por dosis dos veces al día. En los lactantes prematuros con una edad gestacional <35 semanas de edad, la dosis se determinará conforme a la orientación de un especialista

C. Posología de las formulaciones de ARV en lactantes y niños según el peso corporal

Información para la prescripción de las formulaciones de ARV disponibles para lactantes y niños, y posología según el peso corporal

En este anexo se ofrece información sobre los ARV que tienen indicaciones pediátricas y de los que existen formulaciones para niños o se dispone de datos y evidencia suficiente para orientar la prescripción y la posología en lactantes, niños y adolescentes menores de 18 años. La OMS ha asumido la tarea de elaborar y actualizar la orientación simplificada sobre el uso de ARV en niños por medio del Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales en Pediatría.¹

Para simplificar y facilitar la aplicación, las dosis no se expresan ni por kilogramo ni por metro cuadrado de superficie corporal, sino por categoría ponderal. Cuando se elaboró esta pauta posológica simplificada por categorías ponderales, se prestó especial atención a la superficie corporal habitual de los niños de los países de ingresos bajos y medianos en cada categoría. La fuente principal de información de las orientaciones que aquí se ofrecen es el prospecto del fabricante, que se complementó con datos de otros estudios clínicos y consultas a expertos en farmacología pediátrica. En el caso de las combinaciones de fármacos en dosis fijas (CFDF) se utilizó un instrumento de modelización de dosis (<http://www.who.int/hiv/paediatric/generictool/en/index.html>) para estimar qué dosis de cada fármaco componente de la combinación se administrará según la pauta posológica recomendada. Es posible que, en algunos casos, la dosis de uno de los componentes dentro de una determinada categoría ponderal esté un poco por encima o por debajo de la recomendada por el fabricante. Esto es inevitable debido a las limitaciones impuestas por las CFDF, pero se ha procurado garantizar que el niño no reciba nunca una dosis más de un 25% superior a la dosis máxima recomendada ni más de un 5% inferior a la dosis mínima recomendada. En algunos estudios farmacocinéticos se ha confirmado también la seguridad general de este enfoque posológico. Para simplificar, los ARV que ya no se consideran opciones preferentes o alternativas para los niños se han retirado de la orientación posológica.

En el contexto de la futura introducción de las pruebas virológicas al nacer y el cambio hacia el tratamiento más temprano de los lactantes en un esfuerzo para reducir la mortalidad temprana, estas pautas presentan la posología en función del peso para los lactantes a término menores de 4 semanas, incluidos los que pesan menos de 3 kg. Sin embargo, la experiencia con el inicio del tratamiento en recién nacidos con infección por el VIH y <2 semanas de vida es limitada, y son pocos los datos farmacocinéticos que pueden fundamentar plenamente la posología exacta de fármacos diferentes del AZT en los recién nacidos, que presentan cambios rápidos de la función renal y la función hepática. La posología en los recién nacidos que se presenta en este anexo está en consonancia con la utilizada en los ensayos en curso; se proporcionarán actualizaciones tan pronto como estén disponibles los resultados de los ensayos. Además, únicamente se cuenta con datos farmacocinéticos fidedignos en los lactantes en lo que respecta al AZT; hay considerable

¹ Miembros del Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales en Pediatría: Elaine Abrams (ICAP, Columbia University, Estados Unidos); David Burger (Radboud University Nijmegen Medical Centre, Países Bajos); Jessica Burry (MSF Access Campaign, Suiza); Edmund Capparelli (Universidad de California, San Diego, Estados Unidos); Diana Clarke (Boston Medical Center, Estados Unidos); Timothy R. Cressey (Program for HIV Prevention and Treatment, IRD/Harvard T. H. Chan School of Public Health y Chang Mai University, Tailandia); Paolo Denti (Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica); Carlo Giaquinto (Universidad de Padua, Italia); Diana Gibb (MRC Clinical Trials Unit, Reino Unido); Rohan Hazra (National Institute of Child Health and Human Development, Estados Unidos); Kelsey Mirkovic (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Marc Lallemand (Drugs for Neglected Diseases Initiative, Suiza); Janice Lee (Drugs for Neglected Diseases Initiative, Suiza); Chewe Luo (UNICEF, Estados Unidos); Helen McIlleron (Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica); Mark H. Mirochnick (Boston Medical Center, Estados Unidos); Lynne Mofenson (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Estados Unidos); Atienno Ojoo (UNICEF, Dinamarca); Jorge Pinto (Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil); Natella Rakhmanina (Elizabeth Glaser Paediatric AIDS Foundation, Estados Unidos); Pablo Rojo-Conejo (Hospital 12 de Octubre, Madrid, España); Saint Raymond Agnes (Agencia Europea de Medicamentos, Reino Unido); George Siberry (Office of the United States Global AIDS Coordinator, Departamento de Estado, Estados Unidos); Nandita Sugandhi (Clinton Health Access Initiative, Estados Unidos); Marissa Vicari (International AIDS Society, Suiza).

incertidumbre acerca de la posología apropiada de NVP y 3TC, y la solución de LPV/r no debe darse a lactantes prematuros hasta que hayan alcanzado 42 semanas de edad gestacional, lo que hace que el tratamiento de la infección por el VIH en los recién nacidos prematuros sea sumamente difícil. En este anexo no se indica la posología de la profilaxis posnatal de los lactantes expuestos al VIH, pero puede consultarse en la sección B del anexo 11.

En el 2013, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó el uso de EFV en niños de 3 meses a 3 años con un peso de al menos 3,5 kg. Aunque el grupo de elaboración de las directrices clínicas reconoció que era una oportunidad de ofrecer una opción terapéutica más para los niños pequeños y de favorecer una mayor armonización entre los grupos etarios, subrayó que se necesitaban más datos antes de recomendar EFV como posible tratamiento en menores de 3 años. Todavía no existen tales datos, por lo que la posología recomendada del EFV no se ha modificado en esta versión de la orientación posológica.

Este anexo sobre posología y las pautas posológicas simplificadas se revisará y actualizará periódicamente a medida que se disponga de más datos o de nuevas formulaciones, pero se recomienda a los programas nacionales que consulten las fichas técnicas más recientes de los productos para obtener información actualizada. También se puede encontrar información adicional en las fichas específicas de información de los fármacos, en <http://emtct-iatt.org/resources-main>.

Los ARV, en sus diversas formulaciones, son fabricados por varios laboratorios, y las dosis farmacéuticas de los comprimidos, las cápsulas y las formas líquidas pueden diferir de las indicadas en la información que aquí se ofrece. Actualmente se están desarrollando varias formas farmacéuticas de uso pediátrico, aunque no habían recibido aún la aprobación regulatoria durante la redacción de estas directrices. Los gestores de programas nacionales deben velar por que todos los productos adquiridos estén autorizados y tengan la calidad y la estabilidad adecuadas. Las orientaciones sobre garantía de la calidad de los medicamentos pueden consultarse en el sitio web de la OMS sobre medicamentos (www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/about/en/index.html) y en la versión actualizada del documento *Access to HIV/AIDS drugs and diagnostics of acceptable quality* [acceso a tratamientos farmacológicos y medios de diagnóstico de la infección por el VIH/sida de calidad aceptable], disponible en www.who.int/hiv/amds/selection/en/index.html. La lista vigente de medicamentos precalificados de la OMS puede consultarse en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>. La lista vigente de ARV autorizados en firme o de manera provisional por la FDA figura en <http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915>. La política del Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria en materia de compras y garantía de la calidad puede consultarse en <http://www.theglobalfund.org/en/healthproducts/qualityassurance/pharmaceutical>.

Principios generales

En la elaboración de los cuadros simplificados de la OMS se han aplicado los siguientes principios:

- Sea cual fuere la pauta, es preferible utilizar una CFDF apropiada para la edad, si se dispone de tal formulación.
- Siempre que sea posible, se evitarán las formas galénicas orales líquidas o en jarabe. Las formas orales sólidas preferidas son los comprimidos dispersables (o comprimidos para solución oral), ya que pueden convertirse en una forma líquida en el lugar de uso.
- Cuando haya que utilizar en niños formas galénicas para adultos, se cuidará de no administrarles dosis inferiores o superiores a las prescritas. Es preferible utilizar comprimidos ranurados para conseguir una dosis exacta, sobre todo si se utilizan formas galénicas para adultos. Se evitará

fraccionar los comprimidos no ranurados, dado que no se puede garantizar que el principio activo se distribuya uniformemente en los fragmentos del comprimido.

- Algunos comprimidos, como los termoestables de LPV/r o ATV, se formulan en una matriz incrustada especial (una tecnología patentada de extrusión por fusión con la que se estabilizan las moléculas del fármaco, que normalmente son termolábiles) y no se deben cortar, fraccionar, disolver, masticar ni triturar, dado que su biodisponibilidad es variable cuando no se tragan enteros.
- Siempre que sea posible, se evitará que la dosis matutina difiera de la vespertina.
- Se pesará a los niños cada vez que acudan al consultorio y se modificará la dosis según proceda a medida que crezcan o aumenten de peso.
- Los programas de los países deben considerar la situación regulatoria nacional y el estado de disponibilidad local, así como la disponibilidad local de formas farmacéuticas específicas cuando se elaboren recomendaciones nacionales sobre el tratamiento en niños.
- Se están realizando investigaciones de varios ARV para formular orientaciones posológicas para recién nacidos, lactantes y niños pequeños. Las indicaciones respecto a la edad correspondientes a cada fármaco mencionado en las páginas dedicadas a los fármacos se basan en la evidencia actual, y se actualizarán a medida que se disponga de nuevas recomendaciones.

Cuadro 1. Posología simplificada para la administración dos veces al día de CDFD como formas galénicas sólidas adecuadas para lactantes de 4 semanas de edad y mayores^a

| Fármaco | Dosis farmacéutica de los comprimidos (mg) | Número de comprimidos por la mañana (AM) y por la noche (PM), por categoría ponderal | | | | | | | | | | Dosis farmacéutica de los comprimidos para adultos (mg) | Número de comprimidos por peso | |
|--------------------------|--|--|-----|------------|-----|--------------|----|--------------|-----|--------------|-----|---|--------------------------------|-----|
| | | 3,0–5,9 kg | | 6,0–9,9 kg | | 10,0–13,9 kg | | 14,0–19,9 kg | | 20,0–24,9 kg | | | 25,0–34,9 kg | |
| | | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM | | AM | PM |
| AZT/3TC ^a | Comprimidos (dispersables) 60 mg/30 mg | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 300 mg/150 mg | 1 | 1 |
| AZT/3TC/NVP ^a | Comprimidos (dispersables) 60 mg/30 mg/50 mg | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 300 mg/150 mg/200 mg | 1 | 1 |
| ABC/3TC | Comprimidos (dispersables) 60 mg/30 mg | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 600 mg/300 mg | 0,5 | 0,5 |
| ABC/3TC | Comprimidos (dispersables) 120/60 mg | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 600 mg/300 mg | 0,5 | 0,5 |

^a En lo que respecta a los menores de 4 semanas de edad, véase en el cuadro 4 la posología más exacta, que se reduce debido a la menor capacidad de excretar y metabolizar la medicación. En los lactantes de al menos 4 semanas de edad pero con un peso inferior a 3 kg, la inmadurez de la vía de eliminación renal y la vía de eliminación hepática es menos preocupante, pero sigue existiendo cierta incertidumbre acerca de la dosis adecuada de ARV en los prematuros o los lactantes con peso bajo al nacer.

Cuadro 2. Posología simplificada para la administración una vez al día de formas galénicas sólidas o líquidas orales adecuadas para lactantes de 4 semanas de edad y mayores^a

| Fármaco | Dosis farmacéutica de los comprimidos (mg) | Número de comprimidos o cápsulas por categoría ponderal (una vez al día) | | | | | Dosis farmacéutica de los comprimidos para adultos (mg) | Número de comprimidos o cápsulas por categoría ponderal (una vez al día) |
|------------------|--|--|------------|--------------|--------------|--------------|---|--|
| | | 3,0–5,9 kg | 6,0–9,9 kg | 10,0–13,9 kg | 14,0–19,9 kg | 20,0–24,9 kg | | |
| EFV ^b | Comprimidos (ranurados) 200 mg | – | – | 1 | 1.5 | 1.5 | 200 mg | 2 |
| ABC/3TC | Comprimidos (dispersables) 60/30 mg | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 600 mg/ 300 mg | 1 |
| ABC/3TC | Comprimidos (dispersables) 120/60 mg | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 3 | 600 mg/ 300 mg | 1 |
| ATV ^c | Cápsulas 100 mg | – | – | 1 | 2 | 2 | 300 mg | 2 (100 mg) ^d o 1 (300 mg) |
| TDF ^e | Cucharadas de polvo oral 40 mg/ cuchara dosificadora | – | – | 3 | – | – | 300 mg | 1 (200 mg) ^d o 1 (300 mg) |
| | Comprimidos 150 mg o 200 mg | – | – | – | 1 (150 mg) | 1 (200 mg) | | |

^a En lo que respecta a los menores de 4 semanas de edad, véase en el cuadro 4 la posología más exacta, que se reduce debido a la menor capacidad de excretar y metabolizar la medicación. En los lactantes de al menos 4 semanas de edad pero con un peso inferior a 3 kg, la inmadurez de la vía de eliminación renal y la vía de eliminación hepática es menos preocupante, pero sigue existiendo cierta incertidumbre acerca de la dosis adecuada de ARV en los prematuros o los lactantes con peso bajo al nacer.

^b El EFV no se recomienda para los menores de 3 años que pesen menos de 10 kg. La FDA autorizó su uso en menores de 3 años que pesen más de 3,5 kg coincidiendo con la ultimación de las presentes directrices (3,5-5,0 kg: 2 cápsulas de 50 mg; 5,0-7,5 kg: 3 cápsulas de 50 mg; 7,5-15,0 kg: 1 cápsula de 200 mg), pero urge obtener más datos para orientar las recomendaciones sobre el uso del EFV en este grupo etario.

^c Solo se ha aprobado el uso del ATV en los lactantes de 3 meses de edad y mayores. Las cápsulas de ATV de una sola dosis farmacéutica deben administrarse con 100 mg de RTV en todas las categorías ponderales. La formulación de ATV en polvo permite administrar el ATV a los lactantes incluso de 3 meses de edad. Los lactantes que pesen 5-10 kg deben recibir 200 mg de ATV en polvo (4 sobres, 50 mg por sobre) con 80 mg de RTV en solución oral (5 ml). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206352s003,021567s038lbl.pdf.

^d Deben usarse 200 mg para los niños con un peso de 25,0-29,9 kg y comprimidos de 300 mg para los que pesen 30,0-34,9 kg.

^e Solo se ha aprobado el uso del TDF en los niños de 2 años de edad y mayores. Dosis: 8 mg/kg o 200 mg/m² (dosis máxima: 300 mg). El Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales en Pediatría elaboró esta orientación para armonizar la posología del TDF con las categorías ponderales de la OMS y para reducir la cantidad de dosis farmacéuticas que han de estar disponibles. Se usó la herramienta genérica de la OMS basada en la dosis que indica el fabricante en el prospecto del medicamento. De conformidad con el enfoque habitual del Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales en Pediatría, se elaboró la posología garantizando que el niño no reciba nunca una dosis más de un 25% superior a la dosis máxima recomendada ni más de un 5% inferior a la dosis mínima recomendada.

Cuadro 3. Posología simplificada para la administración dos veces al día de formas galénicas sólidas y líquidas adecuadas para lactantes de 4 semanas de edad y mayores^a

| Fármaco | Dosis farmacéutica de los comprimidos (mg) | Número de comprimidos por la mañana (AM) y por la noche (PM), por categoría ponderal | | | | | | | | | | Dosis farmacéutica de los comprimidos para adultos (mg) | Número de comprimidos por categoría ponderal | |
|-------------------------------|--|--|------|------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|------|---|--|----|
| | | 3,0–5,9 kg | | 6,0–9,9 kg | | 10,0–13,9 kg | | 14,0–19,9 kg | | 20,0–24,9 kg | | | 25,0–34,9 kg | |
| | | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM | | AM | PM |
| Formulaciones sólidas | | | | | | | | | | | | | | |
| AZT | Comprimidos (dispersables) 60 mg | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 300 mg | 1 | 1 |
| ABC | Comprimidos (dispersables) 60 mg | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 300 mg | 1 | 1 |
| NVP ^b | Comprimidos (dispersables) 50 mg | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 | 2,5 | 3 | 3 | 200 mg | 1 | 1 |
| LPV/r ^c | Comprimidos ^d 100 mg/25 mg | – | – | – | – | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 100 mg/25 mg | 3 | 3 |
| | Microgránulos ^e 40 mg/10 mg | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 6 | 100 mg/25 mg | 3 | 3 |
| DRV ^f | Comprimidos 75 mg | – | – | – | – | 3 | 3 | 5 | 5 | 5 | 5 | | | |
| RAL | Comprimidos (dispersables) 25 mg | – | – | – | – | 3 | 3 | 4 | 4 | 6 | 6 | 400 mg | 1 | 1 |
| | Comprimidos (dispersables) 100 mg | – | – | – | – | – | – | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 400 mg | 1 | 1 |
| | Gránulos ^g (100 mg/sobre) | 0,25 | 0,25 | 0,5 | 0,5 | – | – | – | – | – | – | | – | – |
| Formulaciones líquidas | | | | | | | | | | | | | | |
| AZT | 10 mg/ml | 6 ml | 6 ml | 9 ml | 9 ml | 12 ml | 12 ml | – | – | – | – | – | – | – |
| ABC | 20 mg/ml | 3 ml | 3 ml | 4 ml | 4 ml | 6 ml | 6 ml | – | – | – | – | – | – | – |
| 3TC | 10 mg/ml | 3 ml | 3 ml | 4 ml | 4 ml | 6 ml | 6 ml | – | – | – | – | – | – | – |
| NVP ^b | 10 mg/ml | 5 ml | 5 ml | 8 ml | 8 ml | 10 ml | 10 ml | – | – | – | – | – | – | – |
| LPV/r ^c | 80/20 mg/ml | 1 ml | 1 ml | 1,5 ml | 1,5 ml | 2 ml | 2 ml | 2,5 ml | 2,5 ml | 3 ml | 3 ml | – | – | – |
| DRV ^f | 100 mg/ml | – | – | – | – | 2,5 ml | 2,5 ml | 3,5 ml | 3,5 ml | – | – | – | – | – |

^a En lo que respecta a los menores de 4 semanas de edad, véase en el cuadro 4 la posología más exacta, que se reduce debido a la menor capacidad de excretar y metabolizar la medicación. En los lactantes de al menos 4 semanas de edad pero con un peso inferior a 3 kg, la inmadurez de la vía de eliminación renal y la vía de eliminación hepática es menos preocupante, pero sigue existiendo cierta incertidumbre acerca de la dosis adecuada de ARV en los prematuros o los lactantes con peso bajo al nacer.

^b Se sigue recomendando aumentar progresivamente la dosis de NVP esto es, iniciar el TAR con la mitad de la dosis durante 2 semanas para evitar la toxicidad de unas concentraciones iniciales altas de NVP. Sin embargo, un análisis secundario del ensayo CHAPAS 1 indicó recientemente que en los niños más pequeños el riesgo de toxicidad era menor, por lo que se puede estudiar la posibilidad de empezar administrando una dosis completa (Fillekes Q et al. Is nevirapine dose escalation appropriate in young African HIV+ children? 20th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta [Georgia, Estados Unidos], 3-6 de marzo del 2013 [http://retroconference.org/2013b/Abstracts/46904.htm, consultado el 15 de mayo del 2015]). Se espera obtener pruebas más definitivas de un ensayo en curso.

^c La presentación líquida de LPV/r exige mantener la cadena del frío durante el transporte y el almacenamiento. Los comprimidos termoestables de LPV/r deben ingerirse enteros, sin dividirlos, masticarlos, disolverlos o triturarlos.

^d El comprimido para adultos de 200/50 mg podría usarse en niños con un peso de 14,0-24,9 kg (1 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche) y en niños con un peso de 25,0-34,9 kg (2 comprimidos por la mañana y 1 comprimido por la noche).

^e La formulación de LPV/r en microgránulos no debe usarse en menores de 3 meses. Se puede obtener más información sobre la administración de LPV/r en microgránulos en <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IAT-LPV-r-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>.

^f El DRV debe administrarse con 0,5 ml de suspensión oral de RTV de 80 mg/ml si el niño pesa menos de 15 kg y con una formulación sólida de 50 mg de RTV en los niños con un peso de 15-30 kg.

^g Se ha aprobado el uso de los gránulos de RAL en niños incluso de tan solo 4 semanas de edad, aunque la viabilidad y aceptabilidad de tales formulaciones no se han estudiado mucho, y han surgido inquietudes respecto a la administración en entornos con recursos limitados. Actualmente se está investigando la bioequivalencia de los comprimidos masticables de RAL dispersados en líquido, y se proporcionarán más orientaciones tan pronto como se disponga de nueva evidencia.

Cuadro 4. Posología para la administración dos veces al día de formas galénicas líquidas para menores de 4 semanas de edad^a

| Fármaco | Dosis farmacéutica del líquido oral (mg/ml) | 2–3 kg | 3–4 kg | 4–5 kg |
|--------------------|---|--------|--------|--------|
| AZT | 10 mg/mL | 1 mL | 1.5 mL | 2 mL |
| NVP | 10 mg/mL | 1.5 mL | 2 mL | 3 mL |
| 3TC | 10 mg/mL | 0.5 mL | 0.8 mL | 1 mL |
| LPV/r ^b | 80/20 mg/mL | 0.6 mL | 0.8 mL | 1 mL |

^a La experiencia con el inicio del tratamiento en recién nacidos con infección por el VIH y <2 semanas de edad es limitada, y son pocos los datos farmacocinéticos que pueden fundamentar plenamente la posología exacta de fármacos diferentes de AZT durante un período en que la función renal y la hepática están madurando rápidamente; la solución de LPV/r no debe darse a menores de 2 semanas, lo que hace que el tratamiento de la infección por el VIH en los recién nacidos sea difícil. Además, únicamente se cuenta con datos farmacocinéticos fidedignos en los lactantes prematuros en lo que respecta al AZT, con incertidumbre respecto a la posología de NVP y 3TC; no se debe dar la solución de LPV/r a los lactantes prematuros hasta que hayan alcanzado 42 semanas de edad gestacional. Esta orientación se actualizará cuando se obtengan más evidencia de los ensayos en curso.

^b No debe usarse la solución de LPV/r en los menores de 2 semanas. La formulación de LPV/r en microgránulos no debe usarse en los menores de 3 meses. Se puede obtener más información sobre la administración de LPV/r en microgránulos en <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>.

Cuadro 5. Posología simplificada de la profilaxis con isoniazida y cotrimoxazol para lactantes de 4 semanas de edad y mayores

| Fármaco | Dosis farmacéutica de los comprimidos (mg o mg/5 ml) | Número de comprimidos o mililitros por categoría ponderal (una vez al día) | | | | | Dosis farmacéutica de los comprimidos para adultos (mg) | Número de comprimidos por categoría ponderal |
|---|--|--|------------|--------------|--------------|--------------|---|--|
| | | 3,0–5,9 kg | 6,0–9,9 kg | 10,0–13,9 kg | 14,0–19,9 kg | 20,0–24,9 kg | | |
| Isoniazida | 100 mg | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 2.5 | 300 mg | 1 |
| Cotrimoxazol | Suspensión 200/40 per 5 ml | 2,5 ml | 5 ml | 5 ml | 10 ml | 10 ml | – | – |
| | Comprimidos (dispersables) 100/20 mg | 1 | 2 | 2 | 4 | 4 | – | – |
| | Comprimidos (ranurados) 400/80 mg | – | 0,5 | 0,5 | 1 | 1 | 400 mg/80 mg | 2 |
| | Comprimidos (ranurados) 800/160 mg | – | – | – | 0,5 | 0,5 | 800 mg/160 mg | 1 |
| Isoniazida + cotrimoxazol + B6 ^a | Comprimidos (ranurados) 300 mg/960 mg/25 mg | – | – | – | 0,5 | 0,5 | 960 mg/300 mg/25 mg | 1 |

^a Esta formulación está actualmente a la espera de la aprobación reglamentaria, y también se está desarrollando un comprimido ranurado (480 mg/150 mg/12,5 mg).

Lista del Grupo de Tareas Interinstitucional

En los últimos años, se ha empezado a disponer de algunas formulaciones de ARV mejoradas, como comprimidos dispersables ranurados con combinaciones de fármacos en dosis fijas en lugar de las formulaciones líquidas tradicionales. Estos productos han simplificado enormemente la prestación de atención relacionada con la infección por el VIH a los niños en los entornos de ingresos bajos; sin embargo, la proliferación de opciones ha dado lugar a una multiplicidad de formulaciones en todos los esquemas y las categorías ponderales. Los fabricantes de genéricos usan economías de escala para mantener precios asequibles, pero la fragmentación de la demanda debido a la cantidad excesiva de productos duplicados crea inestabilidad en el suministro fiable de formas farmacéuticas pediátricas de ARV y complica la gestión de las compras y de la cadena de suministro.

Por este motivo, el Grupo de Tareas Interinstitucional sobre la prevención y el tratamiento de la infección por el VIH en las embarazadas, las madres y los niños (convocado por la OMS y el UNICEF en colaboración con múltiples asociados en la ejecución) proporciona a los programas orientación formal sobre la selección de los ARV óptimos para los niños, definidos empleando un conjunto robusto de criterios. La lista de ARV óptimos actualmente incluye nueve productos en los esquemas de primera y segunda línea recomendados y adecuados en todas las categorías ponderales de los niños. La lista se elaboró por primera vez en el 2011, pero se revisa sistemáticamente para que concuerde con las directrices de la OMS actuales y con los productos disponibles. Se alienta a los programas a obtener formulaciones farmacéuticas pediátricas que estén incluidas en la lista de ARV pediátricos óptimos del Grupo de Tareas Interinstitucional. En circunstancias especiales (como los regímenes de tercera línea), pueden emplearse las formulaciones farmacéuticas incluidas en la lista de ARV de uso limitado del Grupo de Tareas Interinstitucional (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/05/Updated-Formulary-04012015.pdf>).

Necesidad de nuevas formulaciones

La labor del Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales en Pediatría y de los Grupos de Optimización de los Fármacos Antirretrovirales en Pediatría^{1,2} sigue poniendo de relieve la urgente necesidad de formulaciones con combinaciones de fármacos en dosis fijas para proporcionar el esquema de primera línea recomendado: formas galénicas sólidas de LPV/r adecuadas para el tratamiento de los niños más pequeños y combinaciones de EFV + ABC + 3TC en dosis fijas para los niños de 3 a 10 años. Además, disponer de CFDF termoestables de ATV/r y DRV/r es fundamental para facilitar la secuenciación del tratamiento y la utilización del tratamiento de segunda y de tercera línea ampliado. Se ha dado formalmente prioridad a varias formulaciones que contienen ARV aprobados para su uso en pediatría; dichas formulaciones se indican en el cuadro 6. Por último, se consideraron otras formulaciones que contienen nuevos fármacos que actualmente no cuentan con ninguna indicación de uso en pediatría, y se destacó el papel fundamental que tendrá en el futuro el DTG y el TAF en la optimización de la dosis, la secuenciación y la armonización en todos los grupos etarios.

¹ Informe de la reunión PADO 1: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf?ua=1.

² Informe de la reunión PADO 2: <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization/en/>.

Cuadro 6. Posología simplificada para la administración de ARV urgentemente necesarios para los niños que han recomendado los Grupos de Optimización de los Fármacos Antirretrovirales en Pediatría

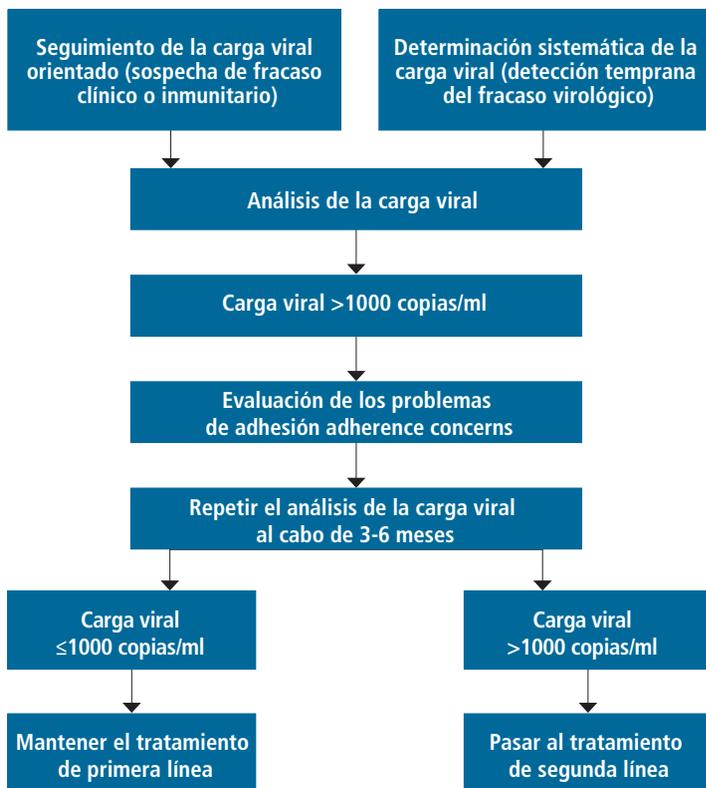
| Fármaco | Dosis farmacéutica (mg) | Número de comprimidos, cápsulas con gránulos dispersables o sobres por categoría ponderal | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-------------------------|---|----|------------|----|--------------|----|--------------|----|--------------|----|--------------|----|
| | | 3,0–5,9 kg | | 6,0–9,9 kg | | 10,0–13,9 kg | | 14,0–19,9 kg | | 20,0–24,9 kg | | 25,0–34,9 kg | |
| | | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM |
| ABC + 3TC + LPV/r | 30 mg/15 mg/40 mg/10 mg | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 6 | – | – |
| AZT + 3TC + LPV/r | 30 mg/15 mg/40 mg/10 mg | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 6 | – | – |
| DRV/r | 120 mg/20 mg | – | – | – | – | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 |
| ATV/r ^a | 100 mg/33 mg | – | – | – | – | 1 | – | 2 | – | 2 | – | – | – |
| ABC + 3TC + EFV | 150 mg/75 mg/150 mg | – | – | – | – | 1,5 | – | 2 | – | 2,5 | – | 3 | – |

^a La posología del ATV/r para niños con un peso de 14,0-19,9 kg se ha ajustado con respecto a las versiones anteriores de este anexo para abordar las inquietudes acerca de la posible subdosificación de ATV.

A medida que avance en la promoción de la optimización de los medicamentos para niños y adolescentes, la OMS seguirá trabajando para simplificar las directrices sobre la prescripción, la dispensación y la posología, y colaborará con la industria farmacéutica (fabricantes de medicamentos originales y genéricos) y con otros asociados para elaborar más recomendaciones prácticas sobre la gama de formulaciones necesarias para acelerar sin riesgos la ampliación del TAR en los niños.

ANEXO 12

Estrategia de análisis de la carga viral



ANEXO 13

Principales interacciones farmacológicas de los ARV^a

| | ABC | TDF | AZT | 3TC | ddI | FTC | d4T | ATV | LPV | DRV | RTV | EFV | ETR | NVP | RPV | DTG | RAL | EVG + COB | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|--|
| Antibióticos (incluidas los fármacos antituberculosos) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rifampicina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rifabutina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rifapentina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Isoniazida | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pirazinamida | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Etambutol | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Etonamida | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oxfloxacino | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kanamicina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cicloserina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bedaquilina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cotrimoxazol | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Terapia sustitutiva con opioides | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metadona | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Buprenorfina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fármacos antiviricos (incluidos los fármacos contra la hepatitis B, la hepatitis C y el virus del herpes) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ribavirina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adefovir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Peginterferón α -2a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Telaprevir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bocoprevir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entecavir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ganciclovir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aciclovir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sofosbuvir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ledipasvir + sofosbuvir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Daclatasvir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Simeprevir | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tenofovir | | NA | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Telivudina | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

^aEn esta edición en español se han corregido algunos errores detectados en la versión original en inglés del Anexo 13.

| | ABC | TDF | AZT | 3TC | ddl | FTC | d4T | ATV | LPV | DRV | RTV | EFV | ETR | NVP | RPV | DTG | RAL | EVG + COB | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|---|
| Ácido fólico | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Retinol (vitamina A) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Riboflavina (vitamina B2) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Tiamina (vitamina B1) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Vitamina E | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Magnesio | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Hierro | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Cinc | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Calcio | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Otros fármacos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hidroxicarbamida | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Sildenafil: hipertensión arterial pulmonar | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Sildenafil: disfunción eréctil | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Alopurinol | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Alfuzosina | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Dexametasona | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Piroxicam | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Hierba de San Juan (hipérico) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Orlistat | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Legenda de la figura

■ Sin interacciones clínicamente significativas o interacciones improbables basándose en el metabolismo del fármaco.

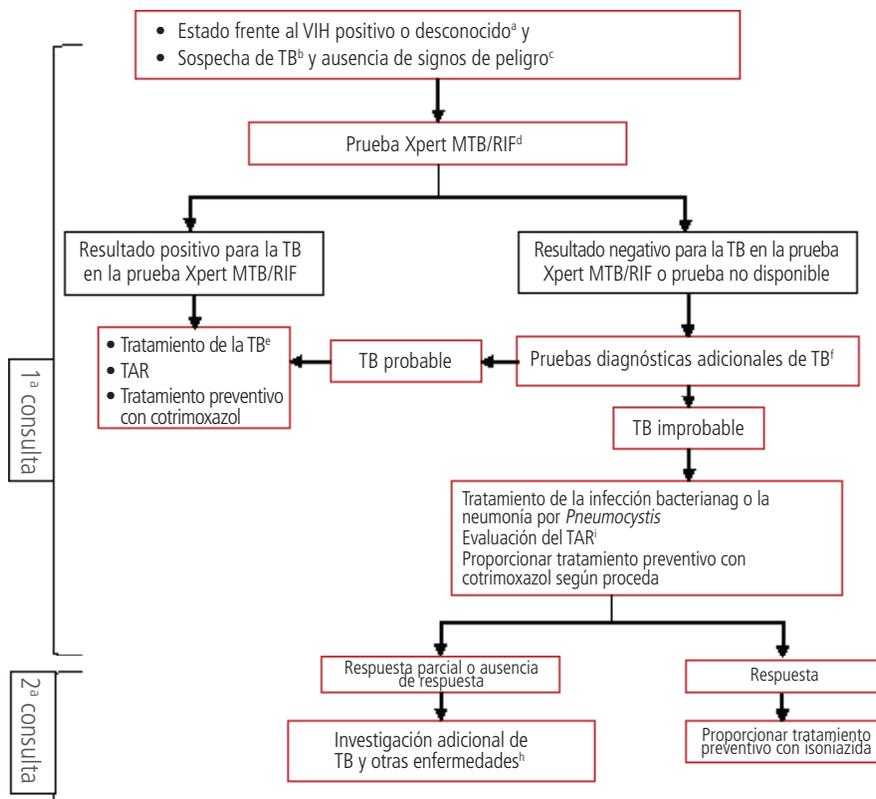
■ Posible interacción que puede requerir un seguimiento estrecho, la modificación de la dosis del fármaco o del momento de administración.

■ Interacción probable: no se debe utilizar o debe usarse con cautela (# indica una referencia cruzada a la explicación de las interacciones).

■ No existen datos claros, reales o teóricos, que indiquen si se producirá alguna interacción.

ANEXO 14

Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las personas con infección por el VIH y sospecha de tuberculosis (atención ambulatoria)



^a En todas las personas con estado desconocido frente al VIH, las pruebas de detección del VIH deben realizarse según las directrices nacionales.

^b Se define la sospecha de tuberculosis por la presencia de cualquiera de los siguientes síntomas:

— en adultos y adolescentes con infección por el VIH: tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos;

— en niños con infección por el VIH: aumento ponderal insuficiente, fiebre, tos actual o antecedentes de contacto con un caso de tuberculosis.

^c Cualquiera de los siguientes son signos de peligro: frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto e incapacidad de caminar sin ayuda.

^d En las personas con presunta tuberculosis extrapulmonar, deben obtenerse muestras extrapulmonares para realizar la prueba Xpert MTB/RIF (líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos y otros tejidos: la sensibilidad de la prueba Xpert MTB/RIF con muestras de líquido pleural es baja, y los datos relativos a las heces, la orina y la sangre son limitados).

^e Si la prueba Xpert MTB/RIF muestra que existe resistencia a rifampicina, debe iniciarse el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Si se considera que el riesgo de que la persona presente resistencia a rifampicina es bajo, debe realizarse otra prueba Xpert MTB/RIF en una muestra fresca. Se debe obtener y enviar una muestra para cultivo y para hacer más pruebas de sensibilidad a los fármacos.

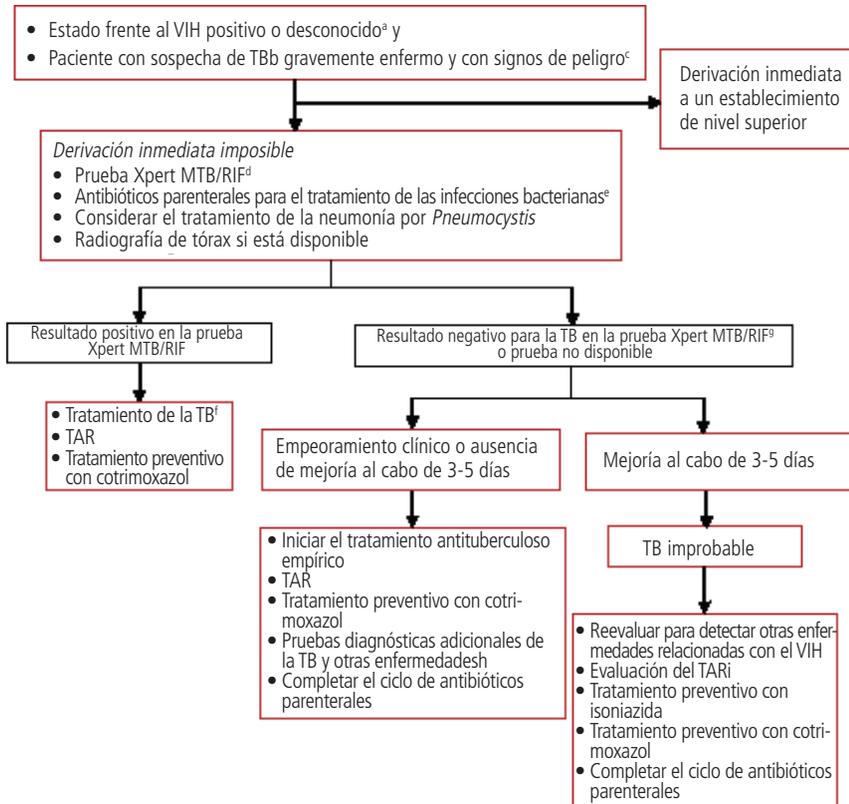
^f Las pruebas diagnósticas adicionales de la tuberculosis son la radiografía de tórax, la evaluación clínica y una prueba Xpert MTB/RIF repetida usando una muestra fresca. Se debe enviar una muestra para cultivo del bacilo tuberculoso siempre que sea viable. Si no se dispone de la prueba Xpert MTB/RIF, se realizará un examen microscópico para detectar bacilos ácidoalcoholresistentes; se considera que hay infección por bacilos ácidoalcoholresistentes si se obtiene un resultado positivo al menos en un frotis, y se considera que no hay infección por bacilos ácidoalcoholresistentes si se obtienen resultados negativos en dos o más frotis. Si se sospecha tuberculosis extrapulmonar, se deben obtener y enviar muestras extrapulmonares para cultivo, y se podría realizar una ecografía abdominal. Estas pruebas diagnósticas pueden requerir consultas adicionales. No se debe realizar una prueba de flujo lateral de LAM en orina a las personas que no presenten signos de peligro.

^g Deben usarse antibióticos con actividad antibacteriana de amplio espectro (excepto las fluorquinolonas).

^h Debe recomendarse el TAR para todos los adultos, independientemente de la cifra de linfocitos CD4 o del estado clínico.

ANEXO 15

Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las personas con infección por el VIH y sospecha de tuberculosis (pacientes gravemente enfermos)



^a En todas las personas con estado frente al VIH desconocido, las pruebas de detección del VIH deben realizarse según las directrices nacionales.

^b Se define la sospecha de tuberculosis por la presencia de cualquiera de los siguientes síntomas:

— en adultos y adolescentes con infección por el VIH: tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos;

— en niños con infección por el VIH: aumento ponderal insuficiente, fiebre, tos actual o antecedentes de contacto con un caso de tuberculosis.

^c Cualquiera de los siguientes son signos de peligro: frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto e incapacidad de caminar sin ayuda.

^d En las personas con presunta tuberculosis extrapulmonar, deben obtenerse muestras extrapulmonares para realizar la prueba Xpert MTB/RIF (líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos y otros tejidos): la sensibilidad Xpert MTB/RIF con muestras de líquido pleural es baja, y los datos relativos a las heces, la orina y la sangre son limitados).

Si no se dispone de la prueba Xpert MTB/RIF, se realizará un examen microscópico para detectar bacilos ácidoalcoholresistentes; se considera que hay infección por bacilos ácidoalcoholresistentes si se obtiene un resultado positivo al menos en un frotis, y se considera que no hay infección por bacilos ácidoalcoholresistentes si se obtienen resultados negativos en dos o más frotis. Se debe enviar una muestra para cultivo del bacilo tuberculoso siempre que sea viable.

^e Deben usarse antibióticos con actividad antibacteriana de amplio espectro (excepto las fluoroquinolonas).

^f Si la prueba Xpert MTB/RIF muestra que existe resistencia a rifampicina, debe iniciarse el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Si se considera que el riesgo de que la persona presente resistencia a rifampicina es bajo, debe realizarse otra prueba Xpert MTB/RIF en una muestra fresca. Se debe obtener y enviar una muestra para realizar cultivos y más pruebas de sensibilidad a los fármacos.

^g Si se obtienen resultados negativos en la prueba Xpert MTB/RIF, puede repetirse la prueba usando una muestra fresca.

^h Las pruebas diagnósticas adicionales de la tuberculosis son la radiografía de tórax, la evaluación clínica y una prueba Xpert MTB/RIF repetida usando una muestra fresca. Si se sospecha una tuberculosis extrapulmonar, se deben obtener y enviar muestras extrapulmonares para cultivo, y se podría realizar una ecografía abdominal.

ⁱ Debe recomendarse el TAR para todos los adultos, independientemente de la cifra de linfocitos CD4 o del estado clínico.

ANEXO 16

Lista de verificación para la evaluación periódica del control de la infección tuberculosa en los establecimientos de salud

Se puede obtener más información sobre la finalidad de la lista de verificación y orientación para su uso en: http://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/checklist_for_periodic_evaluation_of_tb_infection_control_in_health_facilities.pdf.

Establecimiento de salud:

Región/condado/distrito/municipio:

Tipo de establecimiento de salud (como dispensario, unidad de atención primaria de salud, centro de TAR o centro de realización de pruebas de detección del VIH y de asesoramiento conexo):

Persona que completa el formulario y número de teléfono móvil:

Fecha:.....

| Normas (El texto en rojo indica las normas que deben cumplirse para medir los indicadores mundiales y nacionales.) | Sí/No | Medios de comprobación | Medida recomendada |
|---|-------|---|--------------------|
| Parte 1: Gerenciales | | | |
| 1. Hay un plan escrito de control de infecciones específico del establecimiento (que incluye el control de la infección tuberculosa). | | Plan de control de infecciones del establecimiento | |
| 2. Existe un presupuesto asignado a las actividades de control de la infección tuberculosa. | | Presupuesto y registros de los gastos | |
| 3. Una persona designada (y un comité en los establecimientos más grandes) es responsable de ejecutar en el establecimiento las prácticas de control de la infección tuberculosa. | | Descripción del puesto y entrevista | |
| 4. La persona designada para el control de la infección tuberculosa ha recibido capacitación documentada sobre el control de la infección tuberculosa o ha realizado cursos de actualización en los 2 últimos años. | | Registro de la capacitación o de los recursos humanos | |
| 5. Todo el personal clínico ha recibido capacitación documentada sobre el control de la infección tuberculosa o ha realizado cursos de actualización en los 2 últimos años. | | Registro de la capacitación o de los recursos humanos | |
| 6. Los síntomas de tuberculosis detectados en el personal se investigan de inmediato; si se diagnostica la tuberculosis, se administra tratamiento, y se registra y notifica el caso en los registros de medicina laboral, de carácter confidencial, o en el registro de casos de tuberculosis. | | Registros de medicina laboral o registro de casos de tuberculosis | |

| Normas (El texto en rojo indica las normas que deben cumplirse para medir los indicadores mundiales y nacionales.) | Sí/No | Medios de comprobación | Medida recomendada |
|---|-------|---|--------------------|
| Parte 2: Administrativas | | | |
| 7. A los pacientes con tos se los identifica al llegar al establecimiento, se les brinda orientación sobre las normas de comportamiento al toser, se los separa de otros pacientes y se acelera su paso por todas las zonas de espera, incluidas las de consulta, pruebas complementarias y recogida de fármacos. | | Observación y registro de la tos | |
| 8. Todo el material de información y educación se comprueba sistemáticamente para impedir que se emplee un lenguaje estigmatizante o discriminatorio. | | Lenguaje y contenido del material de educación para la salud | |
| 9. La información para los pacientes sobre la tuberculosis se puede conseguir fácilmente y el personal ofrece dicha información. | | Observación y entrevistas a los pacientes | |
| 10. Los suministros para los pacientes que tosen (pañuelos de papel, mascarillas quirúrgicas y paños) se pueden conseguir fácilmente y se utilizan; existen recipientes para la eliminación segura de los desechos médicos. | | Observación y registros de las existencias | |
| 11. Se dispone de un conjunto de intervenciones de prevención y atención de la infección por el VIH y de la tuberculosis asociada a la infección por el VIH para el personal del establecimiento in situ, que incluye: 1) pruebas confidenciales de detección del VIH y profilaxis posterior a la exposición para todo el personal, y 2) tratamiento antirretroviral (TAR), así como tratamiento preventivo con isoniazida para el personal con infección por el VIH. | | Observación, entrevistas, registros de medicina laboral | |
| 12. Existe un mecanismo de seguimiento (como un registro) y una persona responsable de controlar el tiempo que transcurre desde que se realiza el tamizaje de la tuberculosis hasta el diagnóstico y desde el diagnóstico de la tuberculosis hasta el inicio del tratamiento. | | Registros y entrevista | |
| 13. La mediana del tiempo que transcurre entre la detección de signos y síntomas de tuberculosis y el diagnóstico real no es superior a un día. | | Registro de la tos y del laboratorio o historias clínicas de los pacientes | |
| 14. La mediana del tiempo que transcurre entre el diagnóstico real y el inicio del tratamiento no es superior a un día. | | Registro de los casos de tuberculosis o historias clínicas de los pacientes | |
| 15. En las personas con infección por el VIH, la primera prueba diagnóstica de la tuberculosis es alguna de las recomendadas por la OMS, como la prueba Xpert MTB/RIF. | | Registro de laboratorio | |
| 16. Se ofrecen las pruebas de detección del VIH a todas las personas con presunta tuberculosis, y se hace una evaluación del tiempo transcurrido hasta el inicio del TAR en las personas con resultados positivos en las pruebas de detección del VIH. | | Registro de las pruebas de detección del VIH, registro de casos de tuberculosis, registro de la tos | |
| Parte 3: Ambientales | | | |
| 17. El diseño de establecimientos, el flujo de pacientes y el sistema de triaje cumplen con lo que se describe en el plan de control de infecciones o en la política nacional de control de infecciones. | | Plan o política de control de infecciones y observación | |
| 18. La zona de espera está bien ventilada (ventanas y puertas abiertas cuando sea posible), y en todas las zonas frecuentadas por los pacientes se muestran claramente mensajes sobre las normas de higiene al toser. | | Observación | |
| 19. Los pacientes no se aglomeran en los pasillos o las zonas de espera. | | Observación | |
| 20. Las muestras de esputo se toman en una zona bien ventilada, claramente designada y alejada de otras, preferentemente al aire libre. | | Observación | |
| 21. Los casos de tuberculosis diagnosticados que son hospitalizados están aislados o se agrupan según el estado de sensibilidad a los fármacos en habitaciones con ventilación natural adecuada o con presión negativa. | | Observación | |

| Normas (El texto en rojo indica las normas que deben cumplirse para medir los indicadores mundiales y nacionales.) | Sí/No | Medios de comprobación | Medida recomendada |
|--|-------|---|--------------------|
| Parte 4: Equipo de protección personal | | | |
| 22. El personal puede conseguir fácilmente mascarillas de protección respiratoria y las utiliza, particularmente para realizar procedimientos de alto riesgo que generan aerosoles y para dispensar atención a pacientes con tuberculosis diagnosticada o presunta tuberculosis multirresistente o extremadamente resistente, conforme a las directrices nacionales. | | Observación, existencias y registros de existencias | |
| 23. El personal ha recibido capacitación sobre el ajuste y uso adecuado de las mascarillas de protección respiratoria. | | Demostración y observación | |

ANEXO 17

Listas de verificación para la toma de decisiones y la implementación

En las listas de verificación 17.1 a 17.3 se presentan cuestiones importantes para la toma de decisiones y elementos clave que deben considerarse al evaluar problemas del sistema de salud relacionados con la aplicación de las nuevas recomendaciones. Estos principios pueden ser un recurso útil para los gestores de programas contra el VIH, dado que abordan la adopción e implementación de estas directrices.

Lista de verificación 17.1. Información estratégica para la toma de decisiones

1. Incidencia y prevalencia de la infección por el VIH

- ¿En qué grupos de población se registran la incidencia y la prevalencia más altas de la infección por el VIH? Los criterios pertinentes son el sexo, la ubicación (zonas urbanas frente a zonas rurales), la edad, los ingresos, la población general y las embarazadas, y grupos de población clave (como los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, los consumidores de drogas inyectables, los trabajadores sexuales y los reclusos).
- ¿Cuál es la seroprevalencia del VIH en las parejas de los casos recientemente diagnosticados?
¿Cuál es la incidencia de la infección por el VIH en las parejas serodiscordantes?

2. Análisis de programas y respuestas

¿El proceso de toma de decisiones ha tenido en cuenta

- la cobertura actual de las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento conexo desglosada por las variables de estratificación pertinentes?
- la cobertura actual del TAR desglosada por las variables de estratificación pertinentes?
- la cobertura actual de los ARV para la PTMI y el TAR en embarazadas con infección por el VIH?
- la mediana de la cifra de linfocitos CD4 y el estadio de la infección por el VIH en las personas que comienzan el TAR?
- la proporción de personas que han comenzado el TAR, siguen vivas y siguen recibiendo TAR al cabo de 12, 24 y 60 meses?
- la prevalencia de la supresión viral (y el porcentaje de fracaso terapéutico) en personas que reciben TAR al cabo de 12 meses?
- la prevalencia de la farmacoresistencia del VIH en las personas que comienzan el TAR de primera línea y en los que ya están recibiendo tratamiento?

3. Equidad en el acceso

- Basándose en una revisión de datos de las respuestas epidemiológicas y programáticas, ¿las recomendaciones promueven el mayor acceso a los ARV y a otros servicios de las personas con mínimo acceso o las más necesitadas, como los grupos de población clave?

4. Consonancia entre la evidencia y las recomendaciones

- ¿Las recomendaciones son apropiadas para el entorno epidemiológico en el que deben aplicarse?
- ¿Están en consonancia las recomendaciones con la implementación de la visión integral, las metas y los objetivos del programa y la apoyan?
- ¿Las recomendaciones se han basado en evidencia local y nacional?

5. Cuestiones contextuales

- ¿El proceso de toma de decisiones ha tenido en cuenta de qué manera la pobreza, la desigualdad en materia de género, la educación, la estigmatización, la discriminación y el estado de migración afectan a la vulnerabilidad ante la infección por el VIH y al acceso a los servicios?
- ¿Hay leyes y prácticas punitivas, en cualquier nivel, relacionadas con la transmisión del VIH, el trabajo sexual, el consumo de drogas o la homosexualidad?
- ¿Se ha determinado de qué manera se afrontarán tales obstáculos y cómo afectarán las respuestas a la planificación programática?
- ¿Existen obstáculos legales o reglamentarios para que los adolescentes puedan tener acceso independiente a las pruebas de detección del VIH, el asesoramiento, el tratamiento y la atención de la infección por el VIH?

Lista de verificación 17.2. Proceso de toma de decisiones

1. ¿El proceso sigue los principios para una toma de decisiones sólida y apropiada?

- Publicidad.** ¿El proceso es transparente y abierto? ¿La evidencia y los fundamentos de las decisiones se han hecho públicos?
- Relevancia.** ¿Los interesados directos afectados por estas decisiones están de acuerdo en que los fundamentos se basan en razones, principios y evidencia pertinentes?
- Posibilidad de revisión y apelación.** ¿Pueden revisarse o apelarse las decisiones si surgen nuevos argumentos y evidencia?
- Cumplimiento.** ¿Todos los interesados directos son conscientes de los medios existentes para garantizar que se reúnen las condiciones de publicidad, pertinencia y posibilidad de revisión?

2. ¿Se ha incluido a representantes de todos los interesados directos pertinentes?

- Expertos y gestores de programas, incluidos expertos y representantes de programas de salud sexual y reproductiva, salud maternoinfantil, control de la tuberculosis, control de la infección por el VIH (TAR, pruebas de detección del VIH y asesoramiento conexo y PTMI), drogodependencia y reducción de daños
- Prestadores de atención de salud, incluidos médicos, enfermeras y asesores de consultorios para adultos y niños con infección por el VIH, programas de salud penitenciaria, salud maternoinfantil, consultorios antituberculosos y servicios de reducción de daños y atención a las drogodependencias del sector público y el privado

- Sociedad civil, incluidas las personas con infección por el VIH, grupos de mujeres y de jóvenes, líderes religiosos, personas con discapacidades y representantes de los grupos de población clave, como los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, las personas transgénero, los trabajadores sexuales y los consumidores de drogas inyectables
- Especialistas técnicos, incluidos expertos en áreas técnicas específicas, como los servicios de laboratorio, farmacia, farmacorresistencia, abordaje de la toxicidad, cadena de suministro y salud comunitaria
- Asociados gubernamentales, incluidos representantes de otros ministerios pertinentes (como los de finanzas y planificación) y autoridades descentralizadas (como las provinciales), organismos internacionales, grupos religiosos, otras organizaciones no gubernamentales y comunitarias locales, así como prestadores de servicios del sector privado
- Expertos en finanzas y presupuestos, como funcionarios responsables de los presupuestos de programas y expertos en economía de la salud
- Instituciones académicas, incluidos expertos en investigación operativa, en investigación en materia de aplicación, así como expertos en capacitación y en supervisión
- Asociaciones profesionales de diferentes equipos de trabajadores de salud, como médicos, enfermeras y agentes sanitarios de la comunidad

3. ¿Todos los interesados directos pueden participar eficazmente, ser escuchados e influir en la toma de decisiones?

- ¿Existe información accesible a todos los interesados directos clave, por escrito y redactada con un lenguaje comprensible? ¿Se organiza el proceso para garantizar la participación significativa de todos los interesados directos pertinentes? ¿Se han detectado y afrontado los posibles obstáculos sociales, culturales y legales que impiden la participación significativa de los interesados directos históricamente marginados?

4. Transparencia con respecto a los motivos de las decisiones

- ¿Los criterios de la toma de decisiones son transparentes y se indican explícitamente los fundamentos en relación con:
 - la evidencia científica, incluida la efectividad y el riesgo?
 - los costos de oportunidad de las intervenciones, incluida la costo-efectividad?
 - el impacto en la equidad (distribución de los beneficios y las cargas para la salud en diferentes grupos)?

Lista de verificación 17.3. Lista de verificación para la ejecución: temas clave del sistema de salud

1. Comunicación, liderazgo y promoción de la causa

- ¿Se ha determinado quién será responsable de actualizar los materiales actualmente existentes, incluidas las directrices de prestación de servicios, los protocolos, los procedimientos estandarizados de trabajo clínicos y de laboratorio, las herramientas de seguimiento y evaluación, los mecanismos o sistemas de seguimiento de los pacientes, los manuales de referencia, los materiales de capacitación del personal de salud, las guías de uso, las listas de

verificación para la supervisión y los materiales para la información, educación y comunicación con el público?

- ¿Se ha decidido cómo se comunicarán las nuevas recomendaciones a: 1) los gestores de programas locales, incluidas las instituciones públicas, sin fines de lucro y privadas; 2) el personal de salud; y 3) otros interesados directos pertinentes, como las personas con infección por el VIH?
- ¿Se ha acordado quién asumirá la responsabilidad general de la promoción de la causa con interesados directos como los líderes políticos, el personal de atención de salud y los medios de difusión?

2. Dotación de personal y recursos humanos

- ¿Se ha determinado cuántos trabajadores adicionales son necesarios para poner en práctica las nuevas recomendaciones? ¿Qué equipos de personal de atención de salud (médicos, funcionarios de salud, enfermeras, parteras, agentes sanitarios de la comunidad y auxiliares de laboratorio) son necesarios y cómo pueden ser reclutados?
- ¿Pueden usarse la delegación de funciones y las tareas compartidas para optimizar los recursos humanos disponibles y ampliar la prestación de servicios?

3. Fármacos y suministros

- ¿Se necesita algún medicamento nuevo (como ARV) para poner en práctica las nuevas recomendaciones? ¿En qué cantidad?
- ¿Se ha determinado qué sistemas son precisos para prever las necesidades y obtener medicamentos y otros productos básicos a los mejores precios posibles?
- ¿Se ha elaborado un plan de transición para eliminar gradualmente los medicamentos antiguos (como d4T y ddl) e introducir nuevos medicamentos?
- ¿Es preciso fortalecer los sistemas de gestión de suministros —especialmente en el nivel periférico— para gestionar una mayor demanda?
- ¿Existe un proceso regulatorio implantado para aprobar y registrar oportunamente los nuevos medicamentos y medios de diagnóstico?
- ¿Se han implantado sistemas de control de la calidad y garantía externa de la calidad de los laboratorios y son plenamente funcionales?
- ¿Permiten las leyes nacionales la compra e importación de todos los productos básicos necesarios? ¿Existen problemas de patentes, y las medidas de flexibilidad previstas en el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) se pueden aprovechar para promover el acceso?

4. Organización del sistema

- ¿Existen sistemas de vinculación y derivación adecuados?
- ¿Deben descentralizarse o integrarse los servicios para brindar apoyo a la aplicación de la política? ¿Se ha elaborado la política en consulta con los gestores de otros programas pertinentes (como los servicios de control de la tuberculosis, salud maternoinfantil y atención de las drogodependencias)?

5. Infraestructuras

- ¿Se han identificado las infraestructuras físicas (como almacenes, salas de reuniones, espacio de consulta, laboratorios, farmacias, zonas de administración y equipos) y de transporte (como vehículos) necesarias para apoyar la ejecución? ¿Están disponibles en alguna parte del sistema de salud o se requieren inversiones adicionales del programa de ARV?
- ¿Se necesitan infraestructuras de comunicación adicionales, por ejemplo, entre los establecimientos de salud, el personal de salud, los laboratorios y los pacientes?

6. Costos

- € ¿Se ha calculado la inversión total anual necesaria para poner en práctica las nuevas recomendaciones, incluidos los servicios auxiliares y de otro tipo? ¿Se han determinado los costos unitarios de los siguientes componentes de los programas?
 - TAR;
 - PTMI (para las mujeres durante el embarazo y la lactancia materna);
 - pruebas de detección del VIH y asesoramiento conexas;
 - atención general de la infección por el VIH;
 - seguimiento clínico;
 - tutoría, garantía de la calidad y seguimiento; y
 - servicios en el nivel de la comunidad.

7. Financiamiento

- ¿Se han determinado las fuentes de fondos, como el presupuesto del gobierno, la seguridad social o los seguros médicos, el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del SIDA, el Mecanismo Internacional de Compra de Medicamentos (UNITAID) y fundaciones privadas? (Es importante considerar que el gasto directo puede limitar el acceso a las intervenciones y su aceptación).
- ¿Se necesitan nuevas estrategias para recaudar fondos a fin de satisfacer las necesidades de inversión calculadas?
- ¿Se puede lograr una posible reducción de costos mediante economías de escala o sinergias con otros programas e intervenciones?

8. Seguimiento y evaluación

- ¿El plan de seguimiento y evaluación establece claramente los indicadores en el nivel de los establecimientos y los programas que se necesitan para vigilar adecuadamente la cobertura de las intervenciones y el impacto de las nuevas recomendaciones? ¿Se han determinado las necesidades en materia de recursos humanos, equipo e infraestructura?
- ¿Los sistemas de seguimiento y evaluación son interoperables (entre el nivel local y el central y entre diversos donantes) para evitar la duplicación y garantizar la coherencia?
- ¿Se han establecido e implantado los sistemas de control de la calidad, garantía de la calidad y mejora de la calidad necesarios para optimizar prestación de servicios?

9. Plan de ejecución

- ¿El plan contiene metas u objetivos sujetos a una cronología determinada? ¿Contiene resultados específicos?
- ¿El plan establece claramente las funciones y responsabilidades de los diversos interesados directos (como el gobierno en el nivel central, provincial y local, las organizaciones no gubernamentales, los asociados técnicos, las comunidades y las personas con infección por el VIH o afectadas por el virus) que intervienen en el proceso de despliegue?

ANEXO 18

Modelos y estudios de casos de países relativos a la aplicación progresiva de las políticas

18.1 Modelos para la determinación de los costos y la planificación

En principio, la modelización de la asignación óptima del presupuesto disponible puede fundamentar directamente la determinación de las prioridades en cuanto a las intervenciones y los recursos con el fin de potenciar al máximo los beneficios para la salud de la población. Tal modelización exige un conocimiento exhaustivo de los costos y beneficios de todas las opciones viables en todas las áreas de política. Estos análisis tienden a depender del presupuesto disponible, que se conoce y se fija. En realidad, la prestación de servicios relacionados con la infección por el VIH se basa a menudo en diferentes presupuestos y puede haber cierto grado de transferibilidad entre la atención de salud general y el financiamiento de la atención de la infección por el VIH.

Una alternativa a la modelización de la asignación presupuestaria completa es un enfoque más parcial que aborde las opciones de políticas una por una. El análisis incremental de la costo-efectividad compara los costos y los beneficios para la salud de conjuntos de alternativas mutuamente excluyentes (como la manera de hacer el seguimiento de las personas que reciben TAR). El análisis de la costo-efectividad pretende hacer una comparación entre las intervenciones del costo asociado a la generación de beneficios adicionales para la salud. Para determinar si tales intervenciones pueden considerarse rentables, es preciso comparar con algún valor de referencia. Ese valor de referencia no se conoce plenamente, pero se considera que no debe ser superior a la mitad del PIB per capita del país.

Los modelos indican que el cambio hacia el inicio rápido del TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4 es costo-efectivo en una amplia gama de entornos. En general, los modelos suponen que la retención en la atención de las personas que cumplen los criterios para iniciar el TAR con cifras elevadas de linfocitos CD4 será similar a la de las personas que ya están recibiendo TAR. Las implicaciones presupuestarias variarán ampliamente según el contexto epidémico, pero el impacto del tratamiento de todas las personas con infección por el VIH podría ser importante para el presupuesto de muchos países. Es posible que la reducción del número de nuevas infecciones por el VIH y de personas fallecidas por causas relacionadas con el sida no logre un cambio significativo, ya que son relativamente pocas las personas que actualmente acuden para recibir atención y no cumplen los criterios de la OMS del 2013 para recibir TAR. Dado el aumento de los costos de la ampliación de los criterios de para recibir TAR, es importante examinar la posibilidad de reducir costos, por ejemplo, disminuyendo la frecuencia de las consultas clínicas, lo cual puede basarse en el seguimiento de la carga viral. Se espera que el seguimiento de la carga viral, si se usa para permitir una atención diferenciada de la infección por el VIH, sea costo-efectiva incluso en los entornos con recursos más limitados. A continuación se presentan cuatro ejemplos de países que utilizan la modelización de los costos y de la costo-efectividad para ayudar a definir las prioridades en materia de salud relacionadas con el VIH.

18.2 Estudios de casos

18.2.1 Definición de prioridades para mejorar la atención de la infección por el VIH en Kenya occidental

El programa Academic Model Providing Access to Healthcare (AMPATH), aplicado en Kenya occidental, ha recopilado datos sobre las vías de acceso a la atención, las pérdidas a lo largo del proceso continuo de atención y los resultados clínicos. Basándose en estos datos, se elaboró un

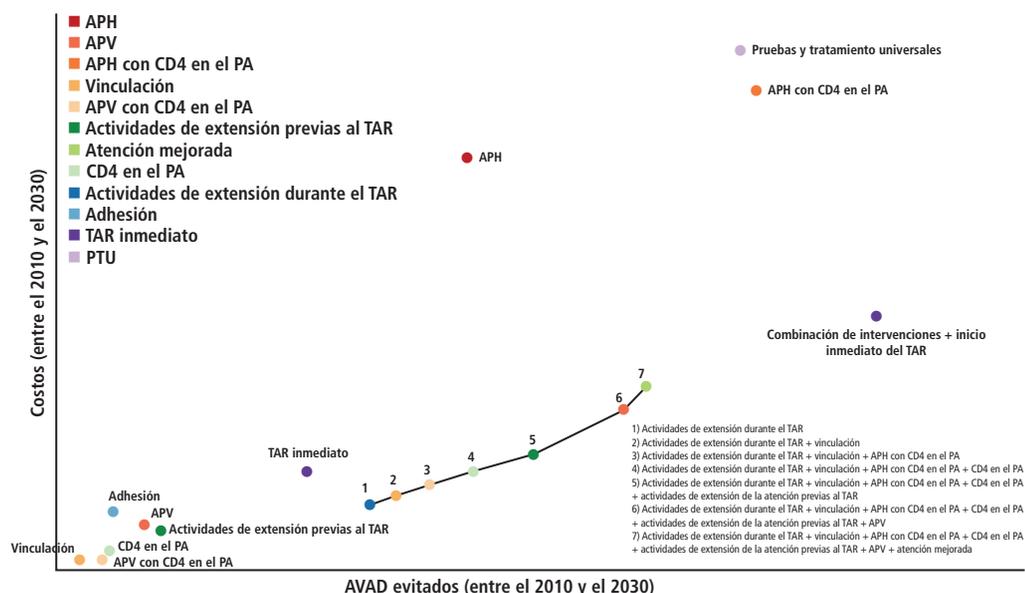
modelo matemático (1) para examinar el costo y el impacto de un conjunto de intervenciones que actúan en diferentes etapas de la atención de la infección por el VIH, como las mejoras del diagnóstico, la vinculación a la atención, la retención y la adhesión al TAR y la idoneidad inmediata para recibir TAR y el enfoque de tratamiento universal. El impacto en la salud se cuantificó en años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) evitados en el período 2010-2030, incorporando la morbilidad reducida por la infección por el VIH y la disminución del número de nuevas infecciones por el VIH.

El análisis encontró que no cabía esperar que ninguna intervención individual en el proceso continuo de atención evitara más de 10% de AVAD (figura 1). Esta repercusión moderada se debe a que, en lo que respecta a cualquier intervención individual, otros puntos débiles del proceso continuo de atención pueden ser un factor de confusión. El fortalecimiento de la retención de las personas que reciben TAR y la eliminación del proceso continuo de atención de la etapa previa al TAR —mediante el inicio del TAR en todas las personas con infección por el VIH tan pronto como son diagnosticadas— da lugar a un impacto mayor que el de cualquier otra intervención individual.

Sin embargo, se calculó que una combinación de intervenciones (incluida la mejora de las pruebas de detección del VIH y la vinculación junto con estrategias de extensión antes del TAR y durante el TAR) daría lugar a un impacto mucho mayor y es probable (basándose en estimaciones provisionales del costo) que sea costo-efectivo en lo que respecta a los AVAD evitados. Se calculó que la combinación de las intervenciones de atención de la infección por el VIH daba lugar a un nivel de beneficios para la salud similar al de la realización de pruebas de detección y el tratamiento universales en este plazo, pero a un costo sustancialmente menor. El cambio hacia una política de inicio inmediato del TAR, además de una combinación de intervenciones en el proceso continuo de atención, se asociaría a beneficios para la salud aún mayores.

Estos resultados muestran que pasar a una estrategia de realización de pruebas de detección y tratamiento universales con un proceso continuo de atención en el que se pierden algunas personas no potenciaría al máximo los beneficios para la salud en un entorno con recursos limitados, mientras que una combinación de intervenciones que fortalezcan el proceso continuo de atención junto con el paso hacia el inicio inmediato del TAR podría dar lugar a beneficios para la salud importantes y costo-efectivos.

Figura 18.1. Mejoramiento gradual de la frontera de la costo-efectividad con la adición secuencial de intervenciones, según los datos del programa AMPATH, cohorte de Kenya (2015)



AVAD evitados y costo asistencial adicional de intervenciones individuales entre el 2010 y el 2030. La estimación del costo se hace calculando el costo adicional de la atención en relación con valor inicial entre el 2010 y el 2030; la estimación del impacto se hace calculando el número de AVAD evitados en relación con el valor inicial en el mismo período. Los puntos unidos entre sí indican combinaciones de intervenciones (se indican la figura); en caso contrario, las intervenciones se aplicaron individualmente. Las intervenciones son: el asesoramiento y la realización de pruebas en el hogar (APH) al 90% de la población cada 4 años, con mayor probabilidad de que las personas se vinculen a la atención si son diagnosticadas previamente; el asesoramiento y las pruebas voluntarias (APV) mejorados, que aumentan en un 25% la tasa de realización de pruebas mediante el asesoramiento y las pruebas voluntarias; el asesoramiento y las pruebas en el hogar con cuantificación de los linfocitos CD4 en el punto de atención (APV con CD4 en el PA), que es lo mismo que el asesoramiento y las pruebas en el hogar pero con el agregado de la cuantificación de los linfocitos CD4 en el punto de atención, lo que aumenta en un 50% la tasa de vinculación a la atención; la intervención de vinculación reduce el riesgo de falta de vinculación a la atención; el asesoramiento y las pruebas voluntarias con cuantificación de los linfocitos CD4 en el punto de atención que permiten cuantificar los linfocitos CD4 en el punto de atención en todas las personas que se hacen las pruebas a través del asesoramiento y las pruebas voluntarias, lo que aumenta la probabilidad de que se vinculen a la atención; las actividades de extensión de la atención previas al TAR recuperan 20% de las personas con las que se perdió el contacto durante el proceso de atención cada año; la atención mejorada reduce en un 50% el riesgo de pérdida de contacto durante la atención previa al TAR; el asesoramiento y las pruebas voluntarias con cuantificación de los linfocitos CD4 en el punto de atención permiten cuantificar los linfocitos CD4 en el punto de atención en todas las personas que reciben atención previa al TAR; las actividades de extensión de la atención bajo TAR recuperan 40% de las personas con las que se perdió el contacto durante la atención para brindar TAR cada año; la adhesión reduce en un 50% el riesgo de falta de adhesión al TAR y de no lograr la supresión de la carga viral; el TAR inmediato elimina la atención previa al TAR, proporcionando tratamiento inmediato a todas las personas que entran en el proceso asistencial; y las pruebas y el tratamiento universales (PTU) combinan el TAR inmediato con el asesoramiento y las pruebas en el hogar.

18.2.2 Determinación de la función de la profilaxis previa a la exposición en una respuesta integral frente al VIH en Kenya

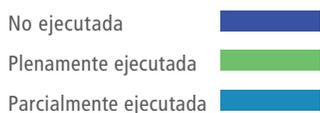
Un programa integral de prevención de la infección por el VIH usa una combinación de intervenciones más apropiada para la población y el entorno. La profilaxis previa a la exposición (PrEP) ofrece un medio sumamente eficaz de proteger a quienes más necesitan la prevención de la infección por el VIH. Sin embargo, su costo y otras limitaciones exigen que se tomen decisiones acerca de las circunstancias en las cuales la PrEP debe formar parte de los servicios que se ofrecen de prevención de la infección por el VIH. Los recursos para la prevención y el tratamiento de la infección por el VIH deben asignarse a posibles intervenciones —como la comunicación para propiciar cambios conductuales, la circuncisión masculina y las pruebas de detección del VIH, entre muchas otras— de tal manera que los recursos disponibles generen los mayores beneficios posibles para la salud e influyan en la epidemia. De esta forma, la decisión de incluir la PrEP en los servicios ofrecidos no solo depende de las características de la PrEP sino también de los perfiles de transmisión en la población, del costo y la efectividad de otras posibles intervenciones, y del presupuesto disponible. Hay una importante heterogeneidad en el riesgo de infección, por lo que se espera que los “conjuntos de medidas de prevención óptimos” sean específicos de cada grupo de población clave, ubicación geográfica y grupo etario.

La modelización matemática permite reunir información sobre la epidemia y sobre la efectividad y el costo de las intervenciones. Estos modelos muestran que es probable que la PrEP se incluya en

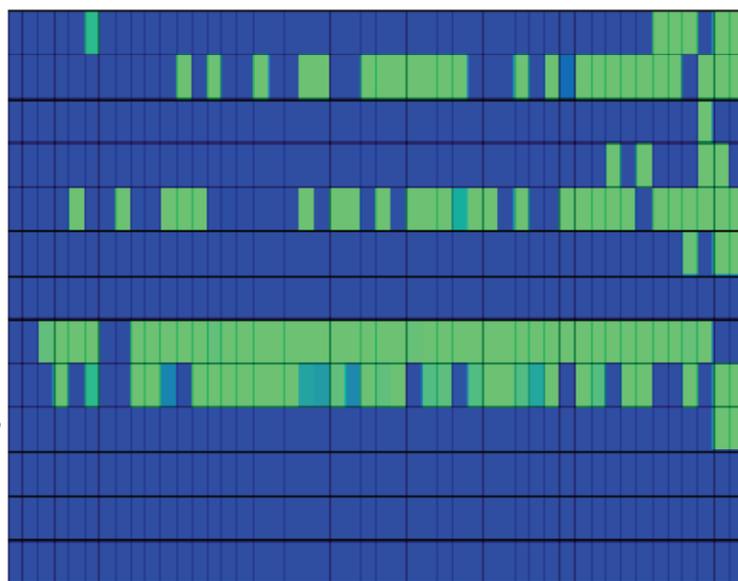
los conjuntos de prevención combinada óptimos para los grupos poblacionales con incidencia alta, junto con otras opciones de intervención, y cuando el presupuesto disponible para las intervenciones de prevención es grande. En otras situaciones, es más probable lograr una mayor repercusión si los recursos disponibles se dedican a intervenciones de prevención distintas de la PrEP.

Por ejemplo, usando un modelo subnacional de Kenya (2) (figura 18.2), se observa que las características de una estrategia de prevención combinada potenciarían al máximo el impacto en la reducción de la epidemia de infección por el VIH durante 15 años con un presupuesto para la prevención de 600 millones de USD. Cada columna representa un condado o una ciudad importante de Kenya diferente, ordenados por orden creciente de prevalencia (de izquierda a derecha). Cada fila representa una diferente modalidad de intervención por grupo de población (trabajadoras sexuales, mujeres de bajo riesgo, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y hombres heterosexuales). La clave de color indica si las intervenciones no se han ejecutado, se han ejecutado en parte o se han ejecutado plenamente. En comparación con otras intervenciones, la PrEP se usa en solo unas pocas ubicaciones de prevalencia más elevada y está incluida solo para los grupos poblacionales que presentan el mayor riesgo de infección (trabajadoras sexuales) en las ubicaciones de prevalencia más alta. También se proporcionarían a estos grupos poblacionales pruebas de detección del VIH y acceso al TAR temprano y al asesoramiento para el cambio de comportamiento (y la promoción del uso de preservativos).

Figura 18.2. Intervenciones usadas en ubicaciones subnacionales en Kenya como parte de una intervención de prevención combinada prospectiva. Las ubicaciones se presentan por orden ascendente de prevalencia



Prevención combinada optimizada en Kenya



Ubicación (condado o ciudad) por orden ascendente de prevalencia de la infección por el VIH

La PrEP será un agregado valioso para el conjunto de herramientas de prevención disponibles, pero su uso debe considerarse en un marco más amplio de prevención combinada que incorpore información sobre la epidemia y otras intervenciones disponibles, así como información sobre el presupuesto con el que se cuenta. Esto indica que solo se espera que la PrEP sea costo-efectiva en algunas ubicaciones de prevalencia alta en los grupos poblacionales de riesgo más elevado. Sin embargo, habrá muchas otras consideraciones además de estas, como el imperativo ético de proteger a las personas con otras opciones de prevención limitadas. Los modelos matemáticos son herramientas útiles que permiten comprender este marco y se están utilizando ampliamente para abordar estas cuestiones, y las normas generales que surgen de las investigaciones existentes proporcionan una guía útil cuando todavía no se han aplicado estos modelos.

18.2.3 El paso hacia la atención diferenciada basada en la carga viral en Zimbabwe

En muchos países, los recursos son insuficientes para ejecutar de inmediato todas las intervenciones recomendadas sin no hay una reducción de costos asociada.

Una manera importante de ahorrar recursos y disminuir los costos es brindar una atención diferenciada basada en la carga viral. Este enfoque implica reducir la frecuencia con que las personas acuden a los consultorios para su evaluación —haciendo que las consultas sean semestrales o anuales si en el último año han tenido una carga viral <1000 copias/ml—, en comparación con las evaluaciones clínicas existentes, que son más frecuentes. Actualmente, la manera más viable de tomar muestras para determinar la carga viral en la mayoría de los entornos consiste en utilizar gotas de sangre seca, que pueden enviarse para realizar pruebas de laboratorio usando las redes existentes para el diagnóstico temprano de la infección por el VIH en el lactante.

En los análisis de modelización (3, 4) se observa que la atención diferenciada basada en la carga viral, determinada en gotas de sangre seca de ser necesario, es el enfoque más costo-efectivo para hacer el seguimiento de las personas que reciben TAR, siempre que pueda ahorrarse lo suficiente gracias a la reducción de la frecuencia de las evaluaciones clínicas. Por otro lado, en comparación con la situación actual en muchos países —seguimiento semestral de la cifra de linfocitos CD4 con una tasa baja de sustitución por TAR de segunda línea cuando se satisfacen los criterios de fracaso terapéutico—, la atención diferenciada basada en la carga viral, si se acompaña de una mayor tasa de sustitución por el TAR de segunda línea, daría lugar tanto a una mejora sustancial de la salud de las personas (AVAD ganados) como a una reducción de los costos.¹

El programa contra el VIH en Zimbabwe está poniendo en marcha una política de atención diferenciada basada en la carga viral, en virtud de la cual se realiza anualmente una evaluación clínica a las personas con infección por el VIH, una situación clínica estable y una carga viral <1000 copias/ml, que trimestralmente recogen sus medicamentos en la farmacia en las consultas de reposición de medicamentos (5). El ahorro resultante de la atención diferenciada se asignará a otras prioridades en la mejora del proceso continuo de atención de la infección por el VIH.

¹ Se calcula que, en comparación con el seguimiento semestral de la cifra de linfocitos CD4 con una baja tasa de cambio de tratamiento en quienes satisfacen los criterios actuales de la OMS respecto al fracaso terapéutico basado en la cifra de linfocitos CD4 (0,05 por 3 meses), que reproduce aproximadamente la norma existente en Zimbabwe y otros países africanos, la atención diferenciada en función de la carga viral con tasas mayores de cambio de tratamiento (0,5 por 3 meses) supondrá un ahorro de 580 000 AVAD y dará lugar a una reducción de los costos de 140 millones de USD en un período de 20 años en Zimbabwe.

18.2.4 Establecimiento de las prioridades de los programas en Indonesia usando el paquete informático “Optima”

“Optima” es un paquete informático de modelización matemática que puede usarse para sintetizar información sobre la epidemia de infección por el VIH, la efectividad y el costo de posibles intervenciones para reducir el número de personas que mueren por causas relacionadas con el sida y el número de nuevas infecciones por el VIH (6). Se usó el modelo “Optima” con el fin de evaluar el mejor uso de los recursos destinados al control del VIH para reducir el número de nuevas infecciones en Indonesia con respecto a los elementos de las directrices de la OMS del 2015 y componentes programáticos aparte de lo indicado en esas directrices.

Indonesia tiene una de las mayores epidemias de infección por el VIH en Asia, que sigue en aumento actualmente, y se debe a la transmisión en los grupos de población clave como los consumidores de drogas inyectables, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y las trabajadoras sexuales en la mayoría de los lugares y es generalizada en Papua Nueva Guinea. La cobertura del TAR es actualmente baja (<10% de todas las personas con infección por el VIH reciben TAR).

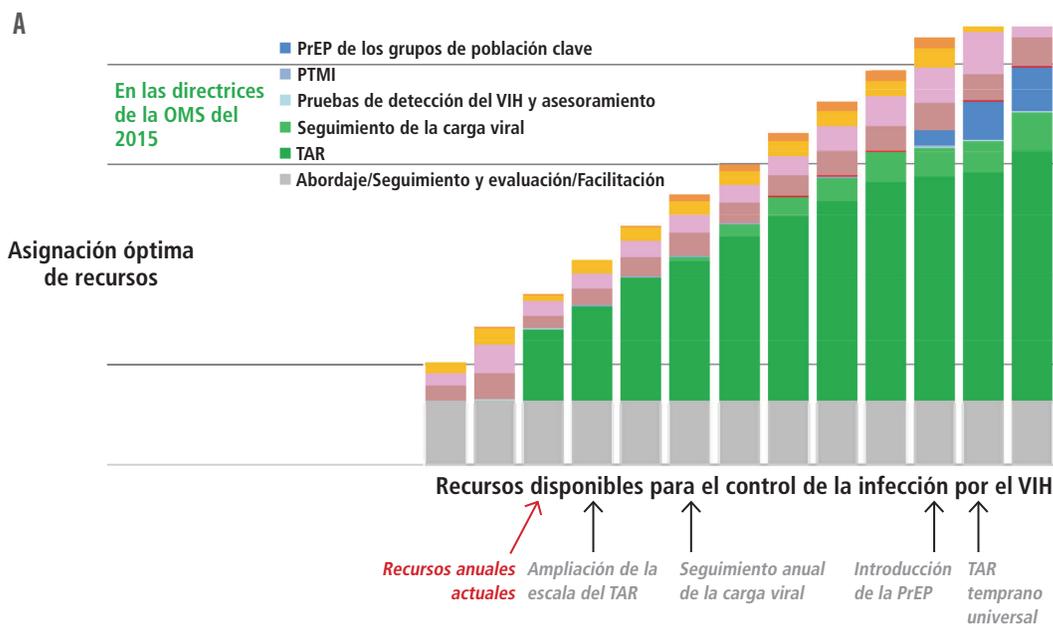
Aunque muchas intervenciones pueden considerarse costo-efectivas por sí solas, quizá no haya recursos disponibles para financiarlas todas a escala. La figura indica, para diferentes niveles de presupuesto disponible, cómo se compartiría el presupuesto en condiciones óptimas entre las intervenciones disponibles y el número de nuevas infecciones que cabría esperar en el 2030. Con un presupuesto mayor, podrían incluirse programas adicionales:

- En primer lugar, la prevención primaria en los grupos de población clave es esencial para reducir al mínimo la incidencia, y se incluye aun cuando el presupuesto sea muy bajo.
- La ampliación de la escala del TAR es la siguiente prioridad, y debe dominar las asignaciones de recursos.
 - Se debe dar prioridad a las personas con infección por el VIH que acuden tarde en el curso de la enfermedad ($CD4 < 350$) o con una infección avanzada por el VIH ($CD4 < 200$). El seguimiento se realizaría determinando la cifra de linfocitos $CD4$.
 - La siguiente prioridad en la ampliación de la escala del TAR consiste en dirigirse a los grupos de población clave: hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, consumidores de drogas inyectables y trabajadores sexuales.
 - Después se promoverá el seguimiento anual sistemático de la carga viral.
 - Y finalmente se aumenta el criterio de idoneidad para el tratamiento ($CD4 < 500$).
- Cuando esto se logra, se puede incluir la ampliación adicional de la escala de la comunicación para propiciar cambios conductuales y la prevención en grupos poblacionales que no sean clave.
- Cuando los niveles de cobertura del TAR comienzan a saturarse en las personas actualmente diagnosticadas, entonces:
 - Se comienza la PrEP en los grupos de población clave.
 - Al mismo tiempo, se inician los servicios de ampliación de la escala para llegar y diagnosticar a las personas que no habían sido diagnosticadas y para vincular a más personas a la atención para la administración de TAR.
- Luego se promueve el tratamiento temprano universal.
- Si hay gran disponibilidad de recursos, se inicia el seguimiento bianual de la carga viral con carácter sistemático.

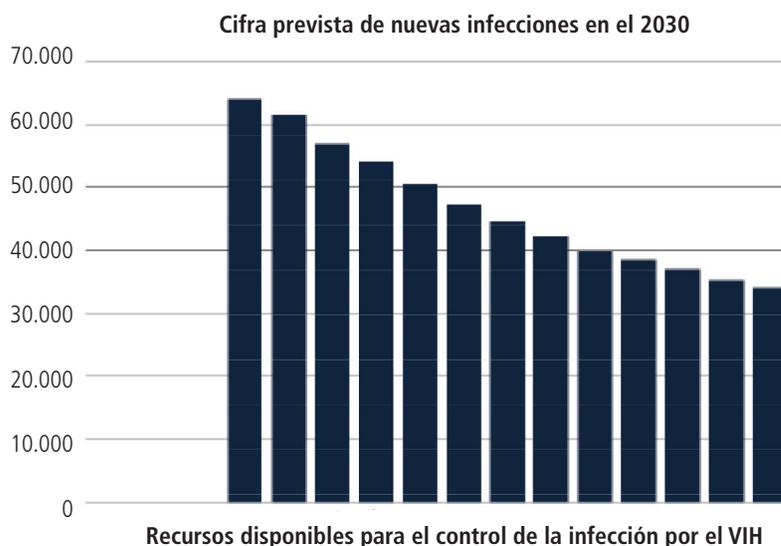
Si el objetivo de la respuesta a la infección por el VIH es reducir al mínimo la pérdida de años de vida saludable por el VIH (teniendo en cuenta, por tanto, las nuevas infecciones, las muertes y la pérdida de salud) en lugar de las nuevas infecciones en general, entonces cambiaría el orden de asignación de prioridades de los programas: en este caso, el TAR tendría inmediatamente la máxima importancia, en el mismo orden de los criterios de idoneidad para el tratamiento, y no se comenzaría a financiar los programas de prevención en los grupos de población clave hasta que los recursos disponibles fueran aproximadamente un 120-140% del presupuesto anual actual.

En general, los resultados indican que el impacto en la epidemia puede ser mayor cuando hay más recursos disponibles. El impacto extra de cualquier aumento mínimo de los recursos es menor cuando el presupuesto general es mayor, dado que: a) con mayores recursos, los grupos poblacionales destinatarios aumentan para incluir a personas con menor riesgo y, en consecuencia, el impacto es menor; y b) a medida que el nivel de cobertura aumenta, se hace cada vez más difícil llegar a todos los grupos poblacionales destinatarios. En este marco de asignación óptima de los recursos, la ampliación de la escala del TAR temprano a todas las personas solo debe hacerse si hay recursos disponibles después de haber ampliado la escala de la intervención de prevención principal en los grupos de población clave, el TAR para quienes presentan una cifra baja de linfocitos CD4 cuando acuden en busca de atención y el TAR temprano para los grupos de población clave. De manera análoga, la introducción de la PrEP estaría incluida en el marco según permitan los recursos, después de ampliar la escala del TAR.

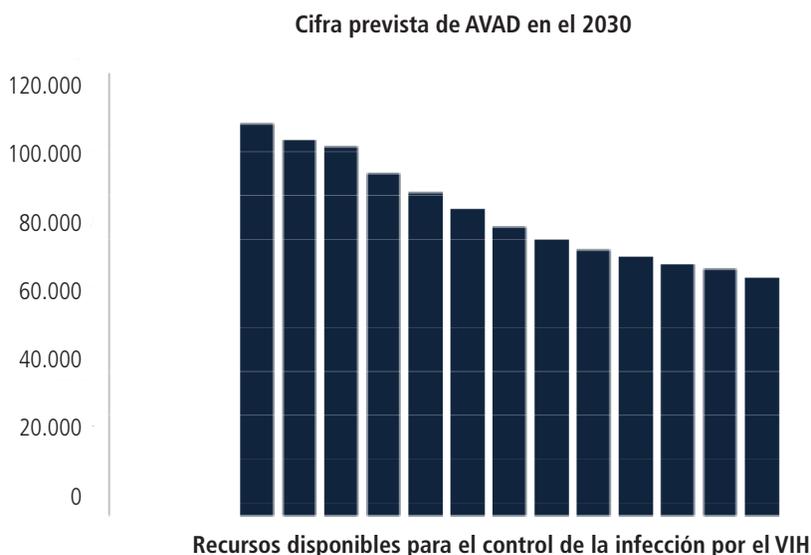
Figura 18.3. Ampliación de la escala de las intervenciones que tienen impacto usando el modelo “Optima”



B



C



Leyendas de las figuras: A) Asignación óptima matemáticamente calculada de los recursos para reducir al mínimo la incidencia en el 2030 frente a los recursos disponibles para el control de la infección por el VIH: Los recursos anuales actuales en Indonesia corresponden a 100 millones USD por año; cada barra corresponde a un incremento de 20% en los recursos disponibles para el control de la infección por el VIH. B) Estimación de la cifra de nuevas infecciones en el 2030, correspondiente a asignaciones presupuestarias como en A), frente a los recursos disponibles para el control de la infección por el VIH. C) Estimación de la cifra de AVAD en el 2030, correspondiente a asignaciones presupuestarias como en A), frente a los recursos disponibles para el control de la infección por el VIH.

En estos gráficos, se usó el modelo "Óptima" para evaluar las asignaciones presupuestarias óptimas en el período 2015-2020 a fin de reducir al mínimo las nuevas infecciones para el 2030. Se empleó un descuento de 3% tanto para los costos como para los resultados.

Referencias

1. HIV modelling consortium. Technical consultation on methods for generating sub-national estimates of HIV epidemiology to support country programme planning and evaluation. Kenya, 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/publications/Nairobi_24-25_Meeting%20Report_04.06.14.pdf, consultado el 16 de febrero del 2016).
2. Anderson SJ, Cherutich P, Kilonzo N, Cermin I, Fecht D, Kimanga D et al. Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study. *Lancet*. 2014; 384: 249-256.
3. Revill P, Hallett T, Phillips A and the HIV Modelling Consortium in collaboration with the working group on modelling of ART monitoring strategies in Sub-Saharan Africa. The costs and benefits of alternative approaches to monitoring patients on antiretroviral therapy: modelling and economic analysis, A HIV Modelling Consortium report for the World Health Organization HIV Treatment Guidelines Development Committee, 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/uploads/documents/meeting-reports/HIV%20MC%20WSII%20GRC%20Report_2015.pdf, consultado el 16 de febrero del 2016).
4. Working Group on Modelling of ART Monitoring Strategies in Sub-Saharan Africa, Phillips A, Shroufi A, Vojnov L, Cohn J, Roberts T, Ellman T et al. Sustainable HIV treatment in Africa through viral load—informed differentiated care. *Nature*. 2015; 528(7580):S68-76.
5. National AIDS Council, Zimbabwe. Operational and Service Delivery Manual for the Prevention, Care and Treatment of HIV in Zimbabwe, 2015. (<http://www.nac.org.zw/program-areas/treatment-care-support>, consultado el 16 de febrero del 2016).
6. Kerr C, Stuart RM, Gray RT, Shattock AJ, Fraser-Hunt N, Benedikt C et al. Optima: a model for HIV epidemic analysis, program prioritization, and resource optimization. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 69(3):365-376.

For more information, contact:

World Health Organization
Department of HIV/AIDS
20, avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland

E-mail: hiv-aids@who.int

<http://www.who.int/hiv>

