



Organización
Mundial de la Salud

DIRECTRICES



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

JUNIO DE 2013



**Organización
Mundial de la Salud**

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

JUNIO DE 2013

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

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, junio de 2013.

1. Infecciones por VIH – quimioterapia. 2. Infecciones por VIH – prevención y control. 3. Antirretrovirales – uso terapéutico. 4. Guía. I. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 350572 5

(Clasificación NLM: WC 503.2)

© **Organización Mundial de la Salud, 2014**

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS— ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales —deben dirigirse a Ediciones de la OMS a través del sitio web de la OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, 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 Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud 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 Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Diseño y maquetación: ACW, Londres

Reimpreso en noviembre de 2013, con algunas modificaciones

ÍNDICE

Abreviaciones y acrónimos	11
Definición de términos esenciales	13
Agradecimientos	17
Prólogo	23
Sinopsis	25
Resumen de las nuevas recomendaciones	27
1. Introducción	37
1.1 Antecedentes y contexto	38
1.2 Fundamentos de las directrices unificadas	39
1.3 Objetivos	39
1.4 Público destinatario	39
1.5 Alcance y componentes	40
1.5.1 Capítulos introductorios	40
1.5.2 Orientaciones clínicas	40
1.5.3 Orientaciones operacionales y relacionadas con la prestación de servicios	40
1.5.4 Orientaciones para los gestores de programas	41
1.5.5 Monitorización y evaluación	41
2. Principios rectores	43
2.1 Contribución a los objetivos sanitarios mundiales	44
2.2 Enfoque de salud pública	44
2.3 Fortalecimiento de los sistemas de salud a través de la innovación y el aprendizaje	44
2.4 Aumento de la eficacia y eficiencia de los programas	45
2.5 Promoción de los derechos humanos y la equidad sanitaria	45
2.6 Aplicación en función del contexto local	45
3. Métodos y proceso de elaboración de las directrices	47
3.1 Perspectiva general	48
3.2 Fuentes de información	48
3.3 Participación externa	49
3.3.1 Grupos de elaboración de las directrices y proceso de revisión inter pares	49
3.3.2 Conflictos de intereses	49
3.4 Proceso de formulación de las recomendaciones	50

3.5	Otros métodos	53
3.6	Difusión	53
4.	Organización de las directrices	55
	El proceso asistencial	56
4.1	Estructura de presentación de las nuevas recomendaciones	58
4.2	Estructura de presentación de las recomendaciones extraídas de directrices ya existentes	58
4.3	Cómo utilizar las directrices en relación con grupos de población específicos	59
4.3.1	Embarazadas y mujeres lactantes 	59
4.3.2	Adolescentes 	61
4.3.3	Niños 	63
4.3.4	Poblaciones clave 	64
5.	Orientaciones clínicas aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial: diagnóstico del VIH y uso de ARV con fines preventivos     	67
5.1	Pruebas de detección del VIH y asesoramiento	68
5.1.1	Introducción	68
5.1.2	Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en los centros sanitarios	69
5.1.3	Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en el ámbito comunitario	70
5.1.4	Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en grupos de población específicos    	72
5.2	Prevención del VIH basada en el uso de ARV	82
5.2.1	Profilaxis con ARV orales antes de la exposición	82
5.2.2	Uso profiláctico del TAR en parejas serodiscordantes	83
5.2.3	Profilaxis posterior a una exposición ocupacional o no ocupacional al VIH	83
5.2.4	Prevención combinada del VIH	84
6.	Orientaciones clínicas aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial: vinculación del paciente diagnosticado de infección por VIH a los servicios pertinentes de atención y tratamiento     	85
6.1	Introducción	86
6.2	Buenas prácticas para la vinculación a la atención sanitaria	86
6.3	Atención general al paciente con VIH	86
6.4	Preparación del paciente con VIH para el TAR	89
6.5	Qué se puede esperar en los primeros meses de TAR	90
7.	Orientaciones clínicas aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial: tratamiento antirretroviral	91
7.1	Cuándo iniciar el TAR	92

7.1.1	Cuándo iniciar el TAR en adultos y adolescentes		93
7.1.2	Cuándo iniciar el TAR en embarazadas y mujeres lactantes		100
7.1.3	Los ARV y la duración de la lactancia materna		104
7.1.4	Cuándo iniciar el TAR en niños		108
7.2	Con qué regímenes ARV comenzar (TAR de primera línea)		112
7.2.1	TAR de primera línea para adultos		113
7.2.2	TAR de primera línea para embarazadas y mujeres lactantes, y fármacos ARV para sus hijos lactantes		116
7.2.3	TAR de primera línea para menores de 3 años		122
7.2.4	TAR de primera línea para niños mayores de 3 años (incluidos los adolescentes)		126
7.2.5	Tratamiento simultáneo de la TB en niños con VIH		130
7.3	Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento		132
7.3.1	Monitorización de laboratorio antes y después del inicio del TAR		132
7.3.2	Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento		133
7.4	Farmacovigilancia de los ARV y su sustitución debido a efectos tóxicos		138
7.4.1	Principios rectores		138
7.4.2	Principales tipos de toxicidad de los ARV		138
7.4.3	Farmacovigilancia del TDF		141
7.4.4	Farmacovigilancia de otros ARV		142
7.4.5	Sustituciones de fármacos debido a los efectos tóxicos de los ARV		143
7.4.6	Principales interacciones farmacológicas de los ARV		143
7.5	A qué régimen ARV cambiar (TAR de segunda línea)		146
7.5.1	TAR de segunda línea para adultos y adolescentes		146
7.5.2	TAR de segunda línea para niños (incluidos los adolescentes)		150
7.6	TAR de tercera línea		153
8.	Orientaciones clínicas aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial: conducta clínica antes las coinfecciones y otras enfermedades concomitantes frecuentes		155
8.1	Prevención, cribado y tratamiento de las coinfecciones frecuentes		156
8.1.1	Profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol		156
8.1.2	Tuberculosis		158
8.1.3	Criptococosis		165
8.1.4	Hepatitis B y C		166
8.1.5	Paludismo		167

8.1.6	Infecciones de transmisión sexual y cáncer de cuello uterino	168
8.1.7	Vacunas para las personas con VIH	169
8.2	Prevención y tratamiento de otras enfermedades concomitantes y atención crónica de las personas con VIH	170
8.2.1	Cribado y atención de las enfermedades no transmisibles	170
8.2.2	Salud mental	170
8.2.3	Consumo de drogas y trastornos conexos	171
8.2.4	Atención y apoyo nutricionales	172
8.2.5	Cuidados paliativos: tratamiento sintomático y cuidados terminales	173
8.2.6	Otras orientaciones generales sobre la atención	173
9.	Orientaciones relativas a los aspectos operacionales y la prestación de servicios	175
		
9.1	Introducción	176
9.2	Observancia del TAR	176
9.2.1	Obstáculos a la observancia	176
9.2.2	Intervenciones para optimizar la observancia del TAR	178
9.2.3	Vigilar la observancia del TAR en los programas rutinarios y los centros sanitarios	181
9.3	Permanencia en el proceso asistencial	182
9.3.1	Antecedentes	182
9.3.2	Buenas prácticas para promover la permanencia en el proceso asistencia	182
9.4	Prestación de servicios	185
9.4.1	Buenas prácticas en la prestación de atención a pacientes crónicos	185
9.4.2	Integración y vinculación de los servicios	186
9.4.3	Descentralización del tratamiento y la atención del paciente con VIH	190
9.5	Recursos humanos	192
9.5.1	Desarrollo de la capacidad de los recursos humanos	192
9.5.2	Delegación de funciones en la prestación de tratamiento y atención a los pacientes con VIH	192
9.6	Servicios de laboratorio y diagnóstico	194
9.6.1	Perspectiva general	194
9.6.2	Consideraciones relativas a la aplicación y buenas prácticas	194
9.6.3	Fortalecimiento y ampliación de los servicios de laboratorio y diagnóstico	194
9.6.4	Apoyo a la creación de un sistema dedicado exclusivamente a la remisión de muestras	195
9.6.5	Aumento del acceso a las pruebas de la carga viral de VIH	195
9.6.6	Ampliación de los servicios de diagnóstico a los lugares donde se presta la atención	195

9.6.7	Orientación para el desarrollo de la capacidad de los profesionales sanitarios, incluidas la capacitación y la certificación del personal	196
9.6.8	Implantación de sistemas integrales de gestión de la calidad	197
9.7	Sistemas de gestión de compras y suministros	197
9.7.1	Perspectiva general	197
9.7.2	Fundamentos y evidencias justificativas	197
9.7.3	Consideraciones relativas a la aplicación y buenas prácticas	198
10.	Orientaciones para los gestores de programas	201
10.1	Introducción	202
10.2	Proceso de toma de decisiones	203
10.3	Datos para apoyar el proceso de toma de decisiones	203
10.3.1	Perspectiva general	203
10.3.2	Epidemiología nacional y local del VIH	204
10.3.3	Análisis del desempeño y la respuesta de los programas	204
10.3.4	Contexto socioeconómico, político y jurídico	204
10.4	Parámetros fundamentales de la toma de decisiones	207
10.4.1	Ética, equidad y derechos humanos	207
10.4.2	Impacto y costoefectividad	207
10.4.3	Oportunidades y riesgos	208
10.5	Consideraciones sobre la aplicación relativas al sistema de salud	209
10.6	Consideraciones relativas a la aplicación de recomendaciones clave	211
10.7	Aplicación de las recomendaciones en diferentes contextos	216
10.7.1	Perspectiva general	216
10.7.2	Aplicación de las recomendaciones en diferentes situaciones epidémicas	217
10.8	Instrumentos útiles para el cálculo de costos y la planificación	218
11.	Monitorización y evaluación	219
11.1	Introducción	220
11.2	Repercusiones de las nuevas recomendaciones en la monitorización	221
11.3	Monitorización de los productos y resultados de la ampliación del acceso a los ARV	222
11.4	Otras consideraciones relativas a la monitorización	225
11.4.1	Farmacorresistencia del VIH	225
11.4.2	Vigilancia centinela en la farmacovigilancia de los ARV	225
11.4.3	Evaluación del impacto y el desempeño de los programas, e investigación sobre la aplicación	225
11.5	Examen y fortalecimiento de los sistemas de monitorización y evaluación	227

12. Anexos		229
Anexo 1.	Estadios clínicos de la enfermedad por VIH en adultos, adolescentes y niños (clasificación de la OMS) 	230
Anexo 2.	Algoritmo de las recomendaciones de 2013 para los adultos y los adolescentes 	232
Anexo 3.	Algoritmos de las recomendaciones de 2013 para las embarazadas y las mujeres lactantes 	234
Anexo 4.	Algoritmo de las recomendaciones de 2013 para los niños 	236
Anexo 5.	Algoritmo para el diagnóstico temprano en el lactante 	237
Anexo 6.	Lista de comprobación para evaluar el grado de preparación en el avance hacia el TAR para las embarazadas y las mujeres lactantes 	238
Anexo 7.	Posología de los ARV recomendados 	242
13. Referencias		251

ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ARV	antirretroviral (fármaco)
ATV	atazanavir
ATV/r	atazanavir/ritonavir
AZT	zidovudina (también abreviada como ZDV)
CD4	linfocito T portador de receptores CD4
CDF	combinación de dosis fijas
d4T	estavudina
ddI	didanosina
DNA	ácido desoxirribonucleico
DRV	darunavir
DRV/r	darunavir/ritonavir
EFV	efavirenz
ETV	etravirina
FGe	filtración glomerular estimada
FPV	fosamprenavir
FPV/r	fosamprenavir/ritonavir
FTC	emtricitabina
GNP+	<i>Global Network of People Living with HIV</i>
GRADE	Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones
HBsAg	antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
HPTN	Red de Ensayos sobre la Prevención del VIH
IDV/r	indinavir/ritonavir
IMC	índice de masa corporal
INH	isoniazida
INNRT	inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa
INRT	inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa
IP	inhibidor de la proteasa
ITS	infecciones de transmisión sexual
LPV	lopinavir
LPV/r	lopinavir/ritonavir

MSS	muestra de sangre seca
NVP	nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PICO	Población, Intervención, Comparación y Resultados (en inglés, <i>outcomes</i>)
PINH	profilaxis con isoniazida
PTMI	prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH
PTS	profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol
RAL	raltegravir
RFO	régimen de fondo optimizado
RIF	rifampicina
RNA	ácido ribonucleico
RTV	ritonavir
SIRI	síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria
SNC	sistema nervioso central
SQV/r	saquinavir/ritonavir
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-MR	tuberculosis multirresistente; resistente, como mínimo, a la isoniazida y la rifampicina
TDF	tenofovir
TMI	transmisión maternoinfantil (del VIH)
TPV	tipranavir
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
UNODC	Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS ESENCIALES

GENERAL

VIH: hace referencia al virus de la inmunodeficiencia humana. Hay dos tipos de VIH: VIH-1 y VIH-2.

VIH-1: es el causante de la gran mayoría de las infecciones por VIH en todo el mundo. En las presentes directrices, VIH hace referencia al VIH-1 y al VIH-2, a no ser que se indique lo contrario.

GRUPOS DE EDAD Y DE POBLACIÓN

Aunque se reconoce que otros organismos quizás utilicen definiciones distintas, para mantener la coherencia con otras directrices de la OMS y la coherencia interna de este documento, en las presentes directrices se utilizan las siguientes definiciones de adulto, adolescente, niño y lactante.

Adulto: persona de más de 19 años, a no ser que la ley nacional establezca una edad menor.

Adolescente: persona de 10 a 19 años.

Niño: persona de menos de 19 años, a no ser que la ley nacional establezca una edad menor para definir al adulto. De cualquier modo, en las presentes directrices se hará referencia a las personas de 10 a 19 años como adolescentes (véase la definición de adolescente).

Lactante: niño de menos de 1 año.

En las presentes directrices, en la definición de **poblaciones clave** se incluyen los grupos de población vulnerables y los de mayor riesgo. Estas poblaciones son importantes para la dinámica de la transmisión del VIH en un determinado entorno, y sus miembros son asociados esenciales para lograr una respuesta eficaz a la epidemia. Las personas con VIH se consideran una población clave en todos los contextos epidémicos.

Como **grupos de población de mayor riesgo** se incluyen en las presentes directrices los siguientes: hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales, consumidores de drogas inyectables y trabajadores del sexo. Las poblaciones de mayor riesgo se ven afectadas de forma desproporcionada por el VIH en la mayoría de los contextos epidémicos, si no en todos.

Grupos de población vulnerables: grupos de personas particularmente vulnerables a la infección por VIH en determinadas situaciones o contextos, tales como los adolescentes (en especial las adolescentes), los huérfanos, los niños de la calle, las personas que viven en entornos cerrados (como prisiones o centros de detención), las personas con discapacidad o los trabajadores migrantes o móviles. Cada país debe definir las poblaciones concretas que son particularmente vulnerables y fundamentales para su epidemia y para la respuesta a ella, basándose en el contexto epidemiológico y social.

Parejas serodiscordantes: aquellas en las que un miembro es seropositivo y el otro seronegativo. Por pareja se entiende dos personas que mantienen relaciones sexuales regularmente; el término pareja se aplica también a cada una de esas dos personas. La forma como las personas definen sus relaciones varía considerablemente en función del contexto cultural y social.

SERVICIOS DE ATENCIÓN SANITARIA

Proceso asistencial integral al paciente con VIH: conjunto integral de servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento del VIH y de apoyo a los afectados y a sus familias en el que se incluyen: el diagnóstico inicial de la infección y su vinculación a la atención sanitaria; la conducta clínica ante las infecciones oportunistas y otras afecciones comórbidas; el inicio, mantenimiento y seguimiento del TAR; el cambio al TAR de segunda y tercera líneas, y la atención paliativa.

Enfoque de salud pública: aquel que atiende las necesidades o el estado de salud colectivo de una población, y no solo de los individuos que la componen. Un enfoque de salud pública supone un esfuerzo de colaboración de todos los componentes del sector de la salud para velar por el bienestar de la sociedad mediante una prevención, tratamiento, atención y apoyo integrales. En el caso del VIH esto supone: formularios limitados y simplificados; el uso a gran escala de combinaciones de dosis fijas en el tratamiento de primera línea de adultos y niños; la gratuidad de la atención y de los fármacos en el lugar de prestación de los servicios; la descentralización, y la integración de los servicios, incluida la delegación de funciones y la simplificación de la monitorización clínica y de la farmacovigilancia.

PRUEBAS DE DETECCIÓN DEL VIH Y PREVENCIÓN

Pruebas de detección y asesoramiento voluntarios (o pruebas de detección y asesoramiento practicados a instancias del cliente): proceso iniciado por una persona que quiere conocer su estado serológico. Dado que en la actualidad hay muchos enfoques comunitarios diferentes para proporcionar esas pruebas de detección y el correspondiente asesoramiento y que las personas suelen tener una mezcla de motivaciones para hacerse las pruebas (tanto si las recomienda el profesional sanitario como si las busca el propio cliente), la OMS prefiere utilizar la expresión **pruebas de detección del VIH y asesoramiento**. Todas las formas que adopten dichas pruebas y el asesoramiento deben ser de carácter voluntario y ajustarse a las llamadas «cinco C»: consentimiento, confidencialidad, consejos (asesoramiento), corrección de los resultados de las pruebas y conexión con los servicios asistenciales, terapéuticos y preventivos. La garantía de la calidad de las pruebas y del asesoramiento es esencial cualquiera que sea el enfoque que se dé a las pruebas de detección y al asesoramiento.

Pruebas de detección y asesoramiento practicados a instancias del profesional: pruebas de detección del VIH y asesoramiento recomendados por un profesional sanitario en un entorno clínico. Como cualquier otra forma que adopten esas pruebas y el asesoramiento, deben ajustarse a los principios de voluntariedad y de las cinco C.

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

TAR (TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL)

ARV (antirretrovirales): los fármacos en sí mismos, y no su uso.

TAR: uso de una combinación de tres o más ARV para lograr la supresión del virus. Generalmente se refiere a un tratamiento de por vida. Tiene como sinónimos TAR combinado y TAR de gran actividad.

TAR profiláctico: alude a los beneficios del TAR en la prevención de la infección por VIH.

Candidato al TAR: persona con VIH en la que el TAR está indicado de acuerdo con las definiciones de los criterios clínicos e inmunológicos que figuran en las directrices terapéuticas de la OMS. También se suele utilizar la expresión «que necesita tratamiento», aunque esta implica un riesgo inmediato o una obligación de iniciar el tratamiento.

Supresión del virus: objetivo del TAR que consiste en mantener la carga viral por debajo del nivel de detección de las pruebas disponibles, es decir, generalmente por debajo de 50 copias/ml. Para la OMS, el criterio virológico de fracaso del tratamiento consiste actualmente en la presencia de 1000 o más copias/ml.

Acceso universal al TAR: en términos generales, la consecución de un nivel elevado ($\geq 80\%$ de la población candidata) de acceso a las intervenciones más eficaces que sean equitativas, accesibles, asequibles, integrales y sostenibles a largo plazo; no significa necesariamente una cobertura del 100%.

PERSONAL SANITARIO

Agente de salud comunitario: el que ha recibido capacitación normalizada y aprobada por el país, fuera de los programas de estudios de enfermería, partería o medicina.

Personal de partería: personas capacitadas para atender el parto, entre ellas las parteras tituladas y matriculadas.

Clínicos no médicos: profesionales sanitarios capaces de realizar muchas de las funciones diagnósticas y clínicas del médico, pero que no tienen estudios de medicina. Estos tipos de profesionales sanitarios reciben diferentes nombres según los países.

Personal de enfermería: enfermeros profesionales, matriculados, auxiliares y otros, como los enfermeros odontológicos o de atención primaria.

EPIDEMIOLOGÍA

Epidemia de VIH concentrada: el VIH se ha propagado rápidamente en uno o más grupos de población definidos, pero no está bien establecido en la población general. Aproximación numérica: la prevalencia del VIH es sistemáticamente superior al 5% en al menos un grupo de población definido, pero inferior al 1% en las embarazadas de las zonas urbanas.

Epidemia de VIH generalizada: el VIH está firmemente establecido en la población general. Aproximación numérica: la prevalencia del VIH es sistemáticamente superior al 1% entre las embarazadas. La mayoría de las epidemias generalizadas de VIH son de naturaleza mixta, lo cual significa que algunos grupos (clave) de población se ven afectados de forma desproporcionada.

Epidemia mixta: hay personas que adquieren la infección por VIH en uno o más grupos de población y en la población general. Así pues, las epidemias mixtas consisten en una o más epidemias concentradas dentro de una epidemia generalizada.

Epidemia de bajo nivel: epidemias en las que la prevalencia de la infección por VIH no ha superado sistemáticamente el 1% en la población general nacional ni el 5% en ningún grupo de población.

Entornos con utilización baja, intermedia o alta del TAR: aquellos en los que la utilización del TAR entre los candidatos a recibirlo es, respectivamente, inferior al 50%, del 50 al 80%, o superior al 80%.

Entornos con gran carga de TB y VIH: aquellos con una prevalencia del VIH \geq 1% en adultos o una prevalencia del VIH \geq 5% en pacientes con TB.

Incidencia del VIH: número de personas de una población especificada que adquieren la infección por VIH en un determinado periodo.

Prevalencia del VIH: número de personas con VIH en un determinado momento, expresado como porcentaje de la población.

PTMI (PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNOINFANTIL DEL VIH)

En estas directrices, la OMS abandona la terminología anterior: «opciones A, B y B+». En su lugar se recomiendan dos opciones: 1) proporcionar TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH, independientemente del número de células CD4 y del estadio clínico, o 2) proporcionar TAR (fármacos ARV) a las embarazadas y mujeres lactantes con VIH durante el periodo con riesgo de transmisión materno infantil (TMI), y después seguir con el TAR de por vida en aquellas que sean candidatas a él por motivos relacionados con su propia salud. En entornos en los que no se esté aplicando el TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH sigue siendo importante la distinción entre la profilaxis (administración de ARV limitada al periodo con riesgo de TMI del VIH para evitar dicha transmisión) y el tratamiento (administración de TAR tanto para prevenir la transmisión vertical como para preservar la salud de la madre, de acuerdo con los actuales criterios de tratamiento del adulto).

ARV para mujeres con VIH durante el embarazo y la lactancia: régimen farmacoterapéutico con tres ARV ofrecido a las mujeres con VIH principalmente con el fin de prevenir la TMI del VIH durante el embarazo y la lactancia (cuando la haya). En esta opción el régimen materno se mantiene de por vida después del parto o del fin de la lactancia solo en caso de que la mujer cumpla los criterios para recibir TAR por motivos relacionados con su propia salud, es decir, en función del número de células CD4 o del estadio clínico. En las anteriores directrices de la OMS esto se denominaba «opción B».

TAR de por vida para todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH: estrategia en la que todas las embarazadas con VIH reciben un régimen terapéutico con tres ARV, independientemente del número de células CD4 y del estadio clínico, tanto por motivos relacionados con su propia salud como para evitar la transmisión vertical del virus y obtener beneficios adicionales relacionados con la prevención del VIH. En las anteriores directrices de la OMS esto se denominaba «opción B+».

AGRADECIMIENTOS

Anthony Harries (Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Reino Unido) y **Gottfried Hirschall** (Departamento de VIH, Organización Mundial de la Salud) copresidieron el proceso de elaboración de las directrices.

Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con el adulto

Copresidentes: **Serge Eholie** (ANEP/A/Hôpital Treichville, Abiyán, Côte d'Ivoire) y **Stefano Vella** (Istituto Superiore di Sanità, Italia).

Metodólogo GRADE: **Elie Akl** (Universidad Americana de Beirut, Líbano).

Pedro Cahn (Fundación Huésped, Argentina), **Alexandra Calmy** (Université de Genève, Suiza), **Frank Chimbwandira** (Ministerio de Salud, Malawi), **David Cooper** (University of New South Wales and St Vincent's Hospital, Australia), **Judith Currier** (UCLA Clinical AIDS Research & Education Center, EE.UU.), **François Dabis** (Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université Bordeaux Segalen, Francia), **Charles Flexner** (Johns Hopkins University, EE.UU.), **Beatriz Grinsztejn** (Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Brasil), **Diane Havlir** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Charles Holmes** (Centre for Infectious Disease Research in Zambia, Zambia), **John Idoko** (National Agency for the Control of AIDS, Nigeria), **Kebba Jobarteh** (Centro de Prevenção e Controlo de Doenças, Mozambique), **Nagalingeswaran Kumarasamy** (Y.R. Gaitonde Centre for AIDS Research and Education, India), **Volodymyr Kurpita** (Red Panucrania de Personas con VIH, Ucrania), **Karine Lacombe** (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS), Francia), **Albert Mwangi** (Ministry of Health, Zambia), **Leonardo Palombi** (Programma DREAM, Comunità di Sant'Egidio, Roma, Italia), **Anton Pozniak** (Chelsea and Westminster Hospital, Reino Unido), **Luis Adrián Quiroz** (Derechohabientes Viviendo con VIH del IMSS (DVIMSS), México), **Kiat Ruxrungtham** (Universidad Chulalongkorn, Hospital en Memoria del Rey Chulalongkorn, Tailandia), **Michael Saag** (University of Alabama at Birmingham, EE.UU.), **Gisela Schneider** (Deutsches Institut für Ärztliche Mission, Alemania), **Yanri Subronto** (Universidad Gadjah Mada, Indonesia) y **François Venter** (University of the Witwatersrand, Sudáfrica).

Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con la salud maternoinfantil

Copresidentes: **Elaine Abrams** (International Center for AIDS Care and Treatment Programs (ICAP), Columbia University, EE.UU.) y **Denis Tindyebwa** (African Network for the Care of Children Affected by AIDS, Uganda).

Metodólogo GRADE: **Joerg Meerpohl** (Deutsche Cochrane Zentrum, Universitäts Klinikum Freiburg, Alemania).

Renaud Becquet (Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement, Université Bordeaux Segalen, Francia), **Deborah Bix** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Benjamin Chi** (Centre for Infectious Disease Research in Zambia, Zambia), **Mark Cotton** (Stellenbosch University, Sudáfrica), **Nonhlanhla Dlamini** (National Department of Health, Sudáfrica), **René Ekpini** (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, EE.UU.), **Carlo Giaquinto** (Malattie Infettive Pediatriche e Programmazione e Gestione Sperimentazioni Cliniche, Azienda Ospedaliera di Padova, Italia), **Diana Gibb** (Medical Research Council Clinical Trials Unit, Reino Unido), **Sabrina Bakeera-Kitaka** (Makerere University and Mulago National Referral Hospital, Uganda), **Louise Kuhn** (Columbia University, EE.UU.), **Evgenia Maron** (Charitable Women's Foundation Astra, Federación de Rusia), **Babalwa Mbono** (mothers2mothers, Sudáfrica), **James McIntyre** (University of Cape Town, Sudáfrica), **Lynne Mofenson** (National Institutes of Health, EE.UU.), **Angela Mushavi** (Ministry of Health and Child Welfare, Zimbabwe), **Ryan Phelps** (United States Agency for International

Development, EE.UU.), **Jorge Pinto** (Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil), **Andrew Prendergast** (Queen Mary University of London, Reino Unido), **Thanyawee Puthanakit** (Universidad Chulalongkorn, Tailandia), **Atiene Sagay** (University of Jos, Nigeria), **Roger Shapiro** (Harvard School of Public Health, EE.UU.), **George Siberry** (National Institutes of Health, EE.UU.), **Landry Tsague** (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, Zambia), **Thorkild Tylleskar** (Universidad de Bergen, Noruega), **Paula Vaz** (Fundação Ariel Glaser contra o SIDA Pediátrico, Mozambique), **Evgeny Voronin** (Centro Ruso de Sida Pediátrico, Federación de Rusia) y **Linhong Wang** (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, China).

Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con aspectos operacionales y la prestación de servicios

Copresidentes: **Kevin De Cock** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.) y **Yogan Pillay** (National Department of Health, Sudáfrica).

Metodólogo GRADE: **Holger Schünemann** (Faculty of Health Sciences, McMaster University, Canadá).

Tsitsi Mutasa Apollo (Ministry of Health and Child Welfare, Zimbabwe), **Yibletal Assefa** (Ministerio de Salud, Etiopía), **Paula Braitstein** (Indiana University School of Medicine, EE.UU.), **Zengani Chirwa** (Ministerio de Salud, Malawi), **Bui Duc Duong** (Ministerio de Salud, Viet Nam), **Ade Fakoya** (Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Suiza), **Robert Ferris** (United States Agency for International Development, EE.UU.), **Ronaldo Hallal** (Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Brasil), **Eihab Ali Hassan** (Federal Ministry of Health, Sudán), **David Hoos** (International Centre for AIDS Care and Treatment Programs, Columbia University, EE.UU.), **Barbara Milani** (Médecins Sans Frontières (MSF), Suiza) **Christine Nabiryo** (The AIDS Support Organization (TASO), Uganda), **Natalia Nizova** (Ministerio de Salud, Ucrania), **Anupam Pathni** (International Planned Parenthood Federation South Asia, India), **Elliot Raizes** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Kenly Sekwese** (Treatment Advocacy Literacy Campaign, Zambia), **Larissa Stabinski** (Office of the United States Global AIDS Coordinator, EE.UU.), **Miriam Taegtmeier** (Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido), **Wim Van Damme** (Institut de Médecine Tropicale, Bélgica), **Eric van Praag** (Family Health International (FHI), United Republic of Tanzania), **Mean Chhi Vun** (Ministerio de Salud, Camboya), **Larry Westerman** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Steve Wignall** (Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud (CHAI), Indonesia) y **Anna Zakowicz** (Global Network of People Living with HIV (GNP+), Europa).

Grupo de elaboración de las directrices programáticas

Copresidentes: **Tsitsi Apollo** (Ministry of Health and Child Welfare, Zimbabwe) y **Adeeba Kamarulzaman** (Universidad de Malaya, Malasia).

Ihab Abdelrahman (Ministerio de Salud y Población, Egipto), **John Aberle-Grasse** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Yibeltal Assefa** (Ministerio de Salud, Etiopía), **Rob Baltussen** (Universidad Radboud de Nimega, Países Bajos), **Anton Best** (Ministry of Health, Barbados), **John Blandford** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Sergiy Filippovych** (International HIV/AIDS Alliance en Ucrania, Ucrania), **Eric Goemaere** (Médecins Sans Frontières (MSF), Sudáfrica), **Dirceu Greco** (Ministerio da Saúde, Brasil), **Timothy Hallett** (Imperial College, London, Reino Unido), **Priscilla Idele** (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, EE.UU.), **Ushma Mehta** (Consultor independiente, Sudáfrica), **Jean Paul Moatti** (Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM), Université de la Méditerranée, Francia), **Irene Mukui** (National AIDS & STI Control Programme, Kenya), **Natalia Nizova** (Ministerio de Salud, Ucrania), **Ole Frithjof Norheim** (Universidad de Bergen, Noruega), **Asia Russell** (Health GAP, EE.UU.), **Kenly Sikwese** (Positive Health Outcomes, Zambia), **Jerome Singh** (Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa, Sudáfrica), **Petchsri Sirinirund** (Ministerio de Salud Pública, Tailandia), **John Stover** (Futures Institute, EE.UU.), **Aliou Sylla** (Ministerio de Salud, Malí), **Wim Van Damme** (Institut de Médecine Tropicale, Bélgica), **Stefan Weinmann** (Deutsche Gessellschaft für

Internationale Zusammenarbeit (GIZ) GmbH, Alemania) y **Annemarie M. J. Wensing** (Centro Médico de la Universidad de Utrecht, Países Bajos).

Observador en la reunión del Grupo de elaboración de las directrices programáticas: **Bernhard Schwartländer** (ONUSIDA, Suiza).

Revisores externos

Michelle Adler (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Isabelle Andrieux-Meyer** (Médecins Sans Frontières, Suiza), **Xavier Anglaret** (Programme PACCI du site ANRS de Côte d'Ivoire, Côte d'Ivoire), **Marcelo Araujo de Freitas** (Ministerio da Saúde, Brasil), Pamela Bachanas (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Shaiful Bahari Ismail** (Universiti Sains Malaysia, Malasia), **Pierre Barker** (University of North Carolina at Chapel Hill, EE.UU.), **David Barr** (HIV Collaborative Fund at Tides Center, EE.UU.), **Jose Gerard Belimac** (National AIDS and STI Prevention and Control Program, Filipinas), **Soumia Benchekroun** (Centro Hospitalario Universitario Ibn Sina de Rabat, Marruecos), **Mitchell Besser** (mothers2mothers, Sudáfrica), **Marc Bulterys** (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, China), **Helen Bygrave** (Médecins Sans Frontières, Sudáfrica), **Carlos F. Cáceres** (Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú), **Georgina Caswell** (Global Network of People Living with HIV, Sudáfrica), **Alexander Chuykov** (AIDS Healthcare Foundation, Federación de Rusia), **Polly Clayden** (HIV i-base, Reino Unido), **Suzanne Crowe** (Burnet Institute, Australia), **Margarett Davis** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Chris Duncombe** (Bill & Melinda Gates Foundation, EE.UU.), **Marhoum El Filali** (Hospital Universitario Ibn Rochd, Marruecos), **Wafaa El-Sadr** (International Center for AIDS Care and Treatment Programs, EE.UU.), **Carlos Falistocco** (SIDA y ETS del Ministerio de Salud de la Nación, Argentina), **Donna Futterman** (Children's Hospital at Montefiore, EE.UU.), **Elvin Geng** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Charles Gilks** (University of Queensland, Australia), **Giovanni Guidotti** (Programma DREAM, Comunità di Sant'Egidio, Italia), **Bertrand Kampoer** (Consultor sanitario, Camerún), **Jonathan Kaplan** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Sairankul Kassymbekova** (Centro Nacional de Sida, Kazajstán), **Tamil Kendall** (Fondation Trudeau, México), **Karusa Kiragu** (ONUSIDA, Suiza), **Emily Koumans** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Richard Lester** (University of British Columbia, Canadá), **Oyun Lkhagvasuren** (Geneva Foundation for Medical Education and Research, Suiza), **Rangsima Lolekha** (Ministerio de Salud Pública, Tailandia), **Yolisa Mashologu** (Human Sciences Research Council, Sudáfrica), **Edward Mills** (University of Ottawa, Canadá), **Thomas Minior** (United States Agency for International Development, EE.UU.), **Julio Montaner** (University of British Columbia, Canadá), **Lydia Mungherera** (The AIDS Support Organization, Uganda), **Joseph Murungu** (Ministry of Health, Zimbabue), **Anthony Mutiti** (Kitwe Central Hospital, Zambia), **Jean Nachega** (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, EE.UU.), **Steve Nemande** (Alternatives-Cameroun, Camerún), **John Nkengasong** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Siobhan O'Connor** (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.), **Sylvia Ojoo** (University of Maryland, EE.UU.), **Nittaya Phanuphak** (Centro de Investigación sobre Sida, Tailandia), **Christian Pitter** (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, EE.UU.), **Praphan Pranuphak** (Centro de Investigación sobre Sida de la Cruz Roja de Tailandia, Tailandia), **Helena Rabie** (University of Cape Town and Stellenbosch University, Sudáfrica), **Gilles Raguin** (GIP Esther, Francia), **Peter Saranchuk** (Médecins Sans Frontières, Sudáfrica), **Erik Schouten** (Management Sciences for Health, Malawi), **Jason Sigurdson** (ONUSIDA, Suiza), **Mariângela Simão** (ONUSIDA, Suiza), **Annette Sohn** (TREAT Asia / amFAR – Fundación para la Investigación sobre el SIDA, Tailandia), **Luis Soto-Ramírez** (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México), **Wendy Stevens** (National Health Laboratory Service, Sudáfrica), **Omar Sued** (Fundación Huésped, Argentina), **Fatiha Terki** (Programa Mundial de Alimentos, Suiza), **Tengiz Tsertsvadze** (Universidad Estatal de Tbilisi, Georgia), **Emilia Valadas** (Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Portugal), **Helena Walkowiak** (Management Sciences for Health, EE.UU.), **Alice Welbourn** (Salamander Trust, Reino Unido), **Robin Wood** (University of Cape Town, Sudáfrica), **Zhao Yan** (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, China), **Yazdan Yazdanpanah** (Université Paris Diderot, Francia), **José M. Zuniga** (The International Association of Providers of AIDS Care, EE.UU.) y **Sheryl Zwierski** (National Institutes of Health, EE.UU.).

Contribuyentes a las revisiones sistemáticas GRADE y a las pruebas documentales

GRADE y revisión de las evidencias: **Folasade Adeniyi** (Stellenbosch University, Sudáfrica), **Isabelle Andrieux-Meyer** (Médecins Sans Frontières, Suiza), **Andrew Anglemeyer** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Hana Azman** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Till Barnighausen** (Harvard School of Public Health, EE.UU.), **Deborah Bain-Brickley** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Hilary Barte** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Moses Bateganya** (University of Washington, EE.UU.), **Heiner Bucher** (Universitätsspital Basel, Suiza), **Krisda Chaiyachati** (Yale School of Medicine, EE.UU.), **Larry Chang** (Johns Hopkins University, EE.UU.), **Andrea De Luca** (Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Italia), **Jane Drake** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Didier Koumavi Ekouevi** (PACCI Programme, Francia), **Paul Garner** (Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido), **Elvin Geng** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Tara Horváth** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Andreas Jahn** (Ministerio de Salud, Malawi), **Alexander Kay** (Stanford University, EE.UU.), **Gail Kennedy** (University of California at San Francisco, EE.UU.), Tamara Kredo (South African Cochrane Centre, Sudáfrica), **Erin McCarthy** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Joy Oliver** (South African Cochrane Centre, Sudáfrica), **Rosanna Peeling** (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Reino Unido), **Martina Penazzato** (Consultora de la OMS, Suiza), **Rose Phillips** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Elizabeth Pienaar** (South African Cochrane Centre, Sudáfrica), **Heike Raatz** (Universitätsspital Basel, Suiza), **Jennifer Read** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Sarah Royce** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **George Rutherford** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Nandi Siegfried** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Alicen Spaulding** (University of Minnesota, EE.UU.), **Amitabh Suthar** (Consultor de la OMS, Suiza), **Joseph Tucker** (University of North Carolina School of Medicine, EE.UU.), **Gavrilah Wells** (University of California at San Francisco, EE.UU.) y **Zara Shubber** (Imperial College, London, Reino Unido).

Modelización: **Andrea Ciaranello** (Massachusetts General Hospital, EE.UU.), **Anne Cori** (Imperial College, London, Reino Unido), **Mary-Ann Davies** (University of Cape Town, Sudáfrica), **Jeffrey Eaton** (Imperial College, London, Reino Unido), **Matthias Egger** (Universität Bern, Suiza), **Christophe Fraser** (Imperial College, London, Reino Unido), **Timothy Hallett** (Imperial College, London, Reino Unido), **Daniel Keebler** (South African DST/NRF Centre of Excellence in Epidemiological Modelling and Analysis (SACEMA), Stellenbosch University, Sudáfrica), **Nicolas Menzies** (Harvard School of Public Health, EE.UU.), **Paul Revill** (University of York, Reino Unido), **Michael Schomaker** (University of Cape Town, Sudáfrica), **John Stover** (Futures Institute, EE.UU.) y **Peter Vickerman** (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Reino Unido).

Valores y preferencias de la comunidad: **Alice Kate Armstrong** (Children's HIV Association, Sudáfrica), **Laura Ferguson** (Institute for Global Health, University of Southern California, EE.UU.), **Adam Garner** (Global Network of People Living with HIV, EE.UU.), **Carolyn Green** (International HIV/AIDS Alliance Associated Consultant, Reino Unido), **Amy Hsieh** (Global Network of People Living with HIV, EE.UU.), **Nick Keeble** (International HIV/AIDS Alliance, Reino Unido), **Gitau Mburu** (International HIV/AIDS Alliance, Reino Unido), **Florence Ngoben** (Children's HIV Association, Sudáfrica), **Mala Ram** (International HIV/AIDS Alliance, Reino Unido), **Anja Teltschik** (International HIV/AIDS Alliance, Reino Unido) **Robert Worthington** (Kwantu, Reino Unido) y el **Grupo de Referencia de la Sociedad Civil, OMS.**¹ **Christoforos Mallouris** (Consultor de la OMS) prestó apoyo a la coordinación de la labor de consulta a la comunidad a través de la International HIV/AIDS Alliance y la Global Network of People Living with HIV.

¹ **Grupo de Referencia de la Sociedad Civil, OMS:** **Eddie Banda** (Network of People Living with HIV/AIDS (MANET+), Malawi), **Mabel Bianco** (Fundación para el Estudio e Investigación de la Mujer (FEIM), Argentina), **Tung Bui** (Youth Voices Count, Tailandia), **Michaela Clayton** (AIDS and Rights for Southern Africa, Namibia), **Lee Hertel** (International Network of People Who Use Drugs, EE.UU.), **Ruth Mery Linares Hidalgo** (Ciudad Quesada, Costa Rica), **Noreen Huni** (Regional Psychosocial Support Initiative (REPSSI), Sudáfrica), **Matthew Kavanagh** (Health GAP, EE.UU.), **JoAnne Keatley** (University of California at San Francisco, EE.UU.), **Sharonann Lynch** (Doctors without Borders, EE.UU.), **Babalwa Mbono** (Mothers to Mothers (M2M), Sudáfrica), **Gitau Mburu** (International HIV/AIDS Alliance, Reino Unido), **Othoman Mellouk** (Global Forum on MSM and HIV, Marruecos), **Luis Mendão** (Grupo Europeo de Tratamiento da Sida, Portugal), **Noah Metheny** (Global Forum on MSM and HIV, EE.UU.), **Carlo Oliveras** (Caribbean Treatment Action Group, Puerto Rico), **Rachel Ong** (Delegación de las Comunidades en la Junta del Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Singapur), **Asia Russell** (Health GAP, EE.UU.), **Leickness Simbayi** (Human Sciences Research Council, Sudáfrica), **Felly Nkweto Simmonds** (Population Council, Zambia), **Lucy Stackpool-Moore** (International Planned Parenthood Federation, Reino Unido), **Ruth Morgan Thomas** (Global Network of Sex Workers Projects, Reino Unido) y **Mary Ann Torres** (International Council of AIDS Service Organizations, Canadá).

Funcionarios y consultores de la OMS

Andrew Ball y **Philippa Easterbrook** (Departamento de VIH) coordinaron el proceso global de elaboración de las directrices con la ayuda de **Cadi Irvine** (Consultor, Departamento de VIH). Los componentes de las directrices relacionados con los aspectos clínicos y de prestación de servicios fueron supervisados por **Meg Doherty** (Departamento de VIH), y los cuatro subgrupos de trabajo del Grupo de elaboración de las directrices fueron facilitados por **Eyerusalem Kebede Negussie** (facilitador del Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con operaciones y prestación de servicios, Departamento de VIH), **Lulu Muhe** y **Nathan Shaffer** (facilitadores del Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con la salud maternoinfantil, Departamento de Salud de la Madre, el Niño y el Adolescente y Departamento de VIH), **Marco Vitoria** (facilitador del Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con el adulto, Departamento de VIH) y **Joseph Perriëns** (facilitador del Grupo de elaboración de las directrices programáticas, Departamento de VIH). Las personas mencionadas constituyen el Grupo de orientación para la elaboración de las directrices.

Se agradece de forma especial a los siguientes consultores de la OMS que hicieron importantes aportaciones a la redacción de las presentes directrices y a las investigaciones relacionadas con su elaboración: **Jhoney Barcarolo** (orientaciones para gestores de programas), **Shaffiq Essajee** (salud maternoinfantil), **Martina Penazzato** (salud maternoinfantil) y **Amitabh Suthar** (adultos y aspectos operacionales y prestación de servicios). **Ian Grubb** prestó apoyo global a las actividades de redacción y las coordinó. **David Breuer** realizó la edición técnica del texto. Los siguientes consultores de la OMS también participaron en la elaboración de las presentes directrices: **April Baller**, **Sally Girvin**, **Kathleen Fox**, **Elizabeth Marum**, **Priya Shetty** y **Michelle Williams**.

Los siguientes funcionarios de la OMS hicieron aportaciones a la elaboración de las presentes directrices: **Rachel Baggaley** (Departamento de VIH), **Silvia Bertagnolio** (Departamento de VIH), **Jesús García Calleja** (Departamento de VIH), **Agnes Chetty** (Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental), **Irina Eramova** (Oficina Regional de la OMS para Europa), **Nathan Ford** (Departamento de VIH), **Masami Fujita** (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Oriental), **Haileyesus Getahun** (Departamento Alto a la Tuberculosis), **Vincent Habiyaambere** (Departamento de VIH), **Chika Hayashi** (Departamento de VIH), **Masaya Kato** (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Oriental), **Lali Khotenashvili** (Oficina Regional de la OMS para Europa), **Ying-Ru Lo** (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Oriental), **Frank Lule** (Oficina Regional de la OMS para África), **Viviana Mangiaterra** (Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas), **Hernán Julio Montenegro** (Departamento de Políticas y Desarrollo Sanitario y Servicios de Salud), **Lisa Nelson** (Departamento de VIH), **Morkor Newman** (Oficina Regional de la OMS para África), **Boniface Dongmo Nguimfack** (Departamento de VIH), **Linh Nguyen** (Departamento Alto a la Tuberculosis), **Kevin O'Reilly** (Departamento de VIH), **Brian Pazvakavambwa** (Oficina Regional de la OMS para África), **Razia Pendse** (Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental), **Françoise Renaud-Théry** (Departamento de VIH), **Bharat B. Rewari** (Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental), **Nigel Rollins** (Departamento de Salud de la Madre, el Niño y el Adolescente), **Anita Sands** (Departamento de Medicamentos y Productos Sanitarios Esenciales), **Yves Souteyrand** (Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental), **Isseu Diop Toure** (Oficina Regional de la OMS para África), **Annette Verster** (Departamento de VIH), **Gundo Weiler** (Departamento de VIH) y **Stefan Wiktor** (Departamento de Enfermedades Pandémicas y Epidémicas). También colaboraron los siguientes pasantes de la OMS: **Grace Akol**, **Hanna Yemane Berhane**, **Jayne Ellis** y **Valentin Petey**.

Hayet Souissi y **Jasmin Leuterio** dirigieron el apoyo administrativo de la OMS. **Oyuntungalag Namjilsuren**, **Sarah Russell** y **Glenn Thomas** prestaron apoyo en materia de comunicación. **Maryann-Nnenkai Akpama**, **Afrah Al-Doori**, **Adriana De Putter**, **Lydia Mirembe Kawanguzi**, **Jane Ndanareh**, **Laurent Poulain** y **Ophelia Riano** también prestaron apoyo administrativo y de gestión.

Fuentes de financiación

El apoyo financiero a este trabajo fue aportado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América, la Fundación Bill y Melinda Gates, la Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ), el Marco unificado de presupuesto, resultados y rendición de cuentas del ONUSIDA, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional y fondos específicos en forma de horas de trabajo del personal de la OMS. Asimismo, la OMS está muy agradecida a las instituciones que aportaron horas de trabajo de su personal e hicieron otras contribuciones en especie al proceso de elaboración de las directrices.

PRÓLOGO



Con esta publicación la OMS presenta sus primeras directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH. Las directrices son ambiciosas con respecto a las repercusiones que pretenden tener, aunque simples en su planteamiento, y están firmemente basadas en evidencias. Aprovechan varias tendencias recientes, como la preferencia por un régimen terapéutico simplificado consistente en la toma una sola vez al día de una combinación de dosis fijas en una sola pastilla, lo cual resulta más seguro y asequible.

Las directrices también aprovechan las evidencias que demuestran los múltiples beneficios del tratamiento antirretroviral. Con el tratamiento correcto, iniciado en el momento adecuado, las personas con VIH pueden esperar una vida más larga y saludable. Asimismo, pueden proteger a sus parejas sexuales y a sus hijos pequeños, dada la gran reducción del riesgo de transmisión del virus.

Las directrices representan otro salto adelante en la tendencia a fijarse objetivos cada vez más ambiciosos y a obtener logros cada vez mayores. En África, la región más afectada por la epidemia de VIH, se estima que había 7,5 millones de personas en tratamiento a finales de 2012, en comparación con solo 50 000 un decenio antes. En el mundo había unos 9,7 millones de personas en tratamiento, lo cual indica que la meta mundial de proporcionar tratamiento antirretroviral a 15 millones de personas para 2015 está a nuestro alcance. El logro actual representa el crecimiento más rápido en toda la historia de una intervención de salud pública que salva vidas.

Una forma esencial de acelerar los progresos consiste en iniciar el tratamiento más precozmente, tal como se recomienda en las directrices. Como demuestran los datos de que disponemos, el tratamiento más precoz tiene dos ventajas: mantiene la salud de las personas afectadas durante más tiempo y reduce espectacularmente el riesgo de transmisión del virus a terceros.

El tratamiento más precoz tiene además la ventaja de simplificar las demandas operacionales a los programas. En las directrices se recomienda que las embarazadas y los menores de 5 años comiencen a ser tratados inmediatamente después del diagnóstico. Por otra parte, recomiendan el mismo tratamiento combinado en una sola toma diaria para todos los adultos con VIH, incluidos los que también padecen tuberculosis, hepatitis u otras infecciones concomitantes.

Otras recomendaciones de las directrices tienen como objetivo ayudar a los programas a acercar los servicios a los hogares de los afectados; a acelerar la obtención de los resultados de las pruebas; a integrar mejor el tratamiento del VIH en los servicios relacionados con la atención prenatal, de la tuberculosis o de las drogodependencias, entre otros, y a servirse de una gama más amplia de profesionales sanitarios para administrar el tratamiento y atender el seguimiento.

Los países pidieron a la OMS orientaciones simplificadas sobre el uso de los antirretrovirales. Creo que estas directrices unificadas suponen un gran avance en la satisfacción de esa petición. Ofrecen recomendaciones para todos los grupos de edad y de población, y aúnan recomendaciones clínicas con orientaciones operacionales y programáticas sobre dimensiones críticas del tratamiento y la atención que van desde la realización de las pruebas hasta la inclusión y permanencia en los programas de tratamiento, y desde la atención general relacionada con el VIH hasta el tratamiento de las afecciones comórbidas.

En las nuevas directrices se pide a los programas que hagan algunos cambios importantes y que aumenten las inversiones. Personalmente, estoy convencida de que el futuro de la respuesta al VIH seguirá las tendencias del pasado reciente, es decir, la voluntad constante de aprovechar los éxitos y plantearse nuevos retos.

La OMS considera que ello tendrá un impacto sin precedentes: la aplicación mundial de las directrices podría evitar de aquí a 2025 otros 3 millones de muertes, además de las evitadas con la utilización de las directrices de 2010, y prevenir aproximadamente 3,5 millones de nuevas infecciones.

Estas perspectivas, impensables hace algunos años, pueden alimentar el impulso necesario para forzar la declinación irreversible de la epidemia de VIH. Aliento vivamente a los países y a sus asociados para el desarrollo a que aprovechen esta oportunidad sin parangón que nos permitirá dar otro gran salto adelante.



Dra. Margaret Chan
Directora General de la OMS

SINOPSIS

Las presentes directrices unificadas, estructuradas a lo largo de un proceso continuo que va desde las pruebas de detección del VIH hasta la atención y tratamiento de los pacientes, brindan orientaciones sobre el diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la atención a las personas infectadas y el uso de los fármacos antirretrovirales (ARV) en el tratamiento y la prevención de dicha infección. En cambio, no se abordan las intervenciones conductuales, estructurales y biomédicas que no implican el uso de ARV.

En el proceso de unificación de 2013 se combinan y armonizan recomendaciones de muchas otras directrices y documentos de la OMS, entre ellas las directrices de 2010 sobre el uso de los ARV en el tratamiento de la infección por VIH en adultos y adolescentes, en lactantes y niños y en embarazadas, así como en la prevención de la infección en los lactantes. En las nuevas directrices se ofrecen orientaciones sobre el uso de los ARV en diferentes grupos de edad y de población, como los adultos, las embarazadas y mujeres lactantes, los adolescentes, los niños y las poblaciones clave. Las directrices también tienen por objetivo unificar y actualizar las orientaciones clínicas, programáticas y sobre la prestación de servicios.

Las directrices de 2013 reflejan los importantes avances que han experimentado las respuestas al VIH durante los tres últimos años. Después de 2010, la aparición de nuevos enfoques de la prestación de servicios y de nuevas tecnologías, como las pruebas que permiten cuantificar las células CD4 en el lugar de consulta, han permitido diversificar y descentralizar las pruebas de detección del VIH y la monitorización del tratamiento. Los regímenes terapéuticos consistentes en una sola pastilla una vez al día, más simples, más seguros y que se pueden utilizar en la mayoría de los grupos de población y de edad, se han vuelto más asequibles y disponibles en los países de ingresos bajos y medios. Los países están adoptando un inicio más precoz de los regímenes de triple terapia y una programación simplificada de la PTMI del VIH que hace mayor hincapié en la salud a largo plazo de las embarazadas y las madres infectadas, y no solo en la prevención de la infección en sus hijos. Se empiezan a reconocer los beneficios más amplios de los ARV en la prevención del VIH: además de mejorar la salud y prolongar la vida, el TAR evita la transmisión sexual del VIH; la profilaxis con ARV antes de la exposición amplía las opciones profilácticas, y la profilaxis tras la exposición al VIH sigue teniendo una importante función en la gestión de la exposición en determinadas poblaciones y entornos, en particular las víctimas de agresiones sexuales. Aunque los países se encuentran en diferentes fases de cobertura del TAR y de aplicación de las directrices de la OMS de 2010, hay una tendencia mundial uniforme a iniciar el tratamiento del VIH más precozmente.

En consonancia con las anteriores directrices de la OMS, las de 2013 se basan en un enfoque de salud pública para ampliar el uso de los ARV en el tratamiento y la prevención, teniendo en cuenta la viabilidad y la efectividad en diversos entornos con escasos recursos. Las nuevas recomendaciones clínicas de estas directrices amplían los criterios para recibir TAR, estableciendo el umbral para iniciar el tratamiento en ≤ 500 células CD4/mm³, tanto para adultos como para adolescentes y niños mayores. Se debe dar prioridad a los pacientes con enfermedad grave o avanzada por VIH y a aquellos con ≤ 350 células CD4/mm³. Se recomienda iniciar el TAR independientemente del número de células CD4 en algunos grupos de población, como los pacientes con VIH y tuberculosis (TB) activa o VIH e infección por el virus de la hepatitis B (VHB) con hepatopatía crónica grave, los miembros seropositivos de las parejas serodiscordantes, las embarazadas y las mujeres lactantes, o los menores de 5 años. Se recomienda armonizar los regímenes ARV de adultos y niños siempre que sea posible, administrándoles un nuevo régimen preferente de primera línea. Se refuerza la necesidad de abandonar progresivamente la d4T en los regímenes ARV de primera línea para adultos y adolescentes.

La determinación de la carga viral es el método preferido en la actualidad para monitorizar el éxito del TAR y diagnosticar su fracaso, y se recomienda su uso como complemento de la monitorización clínica e inmunológica en pacientes que estén recibiendo TAR.

Las directrices hacen hincapié en que los ARV se deben utilizar en la totalidad del proceso asistencial al paciente con VIH. Hay nuevas recomendaciones que brindan orientación sobre las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento con base en la comunidad y sobre las pruebas de detección del VIH en adolescentes. Además de presentar las nuevas recomendaciones, se resumen orientaciones anteriores de la OMS (y la forma de acceder a ellas) acerca de las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento, la prevención de la infección, la atención general a los pacientes infectados, la conducta clínica ante las infecciones y otras afecciones concomitantes habituales, y la farmacovigilancia y las medidas a adoptar en caso de toxicidad de los fármacos. Algunas recomendaciones anteriores necesitan actualización, y las nuevas tendrán que revisarse en los próximos años, a medida que se vaya disponiendo de nuevos datos.

La ampliación de las indicaciones del TAR y de las opciones para utilizar ARV proporciona nuevas oportunidades de salvar vidas, mejorar los resultados clínicos y reducir la incidencia del VIH, pero también plantea retos a quienes planifican y aplican las políticas en muchos países. Las nuevas orientaciones operacionales de 2013 aportan recomendaciones para reforzar aspectos esenciales del proceso asistencial al paciente con VIH y mejorar los vínculos dentro del sistema de salud. Esas orientaciones se centran en estrategias para mejorar la permanencia en el sistema asistencial y la observancia del TAR, así como en la descentralización del TAR hacia la atención primaria y los centros de salud maternoinfantil, de atención a la TB y de tratamiento de las drogodependencias. Las orientaciones operacionales también abordan las repercusiones de las nuevas recomendaciones clínicas en los servicios de laboratorio y los sistemas de suministro de ARV y otros productos.

Las orientaciones elaboradas específicamente para los gestores de los programas de VIH abordan la toma de decisiones y la planificación sobre el uso estratégico de los ARV en el contexto de los procesos nacionales de gobernanza, la epidemiología del VIH, la capacidad de los sistemas de salud, los recursos financieros disponibles y consideraciones relacionadas con la ética y los derechos humanos. Se exponen consideraciones sobre la aplicación especialmente relevantes para los gestores de programas en relación con las principales recomendaciones nuevas. En el capítulo final, dedicado a la monitorización y evaluación, se ofrecen orientaciones preliminares sobre la monitorización de la aplicación de las nuevas recomendaciones.

El proceso de revisión de las directrices de 2013 se efectuó de conformidad con los procedimientos establecidos por el Comité de Examen de Directrices de la OMS. Las nuevas recomendaciones clínicas y operacionales que figuran en las directrices se basan en el método GRADE (Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones) de examen de las evidencias y de toma de decisiones. Las orientaciones clínicas, operacionales y programáticas se han basado en la elaboración de modelos, consultas con expertos y estudios de casos nacionales. En el proceso se han identificado las principales lagunas de los conocimientos actuales, que serán las que orienten el futuro programa de investigaciones. Además de las nuevas recomendaciones basadas en el sistema GRADE, en estas directrices se resumen las recomendaciones ya existentes en otras directrices de la OMS, la mayoría de las cuales también se elaboraron con el sistema GRADE o alguna modificación de la puntuación GRADE de la firmeza de las recomendaciones y de la calidad de las evidencias.

Los principales destinatarios de estas directrices son los gestores de los programas nacionales de VIH, sobre todo en los países de ingresos bajos y medios. Se prevé que las directrices orienten las decisiones de política de los países y la planificación de la expansión del TAR. Asimismo, serán un valioso recurso tanto para los clínicos como para fundamentar en los próximos años las prioridades de los organismos de desarrollo, las organizaciones internacionales y no gubernamentales, y los encargados de la ejecución.

Las directrices de 2013 representan un importante paso hacia la consecución del acceso universal a los ARV para tratar y prevenir la infección por VIH, aumentar la eficiencia, impacto y sostenibilidad a largo plazo de los programas de ARV, y lograr el objetivo final de acabar con la epidemia de VIH.

RESUMEN DE LAS NUEVAS RECOMENDACIONES

En los cuadros siguientes se resumen las nuevas recomendaciones de la OMS formuladas en las directrices de 2013 con respecto a las pruebas de detección del VIH y al correspondiente asesoramiento, al TAR y a la prestación de servicios relacionados con el VIH. Asimismo, se resumen las orientaciones formuladas en el capítulo 10 para los gestores de programas. Cuando las recomendaciones no han sufrido cambios con respecto a las directrices de 2010 sobre el TAR, ello se especifica claramente en los cuadros.

Los cuadros no son exhaustivos y no contienen todas las recomendaciones de la OMS que figuran en las presentes directrices, en particular las que se han sacado de otras directrices anteriores de la OMS. Las recomendaciones anteriores de la OMS a las que se hace referencia se encuentran en el capítulo 5, sobre las pruebas de detección del VIH, el asesoramiento y la prevención de la infección; el capítulo 6, sobre la atención general a las personas con VIH; el capítulo 8, sobre la conducta clínica ante las infecciones y otras afecciones concomitantes habituales, y la sección 7.4, sobre la farmacovigilancia y las medidas a adoptar en caso de toxicidad de los fármacos.

Pruebas de detección del VIH y asesoramiento	
Tema y población	Recomendaciones
Realización de las pruebas en la comunidad	<ul style="list-style-type: none"> ● En las epidemias generalizadas se recomiendan las pruebas de detección y el asesoramiento basados en la comunidad y vinculados a los servicios de prevención, atención y tratamiento, además de las pruebas de detección y el asesoramiento practicados a instancias del profesional (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>). ● Para las poblaciones clave se recomiendan las pruebas de detección y el asesoramiento basados en la comunidad y vinculados a los servicios de prevención, atención y tratamiento, además de las pruebas de detección y el asesoramiento practicados a instancias del profesional, cualquiera que sea el contexto epidémico (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>).
Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en adolescentes ^a	<ul style="list-style-type: none"> ● Para los adolescentes de las poblaciones clave se recomiendan las pruebas de detección y el asesoramiento, vinculados a la prevención, la atención y el tratamiento, en todos los contextos epidémicos (epidemias generalizadas, de bajo nivel y concentradas) (<i>recomendación firme, evidencias de calidad muy baja</i>). ● En las epidemias generalizadas se recomiendan las pruebas de detección y el asesoramiento, vinculados a la prevención, la atención y el tratamiento, para todos los adolescentes (<i>recomendación firme, evidencias de calidad muy baja</i>). ● En las epidemias de bajo nivel y concentradas proponemos que todos los adolescentes tengan acceso a las pruebas de detección y al asesoramiento, vinculados a la prevención, la atención y el tratamiento (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja</i>). ● Proponemos que los adolescentes sean asesorados sobre los posibles beneficios y riesgos de que revelen su estado serológico, y que se les empodere y apoye para que puedan decidir si quieren hacerlo, cuándo, cómo y a quién (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja</i>).

Cuándo iniciar el TAR en personas con VIH	
Tema y población	Recomendaciones
Cuándo iniciar el TAR en adultos y adolescentes ^a	<ul style="list-style-type: none"> ● El TAR se debe iniciar de forma prioritaria en toda persona con enfermedad clínica por VIH grave o avanzada (estadios 3 o 4 de la OMS) o ≤ 350 células CD4/mm³ (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● Independientemente del estadio clínico de la OMS, se debe iniciar un TAR en toda persona infectada por el VIH con un número de células CD4 > 350/mm³ y ≤ 500/mm³ (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● Independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4, se debe iniciar un TAR en toda persona con VIH que se encuentre en alguna de las situaciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Infección por VIH y TB activa (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>). • Coinfección por VIH y VHB con signos de hepatopatía crónica grave (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>). • Miembro seropositivo de una pareja serodiscordante, con el fin de reducir la transmisión del VIH al miembro no infectado (<i>recomendación firme, evidencias de calidad alta</i>).
Cuándo iniciar el TAR en embarazadas y mujeres lactantes	<ul style="list-style-type: none"> ● En toda embarazada o mujer lactante con VIH se debe iniciar un tratamiento con tres ARV (TAR), el cual se mantendrá, como mínimo, mientras dure el riesgo de TMI. Las mujeres que cumplan los criterios para recibir tratamiento seguirán con el TAR de por vida (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● Por motivos programáticos y operacionales, sobre todo en las epidemias generalizadas, el TAR instaurado en embarazadas y mujeres lactantes se debe mantener de por vida (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad baja</i>). ● En algunos países, en mujeres que no cumplan los criterios para recibir TAR por motivos relacionados con su propia salud, se puede considerar la posibilidad de interrumpirlo después de que haya terminado el periodo con riesgo de TMI (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad baja</i>).

^aAdolescente: persona de 10 a 19 años.

Cuándo iniciar el TAR en personas con VIH (continuación)	
Tema y población	Recomendaciones
Los ARV y la duración de la lactancia materna	<p>Se mantienen los principios y recomendaciones fundamentales establecidos en 2010. En particular:</p> <p>En función de su contexto particular, las autoridades sanitarias nacionales o subnacionales deben decidir si los servicios de salud aconsejarán y apoyarán a las madres infectadas por VIH para que amamenten a sus hijos y reciban ARV o para que eviten la lactancia materna.</p> <p>Cuando las autoridades nacionales hayan decidido que los servicios de salud maternoinfantil fomenten y apoyen la lactancia materna y la administración de ARV como la estrategia con más probabilidades de proporcionar una supervivencia sin VIH a los lactantes hijos de mujeres infectadas por VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Las madres que se sepa que están infectadas por VIH (y cuyos hijos no lo estén o no se sepa si lo están) deben proporcionar a sus hijos una lactancia exclusivamente materna durante los primeros 6 meses de vida, momento a partir del cual se introducirán los alimentos complementarios adecuados y se les seguirá proporcionando lactancia materna hasta que cumplan el primer año. De ahí en adelante, la lactancia materna solo se debe detener una vez que se les pueda proporcionar una dieta segura y apropiada desde el punto de vista nutricional prescindiendo de la leche materna (<i>recomendación firme, evidencias de calidad alta para los primeros 6 meses; evidencias de calidad baja para la recomendación relativa a los 12 meses</i>).
Cuándo iniciar el TAR en niños	<ul style="list-style-type: none"> ● Independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4, se debe iniciar un TAR en todos los menores de 5 años infectados por VIH. <ul style="list-style-type: none"> • Lactantes diagnosticados en el primer año de vida (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). • Niños de 1 a 5 años infectados por VIH (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja</i>). ● Independientemente del estadio clínico de la OMS, se debe iniciar un TAR en todos los niños de 5 años o más infectados por VIH que presenten ≤ 500 células CD4/mm³. <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 350 células CD4/mm³ (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). • Entre 350 y 500 células CD4/mm³ (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja</i>). ● Independientemente de la edad y del número de células CD4, se debe iniciar un TAR en todos los niños infectados por VIH que presenten enfermedad sintomática grave o avanzada (estadios clínicos 3 o 4 de la OMS) (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● Se debe iniciar un TAR en todo niño de menos de 18 meses en el que se haya establecido un diagnóstico clínico de sospecha de infección por VIH (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>).

Con qué regímenes ARV comenzar	
Tema y población	Recomendaciones
Regímenes ARV de primera línea para adultos	<ul style="list-style-type: none"> ● El TAR de primera línea debe consistir en dos INRT más un INNRT. <ul style="list-style-type: none"> ● Como opción preferida para el TAR inicial se recomienda TDF + 3TC (o FTC) + EFV en una CDF (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● En caso de que la combinación TDF + 3TC (o FTC) + EFV esté contraindicada o no esté disponible, se recomienda alguna de las opciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ● AZT + 3TC + EFV ● AZT + 3TC + NVP ● TDF + 3TC (o FTC) + NVP <i>(recomendación firme, evidencias de calidad intermedia)</i>. ● Los países deben abandonar la utilización de la d4T en los regímenes de primera línea debido a su bien conocida toxicidad metabólica (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>).
TAR de primera línea para embarazadas, mujeres lactantes y niños lactantes	<ul style="list-style-type: none"> ● Una CDF consistente en TDF + 3TC (o FTC) + EFV administrada una vez al día es el TAR de primera línea recomendado para mujeres lactantes y embarazadas, incluidas las que se encuentren en el primer trimestre de la gestación, así como para mujeres en edad fecunda. La recomendación se aplica tanto al TAR de por vida como al TAR iniciado con fines de PTMI y posteriormente suspendido (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja a intermedia: evidencias de calidad intermedia para los adultos en general, pero de calidad baja para las embarazadas y las mujeres lactantes, así como para los niños lactantes</i>). ● Los lactantes amamantados cuyas madres estén recibiendo TAR recibirán 6 semanas de profilaxis con NVP una vez al día. Los que estén recibiendo lactancia artificial recibirán 4 a 6 semanas de profilaxis con NVP una vez al día (o AZT dos veces al día). La profilaxis para el lactante debe empezar al nacer o una vez que se reconozca la exposición al VIH tras el parto (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia para los lactantes que estén recibiendo lactancia materna; recomendación firme, evidencias de calidad baja para los lactantes que solo estén recibiendo lactancia artificial</i>).

Con qué regímenes ARV comenzar (continuación)	
Tema y población	Recomendaciones
TAR de primera línea para menores de 3 años	<ul style="list-style-type: none"> ● En todo niño menor de 3 años (36 meses) infectado por VIH se debe utilizar como TAR de primera línea un régimen basado en el LPV/r, independientemente de la exposición a INNRT. Si no es viable el régimen basado en el LPV/r, se debe iniciar el tratamiento con un régimen basado en la NVP (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● Cuando se pueda determinar la carga viral, se debe considerar la posibilidad de sustituir el LPV/r por un INNRT, después de que se haya logrado una supresión viral sostenida (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad baja</i>). ● En lactantes y niños menores de 3 años infectados por VIH que presenten TB mientras estén recibiendo un régimen ARV que contenga NVP o LPV/r, se recomienda ABC + 3TC + AZT. Una vez que se haya completado el tratamiento de la TB, se detendrá este régimen y se reinstaurará el inicial (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● En lactantes y niños menores de 3 años infectados por VIH, los INNRT básicos de un régimen ARV serán ABC + 3TC o AZT + 3TC (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>).
TAR de primera línea para niños mayores de 3 años (incluidos los adolescentes)	<ul style="list-style-type: none"> ● En niños mayores de 3 años (incluidos los adolescentes) infectados por VIH, el INNRT preferido para el tratamiento de primera línea es el EFV, y la alternativa es la NVP (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>). ● En niños de 3 a 10 años (y en adolescentes de peso < 35 kg) infectados por VIH, los INNRT básicos de un régimen ARV serán los siguientes, por orden de preferencia: <ul style="list-style-type: none"> • ABC + 3TC • AZT o TDF + 3TC (o FTC) (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad baja</i>). ● En adolescentes (10 a 19 años) de peso > 35 kg infectados por VIH, los INNRT básicos de un régimen ARV se armonizarán con los de los adultos y serán los siguientes, por orden de preferencia: <ul style="list-style-type: none"> • TDF + 3TC (o FTC) • AZT + 3TC • ABC + 3TC (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>).

Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento	
Tema y población	Recomendaciones
Todas las poblaciones	<ul style="list-style-type: none"> ● Se recomienda la determinación de la carga viral como método preferido para diagnosticar y confirmar el fracaso del tratamiento con ARV (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>). ● Si la determinación de la carga viral no está disponible de forma sistemática, se puede recurrir a la monitorización clínica y del número de células CD4 para diagnosticar el fracaso del tratamiento (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>).
TAR de segunda línea: a qué régimen ARV cambiar	
Tema y población	Recomendaciones
<p>A qué regímenes ARV cambiar en adultos y adolescentes</p> <p><i>(se incluyen las embarazadas y las mujeres lactantes)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ● El TAR de segunda línea para adultos debe consistir en dos INRT + un IP potenciado con ritonavir. ● Se recomienda la siguiente secuencia de INRT como opciones de segunda línea: <ul style="list-style-type: none"> • Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en TDF + 3TC (o FTC), se utilizará AZT + 3TC como los INRT básicos de los regímenes de segunda línea. • Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en AZT o d4T + 3TC, se utilizará TDF + 3TC (o FTC) como los INRT básicos de los regímenes de segunda línea. ● Como método preferido se recomienda el uso de los INRT básicos en CDF (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● Los IP potenciados preferidos para el TAR de segunda línea son el ATV/r y el LPV/r en CDF termoestables (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>).

TAR de segunda línea: a qué régimen ARV cambiar (continuación)	
Tema y población	Recomendaciones
A qué regímenes de TAR cambiar en niños <i>(se incluyen los adolescentes)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en INNRT, se recomienda un IP potenciado más dos INNRT como régimen de segunda línea; el IP potenciado preferido es el LPV/r (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en LPV/r, los menores de 3 años deben continuar con su régimen de primera línea, pero se deben adoptar medidas para mejorar la observancia (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja</i>). ● Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en LPV/r, los niños mayores de 3 años deben cambiar a un régimen de segunda línea que contenga un INNRT más dos INNRT; el INNRT preferido es el EFV (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad baja</i>). ● Tras el fracaso de un régimen de primera línea consistente en ABC o TDF + 3TC (o FTC), los INNRT básicos preferidos para el TAR de segunda línea son AZT + 3TC (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>). ● Tras el fracaso de un régimen de primera línea que contenga AZT o d4T + 3TC (o FTC), los INNRT básicos preferidos para el TAR de segunda línea son ABC o TDF + 3TC (o FTC) (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>).
TAR de tercera línea	
Tema y población	Recomendaciones
Todas las poblaciones	<ul style="list-style-type: none"> ● Los programas nacionales deben formular políticas sobre el TAR de tercera línea (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad baja</i>). ● Los regímenes de tercera línea deben incluir nuevos fármacos con un riesgo mínimo de resistencia cruzada con los regímenes utilizados con anterioridad, tales como los inhibidores de la integrasa o los INNRT e IP de segunda generación (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad baja</i>). ● Los pacientes cuyo régimen de segunda línea haya fracasado y no tengan opción a nuevos ARV deben continuar con un régimen tolerado (<i>recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja</i>).
Consideraciones especiales en niños	<ul style="list-style-type: none"> ● Cuando fracasen los tratamientos de segunda línea hay que explorar estrategias que equilibren los beneficios y los riesgos para los niños. Para los niños mayores y los adolescentes, que disponen de más opciones terapéuticas, puede ser posible crear regímenes de tercera línea con nuevos fármacos utilizados en los adultos, tales como la ETV, el DRV o el RAL. Los niños cuyos regímenes de segunda línea hayan fracasado y no dispongan de nuevos ARV deben continuar con un régimen tolerado. Aunque se detenga el TAR, sigue siendo necesario prevenir las infecciones oportunistas, aliviar los síntomas y tratar el dolor.

Operaciones y prestación de servicios	
Tema	Recomendaciones
Intervenciones para optimizar la observancia del TAR	<ul style="list-style-type: none"> ● Los mensajes de texto por telefonía móvil pueden utilizarse como recordatorios, integrándolos en un paquete de intervenciones para fomentar la observancia del TAR (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>).
Integración y vinculación de los servicios	<ul style="list-style-type: none"> ● En las epidemias generalizadas, el TAR de las embarazadas y puérperas, así como de los lactantes, se debe iniciar y mantener en los entornos donde se proporcione la atención sanitaria maternoinfantil, con vinculación y derivación a la atención continua relacionada con el VIH y el TAR, cuando proceda (<i>recomendación firme, evidencias de calidad muy baja</i>). ● En medios con gran carga de VIH y TB, el TAR del paciente con VIH se debe iniciar en el entorno donde se proporcione el tratamiento de la TB, vinculándolo a la atención continua relacionada con el VIH y el TAR (<i>recomendación firme, evidencias de calidad muy baja</i>). ● En medios con gran carga de VIH y TB, el tratamiento de la TB en pacientes con VIH podrá proporcionarse en entornos asistenciales relacionados con el VIH donde también se haya hecho el diagnóstico de la TB (<i>recomendación firme, evidencias de calidad muy baja</i>). ● En pacientes con VIH candidatos al TAR, este se debe iniciar y mantener en entornos asistenciales donde se proporcione tratamiento de sustitución con opioides (<i>recomendación firme, evidencias de calidad muy baja</i>).
Descentralización del tratamiento y la atención	<p>Para descentralizar el inicio y el mantenimiento del TAR se considerarán las opciones siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Inicio del TAR en hospitales y su mantenimiento en centros sanitarios periféricos (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>). ● Inicio y mantenimiento del TAR en centros sanitarios periféricos (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja</i>). ● Inicio del TAR en centros sanitarios periféricos, y su mantenimiento en el ámbito comunitario (es decir, fuera de los centros sanitarios, en lugares tales como unidades móviles, puestos de salud, servicios a domicilio u organizaciones comunitarias) entre consultas clínicas periódicas (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>).

Operaciones y prestación de servicios (continuación)	
Tema	Recomendaciones
Delegación de funciones	<ul style="list-style-type: none"> ● Los clínicos no médicos y el personal de enfermería y partería capacitado pueden iniciar el TAR de primera línea (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● Los clínicos no médicos y el personal de enfermería y partería capacitado pueden mantener el TAR (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ● Los agentes de salud comunitarios capacitados pueden, bajo supervisión, dispensar el TAR entre consultas clínicas periódicas (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>).
Orientaciones para los gestores de programas	
Tema	Recomendaciones
Orientaciones para los gestores de programas	<p>Para decidir sobre la aplicación de las recomendaciones clínicas y operacionales se recomienda que:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● las autoridades nacionales lo hagan mediante un proceso transparente, abierto y fundamentado que cuente con una amplia participación de los interesados, en particular de las comunidades afectadas, y tenga en cuenta la especificidad de las recomendaciones en cuestión; ● el proceso de toma de decisiones tenga en cuenta los datos sobre la epidemiología nacional y local del VIH, el desempeño actual del programa de TAR y el contexto socioeconómico, normativo y jurídico, en particular los aspectos presupuestarios, las necesidades en materia de recursos humanos y otras repercusiones en el sistema de salud. En este último aspecto se identificarán los insumos y sistemas disponibles en la actualidad y las áreas que necesitan nuevas inversiones; ● el proceso de toma de decisiones tenga en cuenta consideraciones éticas, de equidad y de derechos humanos, las repercusiones y la costoefectividad, y la oportunidad y los riesgos de las opciones de ejecución alternativas.

INTRODUCCIÓN

01

1.1	Antecedentes y contexto	38
1.2	Fundamentos de las directrices unificadas	39
1.3	Objetivos	39
1.4	Público destinatario	39
1.5	Alcance y componentes	40
1.5.1	Capítulos introductorios	40
1.5.2	Orientaciones clínicas	40
1.5.3	Orientaciones operacionales y relacionadas con la prestación de servicios	40
1.5.4	Orientaciones para los gestores de programas	41
1.5.5	Monitorización y evaluación	41

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes y contexto

La OMS publicó sus primeras directrices sobre el uso del TAR para la infección por VIH en adultos y adolescentes en 2002 (1), y sobre el uso de ARV para la PTMI en 2001 y 2004 (2). Con la actualización de esas directrices en 2006 (3–5), se introdujo el concepto de enfoque de salud pública y se empezó a apostar por regímenes ARV simplificados y armonizados (6). Las citadas publicaciones han venido representando, junto con sus actualizaciones (las más recientes se editaron en 2010 (7–9)), una importante herramienta de orientación para los países que en el pasado decenio han optado por ampliar sus programas nacionales de ARV. Ahora, en 2013, tras revisar estos documentos y combinarlos con otros también relacionados con los ARV, la OMS publica por primera vez un conjunto único de directrices unificadas que aborda el uso terapéutico y profiláctico de los ARV en todos los grupos de edad y de población, y en la totalidad del amplio proceso asistencial relacionado con el VIH.

Las presentes directrices han sido actualizadas entre finales de 2012 y principios de 2013. Los regímenes de TAR ahora disponibles, incluso en los países más pobres, son más seguros, sencillos, eficaces y asequibles de lo que han sido nunca. Existen nuevas estrategias y enfoques de las pruebas que están posibilitando un diagnóstico más precoz del VIH, en una mayor variedad de entornos, y se está empezando a disponer de nuevas tecnologías, más asequibles, para monitorizar a los pacientes que reciben TAR. Los países están avanzando hacia la implantación de regímenes con tres fármacos y una programación simplificada de la PTMI, con hincapié en la salud a largo plazo de las embarazadas y madres con VIH y sus hijos. Hay nuevas evidencias de peso que demuestran que el uso de ARV ofrece importantes beneficios en cuanto a la prevención de la transmisión del virus (10). Aunque los países se encuentran en diferentes etapas en lo que atañe a la cobertura del TAR y la aplicación de las directrices de 2010 (7–9), y aunque subsisten importantes lagunas en materia de investigación, se observa a nivel mundial una tendencia constante a ampliar el acceso al tratamiento y asegurar su inicio más precoz.

Al ampliar los criterios para recibir TAR y las opciones de uso de los ARV, se crean nuevas oportunidades para salvar vidas y reducir la transmisión del VIH, aunque ello también puede plantear importantes desafíos de orden técnico, operacional, programático y ético a los responsables de la formulación y ejecución de políticas en muchos países de ingresos bajos y medios. Uno de los retos consiste en aplicar una combinación estratégica de enfoques que permita lograr un diagnóstico más precoz de la infección por VIH, tanto en los centros sanitarios como en el ámbito comunitario. También es necesario asegurar vínculos y sistemas de derivación eficaces entre los establecimientos asistenciales; enfoques innovadores y descentralizados en relación con la prestación de servicios de TAR; y servicios de apoyo a la observancia del tratamiento e intervenciones conexas que sean eficientes y promuevan la permanencia de los pacientes en los programas de atención crónica. Es asimismo primordial disponer de instrumentos fiables y asequibles, de calidad garantizada, para la monitorización de laboratorio, de una capacidad adecuada en materia de recursos humanos sanitarios y de un suministro ininterrumpido de fármacos.

A nivel programático, los países a menudo encuentran dificultades para llegar a las personas que más necesitan los ARV. Puede ocurrir que tengan que adoptar decisiones difíciles para asignar los limitados recursos disponibles y determinar las prioridades programáticas de un modo que favorezca un uso óptimo de los ARV con fines terapéuticos y profilácticos, en combinación con otros métodos de prevención del VIH. Por otro lado, es probable que los programas nacionales de sida tengan que justificar el incremento de las inversiones en programas de ARV evaluando los costos y beneficios y demostrando su impacto en la morbilidad, mortalidad e incidencia de la infección por VIH.

1.2 Fundamentos de las directrices unificadas

Las directrices unificadas ofrecen las ventajas previstas que se detallan a continuación.

Las orientaciones sobre el uso de los ARV se presentan en el contexto del proceso asistencial integral relacionado con la prevención, la atención y el tratamiento del VIH. Además de facilitar recomendaciones sobre el uso clínico de los ARV con fines terapéuticos, las directrices abordan también otros aspectos importantes de la atención relacionada con el VIH.

Las directrices abordan el uso de los ARV en todos los grupos de edad y de población. Las directrices, hasta ahora independientes, sobre el uso del TAR en adultos y adolescentes se han combinado con las centradas en los niños y la PTMI, en un intento de armonizar en la medida de lo posible los regímenes y enfoques terapéuticos con ARV para todos los grupos de edad y de población.

Se asegura la armonización entre directrices nuevas y directrices ya existentes. El proceso de unificación ha permitido armonizar las recomendaciones nuevas con las directrices OMS ya vigentes en esta esfera.

La unificación promueve la coherencia de enfoques y los vínculos entre los diferentes entornos. Las recomendaciones unificadas propician los vínculos y promueven la coherencia de enfoques entre los diferentes entornos en los que se pueden ofrecer servicios basados en el uso de ARV o conexos, como los servicios de atención especializada en relación con el VIH, atención primaria, atención comunitaria, salud maternoinfantil, control de la TB o atención a los consumidores de drogas.

Las actualizaciones se harán de manera más oportuna y exhaustiva. Las directrices unificadas permiten examinar cada dos años de forma exhaustiva las principales implicaciones clínicas, operacionales y programáticas de los adelantos científicos y de las prácticas emergentes en lo tocante al uso de ARV en todas las poblaciones, grupos de edad y entornos.

1.3 Objetivos

Los objetivos de las directrices unificadas son:

- proporcionar recomendaciones clínicas basadas en evidencias y debidamente actualizadas que ayuden a concretar un enfoque de salud pública en relación con la administración de ARV para el tratamiento y la prevención del VIH en el contexto del proceso asistencial integral al paciente con VIH, con énfasis en los sistemas de salud con escasos recursos y capacidad;
- facilitar orientación sobre las principales cuestiones operacionales y de prestación de servicios que deben abordarse para ampliar el acceso a los servicios relacionados con el VIH, fortalecer el proceso asistencial integral al paciente con VIH y lograr una integración aún mayor del suministro de ARV en los sistemas de salud; y
- ofrecer orientación programática a las instancias decisorias y de planificación nacionales sobre la adaptación de las recomendaciones clínicas y operacionales, el establecimiento de prioridades en esa esfera y la aplicación práctica de las mismas, así como sobre la monitorización de su ejecución y su impacto.

1.4 Público destinatario

Las directrices han sido concebidas principalmente para ser utilizadas por gestores de programas nacionales de control del VIH, aunque también serán de interés para:

- comités consultivos nacionales sobre tratamiento y prevención del VIH;
- gestores de programas nacionales de control de la TB;
- gestores de programas de salud de la madre, el recién nacido y el niño y programas de salud reproductiva;
- clínicos y otros profesionales sanitarios;
- gestores de servicios nacionales de laboratorio;

- personas con VIH y organizaciones comunitarias; y
- organismos y organizaciones internacionales y bilaterales que facilitan apoyo financiero y técnico a programas de control del VIH en entornos con escasos recursos.

1.5 Alcance y componentes

Las directrices se centran en los aspectos clínicos, operacionales y programáticos relacionados con el uso de ARV en el tratamiento y la prevención del VIH (figura 1.1).

1.5.1 Capítulos introductorios

Las directrices incluyen varios capítulos introductorios.

Capítulo 1: Se describen los antecedentes, el contexto, los fundamentos y los objetivos de las directrices y el público destinatario.

Capítulo 2: Se resumen los principios rectores de las directrices.

Capítulo 3: Se describen los métodos y el proceso empleados para elaborar las directrices.

Capítulo 4: Se describe el formato utilizado para presentar las nuevas recomendaciones.

1.5.2 Orientaciones clínicas

Las recomendaciones incluidas en los capítulos 5, 6 y 7 abordan los aspectos fundamentales relacionados con el uso terapéutico y profiláctico de los ARV en todos los grupos de edad y de población a lo largo de todo el proceso asistencial relacionado con el VIH, desde el diagnóstico, hasta la atención y el tratamiento.

Capítulo 5: Se resumen los enfoques utilizados para las pruebas de detección del VIH y el correspondiente asesoramiento, con las oportunas remisiones a anteriores orientaciones de la OMS. El capítulo incluye además una sinopsis de los enfoques relativos al uso de ARV para prevenir la transmisión del VIH (profilaxis anterior y posterior a la exposición al VIH y uso de ARV con fines preventivos en parejas serodiscordantes) en el contexto de la prevención combinada integral del VIH, con las oportunas remisiones a directrices OMS ya existentes. Obsérvese que las directrices no abordan intervenciones preventivas conductuales, estructurales o biomédicas que no impliquen el uso de ARV.

Capítulo 6: Se resumen los aspectos generales de la atención prestada al paciente con VIH desde el momento en que se le diagnostica la infección hasta que se comienza a administrarle TAR, con una breve descripción de las prácticas para vincular a las personas diagnosticadas como seropositivas con los servicios de atención y tratamiento del VIH, los componentes de un paquete de atención general y las estrategias empleadas para preparar a los afectados para el comienzo del TAR.

Capítulo 7: Incluye recomendaciones sobre el TAR en adultos (incluidas las embarazadas y las mujeres lactantes), adolescentes y niños, tales como recomendaciones actualizadas aplicables a la mayoría de los grupos de población con respecto a la determinación del momento óptimo para iniciar el TAR (cuándo iniciar el TAR); recomendaciones actualizadas sobre los regímenes terapéuticos de primera y segunda línea más eficaces y viables (con qué regímenes iniciar el TAR y a qué régimen cambiar); recomendaciones actualizadas para supervisar la respuesta al TAR y su toxicidad; y un análisis del TAR de tercera línea.

Capítulo 8: Incluye un resumen de los enfoques utilizados en la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas comunes en personas con VIH, otras coinfecciones y otras enfermedades concomitantes, con remisión a las oportunas directrices OMS ya existentes.

1.5.3 Orientaciones operacionales y relacionadas con la prestación de servicios

Capítulo 9: Se hacen recomendaciones en relación con seis grandes esferas operacionales y de prestación de servicios en las que es primordial intervenir para proseguir la expansión de los programas de ARV y asegurar su eficacia y sostenibilidad en el conjunto del sistema de salud. Esas seis esferas son: la permanencia en el proceso asistencial; la observancia del TAR; los recursos humanos; los modelos de prestación de servicios, con énfasis en la descentralización del TAR hacia los servicios de atención primaria y su integración en los

programas de tratamiento de la TB, de atención prenatal y materno-infantil y los servicios de atención a los consumidores de drogas; los servicios de laboratorio; y los sistemas de gestión de suministros.

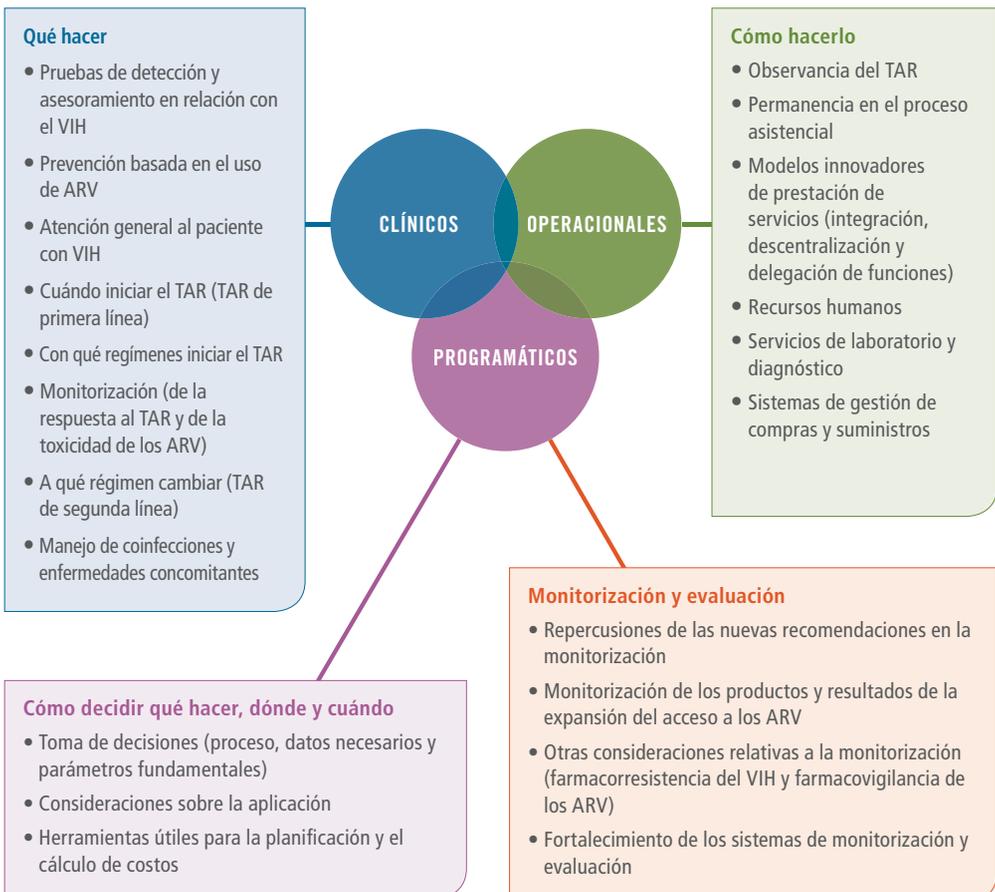
1.5.4 Orientaciones para los gestores de programas

Capítulo 10: La finalidad que se persigue es ayudar a los países en los procesos de toma de decisiones y planificación de programas. La aplicación de estas orientaciones implicará diversas combinaciones de políticas según el contexto local, atendiendo a aspectos como: la prevalencia y dinámica de la infección por VIH; los modos de transmisión; la organización y la capacidad de los sistemas de salud; la renta relativa; y la cobertura actual de las intervenciones. En el capítulo 10 se propone una serie de medidas para asegurar procesos de toma de decisiones equitativos, integradores y transparentes en los países; se analizan diversos parámetros que conviene examinar a la hora de evaluar y adaptar las recomendaciones mundiales según el contexto de cada país; y se proponen algunas herramientas para el cálculo de costos y la planificación. Se incluyen asimismo diversas consideraciones sobre la aplicación relativas al sistema de salud y sobre la puesta en práctica de determinadas recomendaciones clave contenidas en las directrices.

1.5.5 Monitorización y evaluación

Capítulo 11: Se facilita orientación sobre las repercusiones de las nuevas recomendaciones en la monitorización. Se propone una serie de indicadores que se pueden utilizar para seguir de cerca la aplicación de las nuevas recomendaciones, así como indicadores para supervisar el desempeño de los programas a lo largo de todo el proceso asistencial. En este capítulo se destacan asimismo las oportunidades que brindan las nuevas recomendaciones para revisar y fortalecer los sistemas de monitorización y evaluación.

Figura 1.1 Componentes de las directrices unificadas



PRINCIPIOS RECTORES

02

2.1	Contribución a los objetivos sanitarios mundiales	44
2.2	Enfoque de salud pública	44
2.3	Fortalecimiento de los sistemas de salud a través de la innovación y el aprendizaje	44
2.4	Aumento de la eficacia y eficiencia de los programas	45
2.5	Promoción de los derechos humanos y la equidad sanitaria	45
2.6	Aplicación en función del contexto local	45

2. PRINCIPIOS RECTORES

2.1 Contribución a los objetivos sanitarios mundiales

La puesta en práctica de estas directrices contribuirá a avanzar hacia el logro del acceso universal a la prevención, el tratamiento, la atención y el apoyo relacionados con el VIH, de conformidad con las metas y objetivos articulados en la *Declaración política sobre el VIH y el SIDA (1)* de 2006 y la *Declaración política sobre el VIH y el SIDA: Intensificación de nuestro esfuerzo para eliminar el VIH y el SIDA (2)* de 2011. Las directrices ayudarán también a alcanzar las metas específicamente referidas al sector de la salud que se enuncian en la *Estrategia mundial OMS del sector sanitario sobre el VIH/sida, 2011-2015 (3)* y en el *Plan mundial para eliminar las nuevas infecciones por VIH en niños para el 2015 y para mantener con vida a sus madres, 2011-2015 (4)*. Las principales metas para 2015 incluyen: reducir a la mitad el porcentaje de jóvenes entre 15 y 25 años infectados por VIH, en comparación con 2009; reducir el número de nuevos casos de infección por VIH en la población infantil en un 90%, en comparación con 2009; reducir el número de defunciones por causas relacionadas con el VIH en un 25%, en comparación con 2009; reducir a la mitad el número de defunciones maternas relacionadas con el VIH, en comparación con 2009; reducir a la mitad el número de defunciones por TB, en comparación con 2004; y proporcionar TAR a 15 millones de personas en los países de ingresos bajos y medios. A más largo plazo, las directrices contribuirán, y servirán de fundamento, a los esfuerzos encaminados a lograr la cobertura sanitaria universal, que constituye uno de los pilares fundamentales de la agenda para el desarrollo después de 2015.

2.2 Enfoque de salud pública

En consonancia con las orientaciones proporcionadas por la OMS en relación con el VIH desde 2002, las presentes directrices están basadas en un enfoque de salud pública para ampliar el uso de los ARV con fines terapéuticos y profilácticos (5). La aplicación de un enfoque de salud pública responde al deseo de asegurar a toda la población el acceso más amplio posible a unos servicios de alta calidad, sobre la base de métodos simplificados y normalizados, y de hallar un punto intermedio entre la aplicación del nivel asistencial confirmado como óptimo y lo que es viable a gran escala en contextos con escasos recursos.

2.3 Fortalecimiento de los sistemas de salud a través de la innovación y el aprendizaje

Las recomendaciones e innovaciones en materia de prestación de servicios descritas en estas directrices deben aplicarse con la finalidad de fortalecer el proceso asistencial integral y los sistemas de salud en el sentido más amplio, en particular la atención primaria y la atención crónica.

En muchos entornos con una elevada carga de morbilidad por VIH ya se ha empezado a integrar los servicios de atención al paciente con VIH en establecimientos de los primeros niveles de atención sanitaria; por otro lado, los servicios de PTMI se están convirtiendo cada vez más en elemento básico de los servicios de salud maternoinfantil. Los servicios relacionados con el VIH, la TB, la hepatitis, el consumo de drogas y la reducción de daños se están integrando en grado desigual. A medida que las personas que reciben TAR empiecen a envejecer y que la infección por VIH se convierta en una enfermedad crónica y controlable, la mejora de la integración de los servicios relacionados con el VIH en la atención a las enfermedades no transmisibles también irá cobrando mayor importancia. De acuerdo con estas tendencias, las directrices promueven la adaptación de modelos de prestación de servicios que refuerzan el proceso asistencial en relación con el VIH y propician un inicio precoz del TAR en diversos entornos, asegurando que las personas sean derivadas a los servicios que correspondan y velando por que permanezcan en ellos y observen el tratamiento de por vida.

Conviene estudiar en los programas nacionales de control del VIH la posibilidad de llevar a cabo investigaciones sobre la aplicación, con miras a determinar el mejor modo de adoptar y adaptar estas directrices a los respectivos contextos locales y ampliar los servicios más eficientes y eficaces.

2.4 Aumento de la eficacia y eficiencia de los programas

En contextos en que los recursos financieros son escasos, existen prioridades contrapuestas y el sistema de salud está sometido a restricciones, puede ocurrir que los países tengan que hacer elecciones difíciles entre un abanico cada vez más amplio de opciones en cuanto al uso de ARV para reducir las tasas de morbilidad, mortalidad y transmisión del VIH. Las presentes directrices parten del principio de que los países deben seguir ampliando y optimizando la eficacia y eficiencia de los programas de control del VIH aplicando al uso de ARV un enfoque estratégico que incluya:

- dar prioridad a la administración de ARV a las personas con VIH que más necesitan el tratamiento;
- estudiar posibilidades de aumentar el impacto de los ARV en la prevención del VIH, iniciando el tratamiento más precozmente en determinados grupos de población;
- aumentar la eficacia y el alcance de los programas de ARV en todo el proceso asistencial mediante una combinación estratégica de métodos de calidad garantizada para las pruebas del VIH, mejorando la observancia y la permanencia de los pacientes en la asistencia, buscando fórmulas innovadoras para la prestación de servicios, integrando el TAR en una gama más amplia de entornos y reforzando los vínculos entre los distintos servicios; y
- emprender esfuerzos, tanto a corto como a más largo plazo, encaminados a optimizar y armonizar los regímenes terapéuticos y aumentar su asequibilidad, así como a concebir y poner en práctica servicios de diagnóstico y de laboratorio sencillos y más asequibles que se ofrezcan en el mismo lugar de consulta.

2.5 Promoción de los derechos humanos y la equidad sanitaria

El acceso a los servicios de prevención, tratamiento, atención y apoyo en relación con el VIH debe ser reconocido como fundamental para lograr el derecho universal a la salud; en ese sentido, las presentes directrices han de aplicarse sobre la base de los principales derechos humanos y principios éticos. En general, los programas de control del VIH deben velar por que los ARV y las intervenciones conexas estén al alcance de las personas que más los necesitan, en particular las embarazadas, los niños y las poblaciones clave, y por que se administren en un entorno lo menos propenso posible a la estigmatización y la discriminación. Debe obtenerse en todos los casos el consentimiento informado del paciente, sobre todo para someterlo a las pruebas del VIH, aunque también para iniciar el TAR. Es asimismo imprescindible que estén en vigor las salvaguardias necesarias para garantizar la confidencialidad.

Es posible que algunos países se enfrenten a importantes desafíos éticos al intentar aplicar estas directrices en contextos caracterizados por la escasez de recursos y capacidad de los sistemas de salud. Uno de los principales retos puede residir en priorizar la administración del TAR a las personas más enfermas y a las que ya están recibiendo tratamiento, procurando al mismo tiempo ampliar los criterios para iniciar el tratamiento. Cada país tendrá que programar su propia estrategia para asegurar que los programas de ARV en marcha no se interrumpan y promover una ampliación del acceso al tratamiento que sea justa y equitativa.

2.6 Aplicación en función del contexto local

La aplicación de las recomendaciones contenidas en las presentes directrices debe fundamentarse en el contexto local, atendiendo a factores tales como la epidemiología del VIH, la disponibilidad de recursos, la organización y capacidad del sistema de salud y la costoefectividad prevista de las intervenciones. El hecho de que se recomiende encarecidamente la adopción de un enfoque específico en relación con la prestación de servicios no deberá entenderse necesariamente como un apoyo incondicional al modelo propuesto, en detrimento de otros modelos eficaces de prestación de servicios que puedan estar en vigor en los países.

MÉTODOS Y PROCESO DE ELABORACIÓN DE LAS DIRECTRICES

03

3.1	Perspectiva general	48
3.2	Fuentes de información	48
3.3	Participación externa	49
3.3.1	Grupos de elaboración de las directrices y proceso de revisión inter pares	49
3.3.2	Conflictos de intereses	49
3.4	Proceso de formulación de las recomendaciones	50
3.5	Otros métodos	53
3.6	Difusión	53

3. MÉTODOS Y PROCESO DE ELABORACIÓN DE LAS DIRECTRICES

3.1 Perspectiva general

Las directrices unificadas de 2013 incluyen recomendaciones nuevas y recomendaciones ya existentes, así como otras orientaciones relativas a todo el proceso asistencial relacionado con el VIH. Así, por ejemplo, ofrecen orientaciones sobre el diagnóstico del VIH, la atención general a los pacientes afectados y el uso estratégico de ARV para el tratamiento y la prevención de la infección por VIH, con un enfoque de salud pública. Las nuevas recomendaciones clínicas y operacionales se han elaborado con arreglo al procedimiento establecido al efecto por el Comité de Examen de Directrices de la OMS (1) y están basadas en el sistema GRADE (Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones) (2–11). La mayoría de las recomendaciones citadas en relación con orientaciones vigentes se formularon aplicando el sistema GRADE. En los contados casos en que no se utilizó esta metodología, se incluye una nota al efecto. En el capítulo 10 se prescindió de la metodología GRADE, ya que las orientaciones programáticas no contienen ninguna recomendación formal.

3.2 Fuentes de información

Para formular las nuevas recomendaciones se utilizaron las fuentes de información que a continuación se detallan.

- Se encargaron **revisiones sistemáticas** en relación con 41 temas estructurados con arreglo al formato PICO (población, intervención, comparación y resultados) por el Grupo de orientación para la elaboración de las directrices de la OMS (3) (anexo web: www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). Los 46 temas abarcan la totalidad del proceso asistencial al paciente con VIH (9 temas sobre cuándo iniciar el TAR; 11 sobre con qué regímenes iniciar el TAR; 4 sobre la monitorización de la respuesta al tratamiento; 6 sobre la vigilancia de la toxicidad; 11 sobre diversos aspectos relacionados con la prestación de servicios; y 5 sobre intervenciones para mejorar la observancia terapéutica). El Grupo de orientación para la elaboración de las directrices de la OMS estableció los resultados clave de las revisiones de las evidencias clínicas (mortalidad, morbilidad, transmisión y reacciones adversas graves) y las revisiones centradas en la prestación de servicios operacionales (mortalidad, morbilidad, transmisión, acceso, permanencia en el proceso asistencial, supresión viral y observancia) en consulta con los Grupos de elaboración de las directrices. Las revisiones sistemáticas fueron encargadas a investigadores externos, que elaboraron protocolos de búsqueda y examinaron las evidencias científicas disponibles. Para las búsquedas en bases de datos electrónicas (MEDLINE/PubMed, Embase, CENTRAL), bases de datos de congresos (Aegis, AIDSearch, NLM Gateway y búsquedas manuales) y registros de ensayos clínicos (<http://clinicaltrials.gov>, www.controlled-trials.com y <http://www.pactr.org>), se utilizaron palabras clave y cadenas de búsqueda pertinentes. En el anexo web (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes>) figuran los protocolos de búsqueda, la lista completa de preguntas utilizadas en las revisiones y tablas GRADE, junto con los resúmenes de evidencias correspondientes a cada uno de los temas.
- Se empleó una **tabla estandarizada de evidencias basada en el sistema GRADE** para presentar, resultado por resultado, los resúmenes cuantitativos de las evidencias y la evaluación de su calidad para cada pregunta PICO. Se utilizó el sistema GRADE para clasificar la calidad de las evidencias (4–10) y la firmeza de las recomendaciones (11) (recuadro 3.1; anexo web: www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).
- Se realizaron **consultas comunitarias** en relación con los valores y preferencias en las esferas prioritarias para las directrices a través de encuestas en línea y debates moderados en ciberforos con redes de la sociedad civil, coordinados por la Alianza Internacional contra el VIH/SIDA y la organización *Global Network of People Living with HIV* (GNP+). También se celebraron debates con grupos focales en Uganda y Malawi sobre las experiencias de las embarazadas sometidas a TAR de por vida, y en Sudáfrica sobre la PTMI y el TAR pediátrico en el contexto nacional (anexo web: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes>).

- Se organizaron **dos consultas mundiales a representantes comunitarios y de la sociedad civil** en relación con la prestación de servicios a lo largo de todo el proceso asistencial en entornos con epidemia generalizada o concentrada.
- Se celebraron **consultas con profesionales de la salud** que trabajan con adultos y con niños, sobre los valores y preferencias relacionados con las esferas prioritarias abordadas en las directrices, a través de una ciberencuesta (anexo web: www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).
- En 2012 se publicó el **sexto examen anual del Servicio de Medicamentos y Pruebas Diagnósticas del Sida de la OMS**, que versa sobre el uso de ARV y medios de diagnóstico en 80 países de ingresos bajos y bajos-medios (anexo web: www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).
- Se elaboraron **modelos matemáticos** sobre el impacto y la costoefectividad del inicio precoz del TAR en diversos grupos de población y entornos, con datos procedentes de países con epidemia generalizada o concentrada (India, Kenia, Sudáfrica, Viet Nam y Zambia), junto con modelos sobre diversas estrategias de monitorización del tratamiento, labor esta que corrió a cargo de *HIV Modelling Consortium* (anexo www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).
- Se llevó a cabo una **evaluación del impacto** en la que se utilizó el modelo Spectrum para estimar el aumento del número de adultos y niños candidatos al TAR con arreglo a diversos criterios (anexo web: www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).
- Se facilitaron **informes sobre las experiencias de aplicación en los países**, más concretamente sobre: el uso de la opción B+ para la PTMI en Malawi; la introducción del TDF en regímenes ARV de primera línea en Zambia; la eliminación progresiva de la d4T en Zimbabwe; y la expansión de la determinación de la carga viral en los programas de Médicos sin Fronteras en el África meridional.
- Se realizó una **ciberencuesta entre usuarios finales** a nivel de país en relación con las directrices de la OMS sobre los ARV para identificar esferas que requieren mejoras en lo referente al formato, la presentación o la difusión (anexo web: www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).

3.3 Participación externa

3.3.1 Grupos de elaboración de las directrices y proceso de revisión inter pares

El proceso contó con el apoyo de cuatro grupos externos e independientes de elaboración de las directrices (relacionadas con los adultos, la salud maternoinfantil o aspectos operacionales y prestación de servicios, y directrices programáticas) que sumaron un total de 108 participantes, y un grupo externo de revisión inter pares integrado por más de 100 revisores. Para una relación completa de los miembros de los citados grupos, véase la nota de agradecimiento. Los grupos, cuya composición se estableció en consonancia con el procedimiento de elaboración de directrices de la OMS (1), estuvieron formados, entre otros, por expertos en VIH, investigadores, gestores de programas, especialistas en métodos de elaboración de directrices, epidemiólogos, expertos en derechos humanos, organismos de desarrollo, asociados de las Naciones Unidas, representantes de la sociedad civil y representantes de redes de personas con VIH. Se tuvieron en cuenta los criterios pertinentes de representación geográfica y paridad entre hombres y mujeres. Los miembros del grupo de valores y preferencias de la comunidad fueron designados tras una convocatoria abierta de candidaturas. El texto íntegro del proyecto de directrices se distribuyó a los miembros de los Grupos de elaboración de las directrices y del Grupo externo de revisión inter pares para que formularan sus observaciones.

3.3.2 Conflictos de intereses

Todos los miembros de los Grupos de elaboración de las directrices y del Grupo de revisión inter pares completaron los formularios de declaración de intereses (que hacen referencia, entre otros aspectos, a la participación en grupos consultivos y cuadros de expertos, la recepción de apoyo a sus investigaciones, y sus inversiones financieras). Un total de 21 miembros de los Grupos de elaboración de las directrices y 12 revisores declararon pertenecer a grupos consultivos de la industria farmacéutica u otros cuadros de

expertos o recibir honorarios de consultoría; 23 miembros de los Grupos de elaboración de las directrices y 13 revisores declararon recibir apoyo financiero de la industria farmacéutica a través de becas de investigación.

Se determinó que el centro de atención de las directrices de 2013 era la formulación de recomendaciones nuevas o actualizadas sobre el uso de ARV en adultos, adolescentes, niños y embarazadas. La Secretaría de la OMS y los copresidentes de los distintos Grupos de elaboración de las directrices consideraron que las fuentes importantes de posibles conflictos de intereses serían la colaboración comprobada, en régimen de exclusividad, con una sola compañía farmacéutica o el desempeño de una función importante dentro de ensayos clínicos ya completados, en marcha o programados sobre la determinación del momento óptimo para iniciar el TAR o sobre la evaluación de regímenes ARV concretos. El Grupo de orientación para la elaboración de las directrices de la OMS examinó todas las declaraciones y no halló ningún caso de participación exclusiva en un grupo consultivo ni de obtención de honorarios de consultoría o apoyo financiero a través de becas de investigación de una única compañía farmacéutica. En la reunión de los Grupos de elaboración de las directrices se oyó asimismo otra declaración sobre la participación de algunos miembros, en calidad de investigadores, en ensayos clínicos y estudios fundamentales. En general, el Grupo de orientación para la elaboración de las directrices de la OMS y los copresidentes de los distintos Grupos de elaboración de las directrices expresaron su satisfacción por la transparencia del proceso de declaración de intereses y confirmaron que no era preciso excluir de las deliberaciones a ningún participante. Se resaltó asimismo la amplia variedad de sectores representados en los distintos Grupos de elaboración de las directrices y se hizo notar que la mayoría de sus miembros no había declarado ningún interés que pudiera ser conflictivo. En consecuencia, todos los miembros con intereses declarados pasaron a participar plenamente en las reuniones de los Grupos de elaboración de las directrices o a actuar como revisores.

3.4 Proceso de formulación de las recomendaciones

Cuatro Grupos de elaboración de las directrices celebraron sendas reuniones en Ginebra (Suiza) entre noviembre de 2012 y enero de 2013 (Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con aspectos operacionales y prestación de servicios, noviembre de 2012; Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con el adulto y Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con la salud materno-infantil, diciembre de 2012; y Grupo de elaboración de las directrices programáticas, enero de 2013). En las citadas reuniones se presentaron y analizaron las revisiones sistemáticas, las tablas de evidencias preparadas con arreglo al sistema GRADE y demás información pertinente descrita en la sección 3.2; el acceso a todo este material se posibilitó a través de un sitio web protegido por contraseña. Seguidamente, se examinaron las recomendaciones propuestas, sobre la base de una tabla estandarizada para la toma de decisiones en relación con cada uno de los temas (recuadro 3.1) que abarcaba los elementos siguientes: recomendaciones vigentes y propuestas; resumen de las evidencias; beneficios y riesgos; valores y preferencias de la comunidad y de los profesionales sanitarios; repercusiones en materia de costos y recursos; costoefectividad; viabilidad y obstáculos a la puesta en práctica; implicaciones relacionadas con la equidad, la ética y los derechos humanos; clasificación propuesta de la firmeza de las recomendaciones (firme o condicional) y la calidad de las evidencias; lagunas y necesidades en materia de investigación; y fundamento general de las recomendaciones.

Los Grupos de elaboración de las directrices examinaron tanto la redacción propuesta de las recomendaciones como la calificación de su firmeza (firme o condicional). Todas las decisiones se alcanzaron tras un análisis de las recomendaciones y un consenso sobre las mismas, incluidos aspectos como su firmeza o, en su caso, las condiciones que han de acompañarlas. Los desacuerdos se resolvieron mediante debates por correo electrónico y teleconferencias, y reformulando las recomendaciones y sus fundamentos. Los primeros borradores de las secciones de las directrices se remitieron a los miembros de los Grupos de elaboración de las directrices; el texto íntegro del proyecto de directrices también fue distribuido a estos últimos, así como a los revisores, para que formularan sus observaciones. Las extensas observaciones recibidas de más de 100 revisores se examinaron e incorporaron en la medida de lo posible a las directrices revisadas.

Recuadro 3.1 Clasificación de la calidad de las evidencias y la firmeza de las recomendaciones basada en el sistema GRADE

La OMS viene aplicando desde 2008 el sistema GRADE, que califica la calidad de las evidencias y la firmeza de las recomendaciones por separado.

La **calidad de las evidencias** se define como la confianza en que las estimaciones del efecto sean adecuadas para avalar una recomendación. Dentro del sistema GRADE la calidad de las evidencias se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja (cuadro 3.1) (4–10). Los ensayos aleatorizados controlados se califican inicialmente como evidencias de calidad alta, aunque a continuación puede asignárseles una calificación más baja por diversos motivos, como el riesgo de que existan sesgos, la incoherencia de resultados entre varios estudios, el carácter indirecto de las evidencias, la falta de precisión o el sesgo de publicación. Los estudios observacionales se califican inicialmente como evidencias de calidad baja, aunque a continuación pueden recibir una calificación más alta si la magnitud del efecto del tratamiento es muy elevada, si múltiples estudios demuestran el mismo efecto, si las evidencias indican una relación dosis-respuesta o si todos los sesgos posibles llevarían a subestimar el efecto (10). Cuanto más elevada la calidad de las evidencias, mayores son las probabilidades de formular una recomendación firme.

La **firmeza de una recomendación** refleja el grado de confianza del Grupo de elaboración de las directrices en que los efectos deseados de una recomendación superarían los posibles efectos no deseados. Influyen en esa firmeza los siguientes factores: la calidad de las evidencias, el balance entre beneficios y perjuicios, los valores y preferencias, el uso de los recursos y la viabilidad de las intervenciones (cuadro 3.2).

El sistema GRADE divide las recomendaciones en dos grupos, atendiendo a su firmeza: «recomendaciones firmes» y «recomendaciones condicionales» (11). **Son recomendaciones firmes** aquellas respecto de las cuales el Grupo de elaboración de las directrices confió en que los efectos deseados asociados al cumplimiento de la recomendación superarían los efectos no deseados. **Son recomendaciones condicionales** aquellas respecto de las cuales el Grupo de elaboración de las directrices concluyó que los efectos deseados asociados al cumplimiento de la recomendación probablemente superarían los efectos no deseados, aunque no tenía plena confianza en que así fuera. En el cuadro 3.3 se resume lo que una recomendación firme o condicional puede implicar para los usuarios, los clínicos y los formuladores de políticas.

Entre los elementos que pueden hacer que una recomendación se califique como condicional se encuentran: la ausencia de evidencias de calidad alta; la falta de precisión en las estimaciones de los resultados; la variabilidad en los valores y preferencias de las personas con respecto a los resultados de las intervenciones; la reducida magnitud de los beneficios; la aplicabilidad en cualquier entorno frente a la aplicabilidad en entornos específicos; y el hecho de que los beneficios no compensen los costos (por ejemplo, los costos asociados a la puesta en práctica de la recomendación).

Cuadro 3.1 Clasificación de la calidad de las evidencias según el sistema GRADE

Calidad de las evidencias	Fundamento
Alta	Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y la puedan modificar.
Muy baja	Toda estimación del efecto conlleva un alto grado de incertidumbre.

Cuadro 3.2 Elementos clave que se tuvieron en cuenta para determinar la firmeza de las recomendaciones

Elemento	Fundamento
Beneficios y riesgos	Los efectos deseados (beneficios) deben sopesarse frente a los efectos no deseados (riesgos). Cuanto más superen los beneficios a los riesgos, mayores serán las probabilidades de que se formule una recomendación firme.
Valores y preferencias (aceptabilidad)	Si existen posibilidades de que la recomendación sea ampliamente aceptada o altamente valorada, probablemente se formulará una recomendación firme. Si existen motivos de peso para creer que no es probable que la intervención recomendada sea aceptada, mayores serán las probabilidades de que se formule una recomendación condicional.
Costos y repercusiones financieras (uso de los recursos)	Cuanto más bajos los costos (tanto monetarios como de infraestructura, equipo o recursos humanos) o cuanto mayor la costoefectividad, mayores serán las probabilidades de que se formule una recomendación firme.
Viabilidad	Si es factible poner en práctica una intervención en un entorno en el cual se prevé que tendrá el mayor impacto posible, mayores serán las probabilidades de que se formule una recomendación firme.

Cuadro 3.3 Implicaciones de una recomendación firme o condicional para los usuarios, los clínicos y los formuladores de políticas

	Recomendación firme	Recomendación condicional
Usuario	La mayoría de las personas en su situación desearía la intervención recomendada y solo una proporción pequeña no la desearía.	La mayoría de las personas en su situación desearía la intervención recomendada, aunque muchas no la desearían.
Clínico	La mayoría de los pacientes deben recibir la intervención recomendada.	Hay que estar preparado para ayudar a los usuarios a tomar una decisión que se ajuste a los valores de cada uno de ellos.
Formulador de políticas	La recomendación puede adaptarse como política en la mayoría de las situaciones.	Es necesario celebrar debates de fondo con los interesados directos y asegurar que se involucren.

3.5 Otros métodos

Recomendaciones extraídas de directrices vigentes. Además de las recomendaciones nuevas basadas en el sistema GRADE, las directrices sintetizan varias recomendaciones pertinentes extraídas de anteriores directrices de la OMS. La mayoría de ellas se formularon sobre la base del sistema GRADE o bien con arreglo a otra calificación empleada hasta 2008 (A (altamente recomendado) a C (opcional)) y una puntuación de I a IV (nivel de las evidencias) (anexo web: www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). Para estas recomendaciones ya existentes, no se emprendieron nuevos análisis de las evidencias. Las recomendaciones que requieren una puesta al día van acompañadas de la nota pertinente; asimismo, se indican claramente los casos en que está previsto actualizar las directrices.

Cuando no fue posible o no se consideró apropiado realizar revisiones sistemáticas y evaluar la calidad de las evidencias con arreglo al sistema GRADE, se llevó a cabo y se presentó un examen de la literatura científica disponible. Ese fue el caso de los temas específicos abordados en el capítulo 9, en particular el de la permanencia en el proceso asistencial, aunque no se hicieron recomendaciones formales al respecto.

Orientación para los gestores de programas sobre la toma de decisiones programáticas. En el contexto de los capítulos 10 y 11 no se formularon recomendaciones ni se calificó la calidad de las evidencias, de modo que no se aplicó el sistema GRADE. El proceso implicó una revisión narrativa de las publicaciones sobre el proceso de toma de decisiones éticas basadas en evidencias y sobre los criterios aplicables al respecto, un examen de las políticas de la OMS y resoluciones pertinentes de la Asamblea de la Salud, así como un análisis de los resultados de los modelos matemáticos sobre el impacto y la costoefectividad de un inicio más precoz del TAR en diversas poblaciones y entornos. Los miembros de los Grupos de elaboración de las directrices celebraron debates estructurados sobre el establecimiento de prioridades en relación con las principales recomendaciones clínicas en diversas situaciones epidémicas (entornos con epidemia generalizada o concentrada y con baja, moderada o alta cobertura del TAR).

3.6 Difusión

Las directrices se distribuirán en forma de publicación impresa y también estarán disponibles en formato electrónico en el sitio web de la OMS, en los seis idiomas oficiales de las Naciones Unidas. La versión en línea comprenderá todos los anexos. Se ofrecerá asimismo una versión abreviada que resumirá las principales recomendaciones, tanto nuevas como ya existentes, para facilitar la consulta. En el sitio web se podrá consultar además el conjunto de las evidencias y la documentación de apoyo. La Sede de la OMS colaborará estrechamente con las oficinas regionales y en los países, y también con los asociados, en la aplicación de las directrices, a fin de asegurar su amplia difusión a través de reuniones regionales y subregionales. Se brindará ayuda a los Estados Miembros para que adapten las directrices a sus respectivos contextos nacionales.

Se ha preparado una evaluación de la aplicación de las directrices por los usuarios que permitirá establecer el grado de implantación de las recomendaciones e identificar los obstáculos que dificultan una puesta en práctica eficaz. Está previsto revisar las directrices en 2015, aunque se podrán realizar actualizaciones técnicas y programáticas provisionales si se obtienen nuevas evidencias de peso.

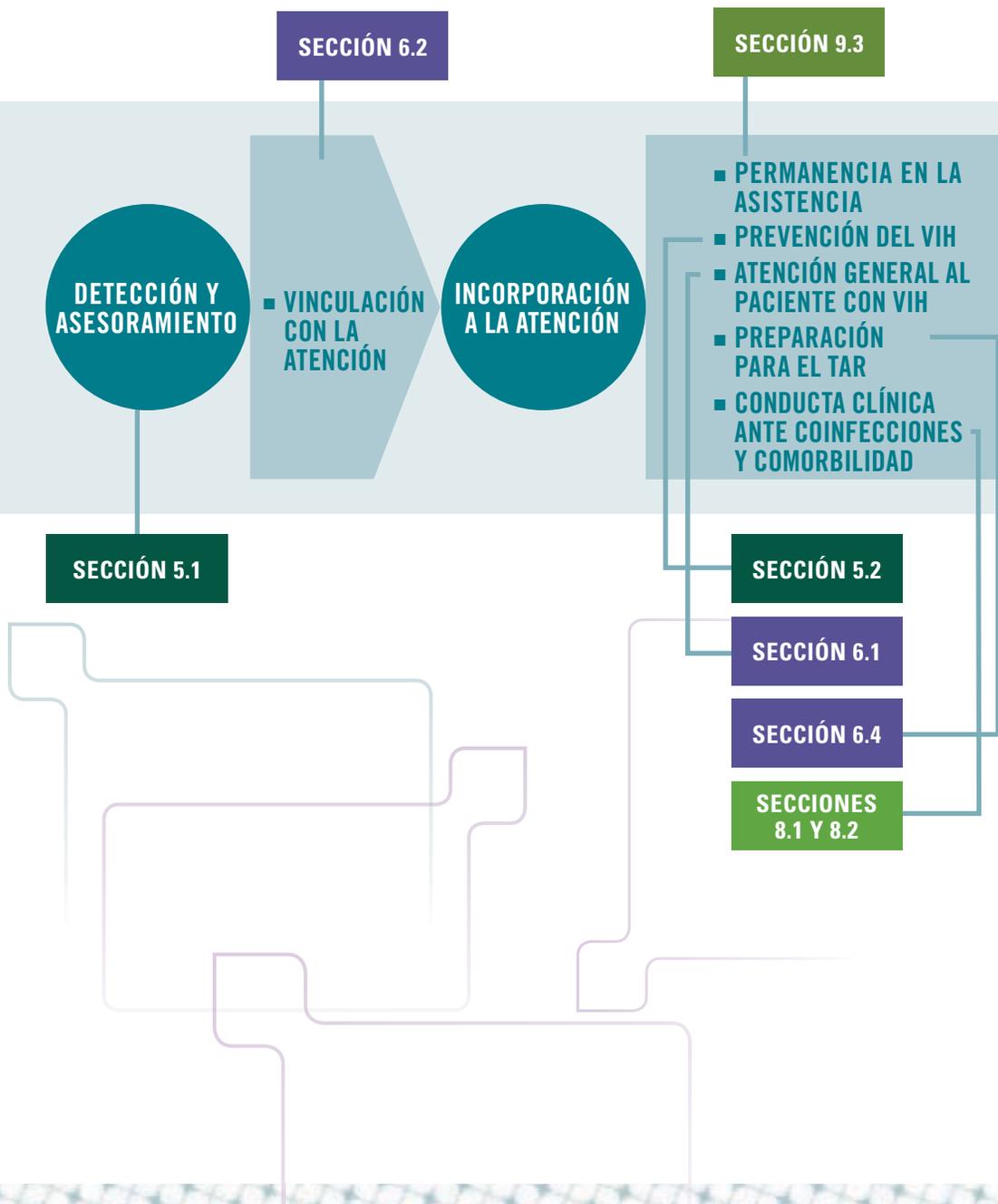
ORGANIZACIÓN DE LAS DIRECTRICES

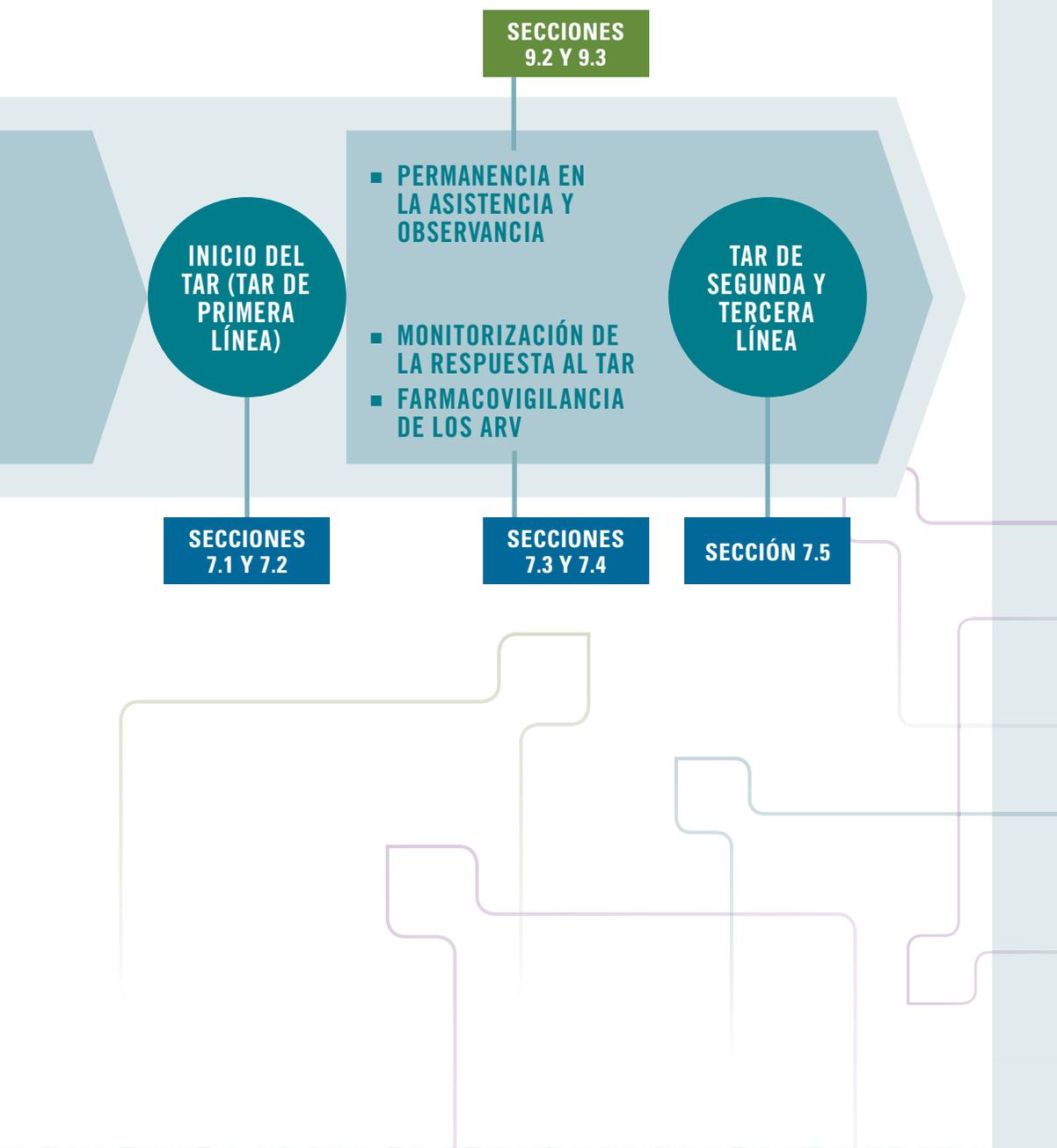
04

4.	El proceso asistencial	56
4.1	Estructura de presentación de las nuevas recomendaciones	58
4.2	Estructura de presentación de las recomendaciones extraídas de directrices ya existentes	58
4.3	Cómo utilizar las directrices en relación con grupos de población específicos	59
4.3.1	Embarazadas y mujeres lactantes	59
4.3.2	Adolescentes	61
4.3.3	Niños	63
4.3.4	Poblaciones clave	64

4. ORGANIZACIÓN DE LAS DIRECTRICES

El proceso asistencial





4.1 Estructura de presentación de las nuevas recomendaciones

Las nuevas recomendaciones se resaltan en estas directrices con el símbolo **NUEVO**. La misma indicación se ha empleado también para las recomendaciones vigentes que se actualizaron a raíz de un nuevo examen de las evidencias en el contexto de este proceso de unificación. En los casos en que las recomendaciones originales no han cambiado, esto se especifica claramente. Las directrices se presentan en el formato descrito a continuación con el fin de reflejar el proceso completo de revisión y debate de las evidencias emprendido por los respectivos grupos encargados de su elaboración de cara a la formulación de nueva recomendaciones.

- **Recomendación.** Se indica la nueva recomendación, su firmeza y la calidad de las evidencias evaluadas con arreglo al sistema GRADE.
- **Antecedentes.** Se describen las orientaciones preparadas por la OMS sobre el tema, así como las principales novedades desde la última vez que se publicaron las recomendaciones. Cuando la recomendación se refiere a un grupo de población específico, se pueden resumir brevemente las cuestiones clave relacionadas con ese grupo.
- **Fundamentos de la recomendación y evidencias justificativas.** Se resumen las nuevas evidencias en que se basa la recomendación y otras consideraciones clave de orden operacional y programático en las que se fundamentó el proceso de elaboración.
- **Consideraciones clínicas o relacionadas con la aplicación.** En algunos casos se enumeran las principales cuestiones de aplicación clínica específicamente relacionadas con la recomendación. El capítulo 10 recoge también, en relación con varias recomendaciones fundamentales, un análisis de las consideraciones relativas a la aplicación que revisten especial interés para los gestores de programas.
- **Principales lagunas de la investigación.** En algunos casos, se describen o enumeran las cuestiones más destacadas sobre las que hay que realizar investigaciones complementarias, si se considera que esas cuestiones son fundamentales para las recomendaciones.
- Las referencias relativas a cada una de las secciones se enumeran al final de las directrices, capítulo por capítulo.

4.2 Estructura de presentación de las recomendaciones extraídas de directrices ya existentes

Dos de los capítulos resumen recomendaciones extraídas de anteriores directrices de la OMS. En el capítulo 5 se resumen las directrices sobre pruebas de detección del VIH y asesoramiento y sobre el uso de los ARV con fines de prevención, y en el capítulo 8 las relativas a la atención general del VIH, incluidas la prevención y el tratamiento de las coinfecciones y enfermedades concomitantes. En general, esas recomendaciones se presentan con el formato siguiente:

- **Antecedentes;**
- **Fuentes empleadas para las recomendaciones;**
- **Orientaciones adicionales (según proceda); y**
- **Recomendaciones ya existentes.**

Se describen las recomendaciones y se indica su firmeza y la calidad de las evidencias evaluadas con arreglo al sistema GRADE (o un método alternativo).

4.3 Cómo utilizar las directrices en relación con grupos de población específicos

Las presentes directrices incluyen recomendaciones para adultos, embarazadas y mujeres lactantes, adolescentes, niños y otras poblaciones clave. Los grupos de población a los que se aplica cada una de las recomendaciones se especifican claramente y se destacan mediante un símbolo representativo, para facilitar la consulta.



Adultos



Niños



Embarazadas



Poblaciones clave



Adolescentes

En los cuadros 4.1 a 4.4 se indica también el número del capítulo y la sección donde se encuentran las principales recomendaciones y se ofrecen orientaciones para grupos de población específicos: embarazadas y mujeres lactantes, adolescentes, niños y lactantes, y otras poblaciones clave. En los cuadros se resaltan una serie de cuestiones de particular pertinencia para las respectivas poblaciones. Se hace notar, sin embargo, que la enumeración de cuestiones no es exhaustiva; por otro lado, muchas de las recomendaciones y demás orientaciones son pertinentes para varias poblaciones a la vez.

4.3.1 Embarazadas y mujeres lactantes



El cuadro 4.1 indica dónde encontrar las orientaciones y recomendaciones más importantes en relación con las embarazadas y mujeres lactantes.

Cuadro 4.1 Principales recomendaciones y orientaciones referidas a las embarazadas y mujeres lactantes

Capítulo	Tema	Sección
Capítulo 5: Diagnóstico del VIH y uso de ARV con fines de prevención	Pruebas de detección y asesoramiento en los centros sanitarios	5.1.2
	Pruebas de detección y asesoramiento en el ámbito comunitario	5.1.3
	Pruebas de detección y asesoramiento en grupos de población específicos: parejas	5.1.4.1
	Pruebas de detección y asesoramiento en grupos de población específicos: embarazadas y puérperas	5.1.4.2
	Pruebas de detección y asesoramiento en grupos de población específicos: diagnóstico precoz en lactantes	5.1.4.3
	Uso del TAR con fines de prevención en parejas serodiscordantes	5.2.2



Cuadro 4.1 (continuación)

Capítulo	Tema	Sección
Capítulo 6: Vinculación de las personas diagnosticadas de infección por VIH a los servicios pertinentes de atención y tratamiento	Atención general al paciente con VIH	6.3
	Preparación del paciente con VIH para el TAR	6.4
	Qué se puede esperar en los primeros meses de TAR	6.5
Capítulo 7: Tratamiento antirretroviral	Cuándo iniciar el TAR en embarazadas y mujeres lactantes	7.1.2
	Los ARV y la duración de la lactancia materna	7.1.3
	Consideraciones especiales acerca de la atención y el tratamiento de las embarazadas	7.1.3; recuadro 7.1
	TAR de primera línea para embarazadas y mujeres lactantes, y ARV para sus hijos lactantes	7.2.2
	Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento (incluye a las embarazadas y mujeres lactantes)	7.3
	Farmacovigilancia de los ARV y su sustitución debido a efectos tóxicos (incluye a las embarazadas y mujeres lactantes)	7.4
	TAR de segunda línea para adultos y adolescentes (incluye a las embarazadas y mujeres lactantes)	7.5.1
	TAR de tercera línea (incluye a las embarazadas y mujeres lactantes)	7.6
Capítulo 8: Conducta clínica ante las coinfecciones y otras enfermedades concomitantes frecuentes	Prevención, cribado y tratamiento de las coinfecciones	8.1
	Prevención y tratamiento de otras enfermedades concomitantes y atención crónica al paciente con VIH	8.2
Capítulo 9: Orientaciones relativas a los aspectos operacionales y la prestación de servicios	Las orientaciones consignadas en este capítulo son pertinentes para todos los grupos de población. Los temas aquí enumerados son indicativos de algunas de las cuestiones específicas.	
	Observancia del TAR: embarazadas y puérperas	9.2.1
	Administración del TAR en los servicios de atención prenatal y salud maternoinfantil	9.4.2.1
	Descentralización y delegación de funciones	9.4.3 y 9.5.2
Capítulo 10: Orientaciones para los gestores de programas	Las orientaciones consignadas en este capítulo son pertinentes para todos los grupos de población. Los temas aquí enumerados son indicativos de algunas de las cuestiones específicas.	
	Consideraciones sobre la aplicación de las principales recomendaciones: administración de TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH	10.6; recuadro 10.4
Capítulo 11: Monitorización y evaluación	Repercusiones de las nuevas recomendaciones en la monitorización	11.2

Cuadro 4.1 (continuación)

Capítulo	Tema	Sección
Anexos	Anexo 1. Estadios clínicos de la enfermedad por VIH en adultos, adolescentes y niños (clasificación de la OMS)	12
	Anexo 3. Algoritmos de las recomendaciones de 2013 para embarazadas y madres lactantes	
	Anexo 6. Lista de comprobación para evaluar el grado de preparación en el avance hacia el TAR para embarazadas y madres lactantes	
	Anexo 7. Posología de los ARV recomendados en adultos y adolescentes (incluye a las embarazadas y mujeres lactantes)	

4.3.2 Adolescentes

La OMS define la adolescencia como la etapa comprendida entre los 10 y los 19 años. Los adolescentes con VIH incluyen tanto los que han sobrevivido a una infección perinatal como los que han contraído la infección al empezar a ser sexualmente activos o al exponerse a ella a través del consumo de drogas inyectables u otras prácticas poco seguras de inyección y transfusión de sangre. Los adolescentes pueden acceder a los servicios de atención por diversos cauces, por ejemplo a través de dispensarios de atención pediátrica y prenatal, así como a través de centros de salud para adultos. Son pocos los sistemas de salud que prevén la dispensación de servicios específicos para los adolescentes, lo que puede dificultar el acceso de este grupo de población a la atención sanitaria e influir negativamente en su observancia de los regímenes terapéuticos.

En las presentes directrices, a los adolescentes se aplican por lo general las recomendaciones clínicas y de atención general referidas a los adultos. Cuando una orientación aplicable a los adolescentes es abordada en el contexto de una recomendación relativa a los niños, esto se indica claramente. Hay cuatro recomendaciones concretas sobre pruebas de detección y asesoramiento que proceden de orientaciones adicionales de fecha reciente específicamente referidas a los adolescentes. En 2013 se publicaron unas directrices, tituladas *Guidance on HIV testing and counselling for adolescents and care for adolescents living with HIV*, que contienen recomendaciones sobre pruebas de detección y asesoramiento, y prestación de servicios para los adolescentes (cuadro 4.2).

Cuadro 4.2 Principales recomendaciones y orientaciones referidas a los adolescentes

Capítulo	Tema	Sección
Capítulo 5: Diagnóstico del VIH y uso de ARV con fines de prevención	Pruebas de detección y asesoramiento en los centros sanitarios	5.1.2
	Pruebas de detección y asesoramiento en el ámbito comunitario	5.1.3
	Pruebas de detección y asesoramiento en grupos de población específicos: adolescentes	5.1.4.4
Capítulo 6: Vinculación de las personas diagnosticadas de infección por VIH a los servicios pertinentes de atención y tratamiento	Atención general al paciente con VIH	6.3
	Preparación del paciente con VIH para el TAR	6.4
	Qué se puede esperar en los primeros meses de TAR	6.5



Cuadro 4.2 (continuación)

Capítulo	Tema	Sección
Capítulo 7: Tratamiento antirretroviral	Cuándo iniciar el TAR en adultos y adolescentes	7.1.1
	TAR de primera línea para niños mayores de 3 años (se incluyen los adolescentes)	7.2.4
	Tratamiento simultáneo de la TB en niños con VIH	7.2.5
	Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento (incluye a los adolescentes)	7.3
	Farmacovigilancia de los ARV y su sustitución debido a efectos tóxicos (incluye a los adolescentes)	7.4
	Principales interacciones farmacológicas de los ARV (incluye a los adolescentes)	7.4.6
	TAR de segunda línea para adultos y adolescentes	7.5.1
	TAR de segunda línea para niños (incluye a los adolescentes)	7.5.2
	TAR de tercera línea (incluye a los adolescentes)	7.6
Capítulo 8: Conducta clínica ante las coinfecciones y otras enfermedades concomitantes frecuentes	Prevención, cribado y tratamiento de las coinfecciones	8.1
	Prevención y tratamiento de otras enfermedades concomitantes y atención crónica al paciente con VIH	8.2
	Atención y apoyo nutricionales en adolescentes y adultos con VIH	8.2.4.1
Capítulo 9: Orientaciones relativas a los aspectos operacionales y la prestación de servicios	Las orientaciones ofrecidas a lo largo de este capítulo se aplican a todos los grupos de población. Los temas aquí enumerados son indicativos de algunas de las cuestiones específicas.	
	Observancia del TAR: adolescentes	9.2.1
	Descentralización y delegación de funciones	9.4.3 y 9.5.2
Capítulo 10: Orientaciones para los gestores de programas	Las orientaciones ofrecidas a lo largo de este capítulo se aplican a todos los grupos de población. Los temas aquí enumerados son indicativos de algunas de las cuestiones específicas.	
	Consideraciones sobre la aplicación de las principales recomendaciones para los gestores de programas: elevar de 350 a 500 células CD4/mm ³ el umbral para iniciar el TAR en adultos y adolescentes	10.6; recuadro 10.2
Capítulo 11: Monitorización y evaluación	Repercusiones de las nuevas recomendaciones en la monitorización	11.2
Anexos	Anexo 1. Estadios clínicos de la enfermedad por VIH en adultos, adolescentes y niños (clasificación de la OMS)	12
	Anexo 2. Algoritmo de las recomendaciones de 2013 para adultos y adolescentes	
	Anexo 7. Posología de los ARV recomendados en adultos y adolescentes	

4.3.3 Niños

El cuadro 4.3 indica dónde encontrar las orientaciones y recomendaciones más importantes específicamente referidas a los niños (menores de 10 años).

Cuadro 4.3 Principales recomendaciones y orientaciones referidas a los niños

Capítulo	Tema	Sección
Capítulo 5: Diagnóstico del VIH y uso de ARV con fines de prevención	Pruebas de detección y asesoramiento en los centros sanitarios	5.1.2
	Pruebas de detección y asesoramiento en el ámbito comunitario	5.1.3
	Pruebas de detección y asesoramiento en grupos de población específicos: lactantes y niños	5.1.4.3
Capítulo 6: Vinculación de las personas diagnosticadas de infección por VIH a los servicios pertinentes de atención y tratamiento	Atención general al paciente con VIH	6.3
	Preparación del paciente con VIH para el TAR	6.4
	Qué se puede esperar en los primeros meses de TAR	6.5
Capítulo 7: Tratamiento antirretroviral	Cuándo iniciar el TAR en niños	7.1.4
	TAR de primera línea para menores de 3 años	7.2.3
	TAR de primera línea para niños mayores de 3 años	7.2.4
	Tratamiento simultáneo de la TB en niños con VIH	7.2.5
	Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento (incluye a los niños)	7.3
	Farmacovigilancia de los ARV y su sustitución debido a efectos tóxicos (incluye a los niños)	7.4
	Principales interacciones farmacológicas de los ARV (incluye a los niños)	Cuadro 7.16
	TAR de tercera línea (incluye a los niños)	7.6
Capítulo 8: Conducta clínica ante las coinfecciones y otras enfermedades concomitantes frecuentes	Prevención, cribado y tratamiento de las coinfecciones (incluye a los niños)	8.1
	Inmunizaciones	8.1.7
	Prevención y tratamiento de otras enfermedades concomitantes y atención crónica al paciente con VIH	8.2
	Atención y apoyo nutricionales en niños con VIH	8.2.4.2



Cuadro 4.3 (continuación)

Capítulo	Tema	Sección
Capítulo 9: Orientaciones relativas a los aspectos operacionales y la prestación de servicios	Las orientaciones ofrecidas a lo largo de este capítulo se aplican a todos los grupos de población. Los temas aquí enumerados son indicativos de algunas de las cuestiones específicas.	
	Observancia del TAR: lactantes y niños	9.2.1
	Descentralización y delegación de funciones	9.4.3 y 9.5.2
Capítulo 10: Orientaciones para los gestores de programas	Las orientaciones ofrecidas a lo largo de este capítulo se aplican a todos los grupos de población. Los temas aquí enumerados son indicativos de algunas de las cuestiones específicas.	
	Consideraciones sobre la aplicación de las principales recomendaciones: ampliación del tratamiento para los niños	10.6; recuadro 10.6
	Consideraciones sobre la aplicación de las principales recomendaciones: abandono progresivo de la d4T	10.6; recuadro 10.7
Capítulo 11: Monitorización y evaluación	Repercusiones de las nuevas recomendaciones en la monitorización	11.2
Anexos	Anexo 1. Estadios clínicos de la enfermedad por VIH en adultos, adolescentes y niños (clasificación de la OMS)	12
	Anexo 4. Algoritmo de las recomendaciones de 2013 referidas a los niños	
	Anexo 5. Algoritmo del diagnóstico precoz en el lactante	
	Anexo 7. Posología en función del peso corporal para formulaciones ARV de uso pediátrico	

4.3.4 Poblaciones clave

En las presentes directrices, las poblaciones clave incluyen tanto a las poblaciones vulnerables como a las poblaciones de mayor riesgo. Las poblaciones de mayor riesgo comprenden a hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales, consumidores de drogas inyectables y trabajadores del sexo.

El uso de TAR en las poblaciones clave se registrará por los mismos principios generales y recomendaciones que los previstos para los adultos. Hay una recomendación sobre la realización de pruebas del VIH en el ámbito comunitario que se refiere específicamente a las poblaciones clave.

El cuadro 4.4 indica dónde encontrar las orientaciones y recomendaciones más importantes en relación con las poblaciones clave.

Cuadro 4.4 Principales recomendaciones y orientaciones referidas a las poblaciones clave

Capítulo	Tema	Sección
Capítulo 2: Principios rectores	Promoción de los derechos humanos y la equidad sanitaria	2.5
Capítulo 5: Diagnóstico del VIH y uso de fármacos ARV con fines de prevención	Pruebas de detección y asesoramiento en los centros sanitarios	5.1.2
	Pruebas de detección y asesoramiento en el ámbito comunitario	5.1.3
	Pruebas de detección y asesoramiento en grupos de población específicos: poblaciones clave	5.1.4.5
Capítulo 6: Vinculación de las personas diagnosticadas de infección por VIH a los servicios pertinentes de atención y tratamiento	Atención general al paciente con VIH	6.3
	Preparación del paciente con VIH para el TAR	6.4
	Qué se puede esperar en los primeros meses de TAR	6.5
Capítulo 7: Tratamiento antirretroviral	Cuándo iniciar el TAR en adultos y adolescentes (incluye a las poblaciones clave)	7.1.1
	TAR de primera línea para adultos	7.2.1
	Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento (incluye a las poblaciones clave)	7.3
	Farmacovigilancia de los ARV y su sustitución debido a efectos tóxicos (incluye a las poblaciones clave)	7.4
	TAR de segunda línea para adultos y adolescentes (incluye a las poblaciones clave)	7.5.1
	TAR de tercera línea (incluye a las poblaciones clave)	7.5.3
Capítulo 8: Conducta clínica ante las coinfecciones y otras enfermedades concomitantes frecuentes	Prevención, cribado y tratamiento conjunto de las coinfecciones	8.1
	Prevención y tratamiento de otras enfermedades concomitantes frecuentes	8.2
	Consumo de drogas y trastornos conexos	8.2.3
Capítulo 9: Orientaciones relativas a los aspectos operacionales y la prestación de servicios	Observancia del TAR: poblaciones de mayor riesgo (por ejemplo, trabajadores del sexo, hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales y consumidores de drogas inyectables)	9.2.1
	TAR en entornos asistenciales donde se proporciona tratamiento de sustitución de opioides; integración y vinculación de los servicios	9.4.2.3
	Descentralización y delegación de funciones	9.4.3 y 9.5.2



Cuadro 4.4 (continuación)

Capítulo	Tema	Sección
Capítulo 10: Orientaciones para los gestores de programas	Las orientaciones ofrecidas a lo largo de este capítulo se aplican a todos los grupos de población. Los temas aquí enumerados son indicativos de algunas de las cuestiones específicas.	
	Contexto socioeconómico, normativo y jurídico	10.3.4
	Ética, equidad y derechos humanos	10.4.1
	Consideraciones sobre la aplicación de las principales recomendaciones: elevar de 350 a 500 células CD4/mm ³ el umbral para iniciar el TAR en adultos	10.6; recuadro 10.2
Capítulo 11: Monitorización y evaluación	Repercusiones de las nuevas recomendaciones en la monitorización	11.2
Anexos	Anexo 1. Estadios clínicos de la enfermedad por VIH en adultos, adolescentes y niños (clasificación de la OMS)	12
	Anexo 7. Posología de los ARV recomendados	

ORIENTACIONES CLÍNICAS APLICABLES A LO LARGO DE
TODO EL PROCESO ASISTENCIAL:

DIAGNÓSTICO DEL VIH Y USO DE ARV CON FINES PREVENTIVOS

05

5.1	Pruebas de detección del VIH y asesoramiento	68
5.1.1	Introducción	68
5.1.2.	Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en los centros sanitarios	69
5.1.3	Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en el ámbito comunitario	70
5.1.4	Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en grupos de población específicos	72
5.2	Prevención del VIH basada en el uso de ARV	82
5.2.1	Profilaxis con ARV orales antes de la exposición	82
5.2.2	Uso profiláctico del TAR en parejas serodiscordantes	83
5.2.3	Profilaxis posterior a una exposición ocupacional o no ocupacional al VIH	83
5.2.4	Prevención combinada del VIH	84

Objetivo de este capítulo

Resumir las recomendaciones nuevas y ya existentes, basadas en evidencias, que enfocan desde el punto de vista de la salud pública el diagnóstico de la infección por VIH y el uso profiláctico de los ARV en el contexto de la totalidad del proceso asistencial del paciente, prestando especial atención a los entornos con escasos recursos y capacidades.

5. ORIENTACIONES CLÍNICAS APLICABLES A LO LARGO DE TODO EL PROCESO ASISTENCIAL: DIAGNÓSTICO DEL VIH Y USO DE ARV CON FINES PREVENTIVOS

5.1 Pruebas de detección del VIH y asesoramiento



5.1.1 Introducción

Las personas suelen acceder al tratamiento, la atención y la prevención del VIH a través de los servicios conexos de asesoramiento y pruebas. Según las estimaciones mundiales más recientes, alrededor de la mitad de la población con VIH desconoce su estado serológico. Por otro lado, aquellos que sí lo conocen a menudo se someten a las pruebas tardíamente; además, la deficiente vinculación entre los servicios de asesoramiento y pruebas y los servicios de atención sanitaria —que implica, entre otras cosas, un retraso en la evaluación de la indicación del TAR— hace que muchos pacientes comiencen el tratamiento cuando ya están muy inmunodeprimidos, lo que acarrea resultados sanitarios poco satisfactorios y contribuye a que el virus se siga transmitiendo. El objetivo general de los programas nacionales de sida en materia de pruebas de detección y asesoramiento debería consistir en identificar al mayor número posible de personas con VIH transcurrido el menor tiempo posible desde la infección y en encauzar a los pacientes de forma adecuada y en tiempo oportuno a los servicios de prevención, atención y tratamiento. Cuando las pruebas de detección confirmen que una persona no está infectada, esta debería remitirse a los oportunos servicios de prevención, que pueden incluir intervenciones como la circuncisión masculina voluntaria por razones médicas en los países prioritarios del África subsahariana o servicios de reducción de daños destinados a los consumidores de drogas; también es conveniente recomendar al paciente que se repita las pruebas al cabo de cierto tiempo.

Existen diversos modelos de servicios de pruebas y asesoramiento relacionados con el VIH que promueven el acceso a los servicios de diagnóstico, tales como los servicios de pruebas de detección en centros sanitarios o consultorios independientes y una gran diversidad de enfoques basados en la comunidad. Para una descripción detallada, véase el marco estratégico sobre pruebas y asesoramiento relacionados con el VIH, publicado por la OMS en 2012 (1). El empleo de pruebas de diagnóstico rápido del VIH que pueden realizarse en el lugar de consulta se ha convertido en una estrategia importante para ampliar el acceso al tratamiento, aumentar la obtención de resultados en el mismo día y promover una derivación y seguimiento apropiados de los casos. Los países deberían seleccionar una combinación estratégica de modelos de prestación de servicios con miras a lograr un acceso equitativo a los servicios de pruebas y asesoramiento, teniendo en cuenta el contexto local, la naturaleza de la epidemia, la costoefectividad y los recursos disponibles. Esa combinación de modelos deberá contribuir al objetivo de diagnosticar cuanto antes al mayor número posible de casos de VIH, de modo que la vinculación con los servicios de TAR se establezca en tiempo oportuno. Es importante que las estrategias escogidas permitan llegar a las poblaciones más vulnerables, de mayor riesgo y marginadas (recuadro 5.1).

No basta con utilizar una sola prueba para diagnosticar la infección por VIH; es fundamental confirmar los resultados siguiendo los pasos descritos en las estrategias OMS para la realización de pruebas del VIH, actualizadas en 2012 (algoritmos) (1). Deben implantarse asimismo sistemas de garantía de la calidad para reducir al mínimo los falsos positivos y los falsos negativos. En caso contrario, se darán resultados erróneos a las personas que se someten a las pruebas, lo que puede acarrear graves consecuencias adversas a largo plazo. La aplicación de medidas de garantía y de mejora de la calidad también es esencial para asegurar que las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento se dispensen siempre de manera aceptable y eficaz.

Recuadro 5.1 Pruebas de detección del VIH y asesoramiento: principios rectores

Todas las formas que adopten las pruebas de detección y el asesoramiento deben ser de carácter voluntario y ajustarse a las llamadas «cinco C»: consentimiento, confidencialidad, consejo (asesoramiento), corrección de los resultados de las pruebas y conexión con los servicios asistenciales, terapéuticos y preventivos.

Las pruebas obligatorias o bajo coacción nunca son apropiadas, con independencia de si esa coacción la ejerce un profesional sanitario, la pareja o un familiar del paciente.

Los siguientes principios fundamentales se aplican a todos los modelos de pruebas de detección y asesoramiento en todas las circunstancias.

- Los pacientes deberán dar su consentimiento informado antes de que se les practiquen las pruebas de detección del VIH y de recibir el asesoramiento pertinente (el consentimiento oral es suficiente; no es necesario que se haga por escrito). Se les informará en qué consiste el proceso de pruebas y asesoramiento y se les hará saber que se pueden negar a realizar la prueba.
- Los servicios de detección y asesoramiento tienen carácter confidencial, lo que significa que la información intercambiada entre el profesional y el paciente no se revelará a terceros sin el consentimiento expreso del interesado. Aunque es esencial respetar la confidencialidad, no se permitirá que ello contribuya a reforzar el secretismo, la estigmatización o la ignominia. El orientador deberá plantearle al paciente, entre otras cuestiones, a quién más desea informar y de qué modo quiere que se transmita esa información. Compartir la información con la pareja o con familiares y allegados, así como con los profesionales sanitarios, suele resultar sumamente beneficioso.
- Los servicios de detección y asesoramiento deben ir acompañados de una información previa a la prueba (que en algunos contextos puede facilitarse en grupo) y un asesoramiento posterior a la prueba que deberán ser apropiados y de alta calidad. Es importante que existan mecanismos de garantía de la calidad y sistemas auxiliares de supervisión y orientación para garantizar la prestación de un asesoramiento de calidad.
- Los profesionales encargados de las pruebas y el asesoramiento deberán poner su máximo empeño en ofrecer unos servicios de calidad, y deberá haber mecanismos de garantía de la calidad que aseguren que los resultados que se faciliten a los usuarios sean correctos. El mecanismo de garantía de la calidad, que podrá incluir tanto medidas internas como externas, deberá contar con el apoyo del laboratorio nacional de referencia, según sea necesario.
- Las conexiones con los servicios de prevención, atención y tratamiento deberán incluir un sistema eficaz que permita derivar cada caso a los oportunos servicios complementarios, incluidos los servicios de apoyo a largo plazo relacionados con la prevención y el tratamiento.

La garantía de la calidad, tanto en lo que respecta a las pruebas como al asesoramiento, es fundamental en todos los enfoques que se utilicen.

5.1.2 Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en los centros sanitarios

Antecedentes

La OMS recomienda ofrecer de forma sistemática servicios de detección y asesoramiento en los entornos clínicos (lo que se viene a conocer como pruebas y asesoramiento practicados a instancias del profesional) como un modo eficiente y eficaz de identificar a las personas con VIH que podrían beneficiarse del tratamiento.

Fuentes empleadas para las recomendaciones

- *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007 (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595568eng.pdf>) (2).



Recomendaciones ya existentes (2)

En las epidemias generalizadas, las pruebas y el asesoramiento a instancias del profesional deberán recomendarse para todos los usuarios (adultos, adolescentes y niños) que acudan a cualquier tipo de establecimiento sanitario: servicios médicos y quirúrgicos; clínicas de ITS, hepatitis o TB; establecimientos públicos y privados; centros hospitalarios y ambulatorios; servicios médicos móviles o de extensión; servicios de atención a las embarazadas (centros de atención prenatal, planificación familiar y salud materno-infantil); servicios dirigidos a las poblaciones clave; servicios de atención a lactantes y niños; y servicios de salud reproductiva.

En las epidemias concentradas y de bajo nivel, las pruebas y el asesoramiento practicados a instancias de un profesional deberán recomendarse en todos los establecimientos sanitarios para:

- los adultos, adolescentes o niños que acudan al centro médico con signos y síntomas o afecciones médicas que podrían ser indicativas de una infección por VIH (por ejemplo, TB); y
- los niños expuestos al VIH, hijos de mujeres con VIH y lactantes y niños sintomáticos.

También se considerará la conveniencia de ofrecer este tipo de pruebas y asesoramiento en otros entornos como las clínicas de ITS, hepatitis y TB, los centros de atención perinatal y los servicios dirigidos a poblaciones clave (en particular, hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales y consumidores de drogas inyectables).

5.1.3 Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en el ámbito comunitario

Los servicios de detección y asesoramiento pueden ofrecerse no solo en los entornos clínicos, sino también en diversos entornos dentro de la comunidad.

Recomendaciones nuevas (2013)

NUEVO

- En las epidemias generalizadas se recomiendan las pruebas de detección y el asesoramiento basados en la comunidad y vinculados a los servicios de prevención, atención y tratamiento, además de las pruebas de detección y el asesoramiento practicados a instancias del profesional (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Para las poblaciones clave se recomiendan las pruebas de detección y el asesoramiento basados en la comunidad y vinculados a los servicios de prevención, atención y tratamiento, además de las pruebas de detección y el asesoramiento practicados a instancias del profesional, cualquiera que sea el contexto epidémico (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

Antecedentes

Las presentes directrices incluyen criterios ampliados para indicar el TAR que son aplicables a los niños, los adolescentes, los adultos, y las embarazadas y mujeres lactantes con VIH. Para obtener de estas recomendaciones el máximo beneficio posible, tanto a nivel individual como de salud pública, es fundamental asegurar el diagnóstico de las personas con VIH, y su vinculación con los oportunos servicios de atención, en las primeras etapas de la infección. Aunque las pruebas de detección en los establecimientos sanitarios forman parte de las intervenciones esenciales, lo cierto es que en los entornos clínicos las personas con VIH a menudo se identifican en fases ya avanzadas de la enfermedad; algunos grupos, entre ellos los hombres y los adolescentes, y en particular las poblaciones clave, presentan tasas de utilización de los servicios de atención de salud más bien bajas. Los enfoques basados en la comunidad

pueden contribuir a que se llegue antes a las personas con VIH y permitir acercarse a poblaciones poco propensas a acudir a los servicios de salud.

El empleo de pruebas de diagnóstico rápido del VIH en muestras de sangre obtenidas por punción digital practicada por agentes de salud comunitarios y asesores legos, aunque debidamente capacitados para la tarea, ha facilitado la expansión de los servicios de detección y asesoramiento en entornos comunitarios como los hogares, las estaciones de transporte, los centros religiosos, las escuelas, las universidades, los lugares de trabajo y diversos lugares frecuentados por las poblaciones clave. La expansión continuada de las pruebas de detección en el ámbito comunitario, como complemento de las pruebas practicadas en los centros sanitarios, es una consideración importante dentro de los esfuerzos encaminados a lograr el acceso universal al conocimiento del estado serológico y a promover el diagnóstico precoz, con la oportuna vinculación a la atención sanitaria y el tratamiento. Para las pruebas y el asesoramiento en el ámbito comunitario se puede recurrir a servicios móviles, de puerta a puerta, basados en casos índice, relacionados con campañas o realizados en contextos laborales o escolares (1).

Fundamentos y evidencias justificativas

Las recomendaciones se basan en evidencias y consideraciones de carácter operacional y programático. En la revisión sistemática se identificaron cuatro estudios aleatorizados (3, 4) y ocho estudios observacionales (5–10) en los que se compararon las pruebas realizadas en el ámbito comunitario y las efectuadas en los centros sanitarios en situaciones de epidemia generalizada (anexo web: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes>). En términos generales, las estrategias basadas en la comunidad han propiciado un incremento del número de personas a las que se practican las pruebas por vez primera, así como del número de adultos con > 350 células CD4/mm³. Sin embargo, la frecuencia de resultados positivos fue más elevada con las pruebas realizadas en los centros sanitarios que con las efectuadas en muchos entornos comunitarios. Según se desprende de la revisión sistemática, la cobertura de los servicios de detección y asesoramiento ha aumentado a nivel distrital gracias a que se ha empezado a ofrecer esos servicios en el ámbito comunitario (ya sea mediante intervenciones móviles o de puerta a puerta), en combinación con los prestados en los centros sanitarios.

En otra revisión centrada en diversas poblaciones clave se identificaron tres estudios en los que se compararon las pruebas realizadas en el ámbito comunitario con las efectuadas en los centros sanitarios, en poblaciones clave (11–13). Aunque se observó un aumento de las tasas de utilización de los servicios con base en la comunidad, las tasas de participantes que se someten a su primera prueba de detección del VIH fueron similares con los enfoques basados en la comunidad y en los centros sanitarios.

En 15 estudios se examinaron las posibles consecuencias negativas de las pruebas realizadas en entornos comunitarios (10, 14–25). En ellos se analizaron tanto las experiencias positivas de los clientes sometidos a las pruebas como sus temores. En ocho de los artículos analizados se indica que una parte pequeña de los participantes rechazaron las pruebas de detección y el asesoramiento por miedo a que se diera a conocer su estado o a ser estigmatizados (10, 14–17, 21, 23, 25). Estos estudios no demostraron que los enfoques basados en la comunidad contribuyan a reducir la estigmatización u otros temores ni tampoco que los refuercen o que exacerben otros perjuicios.

Los pocos estudios que compararon el costo por paciente dependiendo de si las pruebas se realizaban en centros sanitarios o en la comunidad concluyeron que era similar en ambos casos (anexo web: www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).

Aunque la calidad de las evidencias obtenidas en el proceso de revisión fue generalmente baja, hubo consenso en que las importantes ventajas programáticas asociadas a los enfoques basados en la comunidad, así como la evaluación de los valores, preferencias, costos y viabilidad, proporcionaban una base suficientemente sólida para que el Grupo de elaboración de las directrices propusiera recomendaciones firmes.

Las pruebas basadas en la comunidad deberían aplicarse como complemento de las pruebas y el asesoramiento practicados a instancias del profesional. Se precisan enfoques múltiples, que podrán incluir servicios autónomos, pruebas en el hogar, intervenciones móviles de extensión (por ejemplo, en los lugares de trabajo, las escuelas y las universidades o en eventos o campañas especiales) y campañas centradas en varias enfermedades y adaptadas a los diferentes contextos epidemiológicos y sociales.

5.1.4 Pruebas de detección del VIH y asesoramiento en grupos de población específicos

5.1.4.1 Parejas

Antecedentes

Según estudios realizados en varios países, los enfoques centrados en la pareja son aceptables, viables y eficaces. Por un lado permiten identificar a parejas seroconcordantes VIH-positivas que se pueden vincular a los servicios de tratamiento y que pueden recibir apoyo para cumplir con el régimen terapéutico y, por otro, ayudan a identificar a parejas con resultados serodiscordantes en las pruebas de detección del VIH que pueden beneficiarse de intervenciones preventivas. Los servicios en cuestión deberán ofrecerse a parejas casadas y en régimen de cohabitación, uniones prematrimoniales o polígamas y relaciones de otra índole. Al igual que todos los demás enfoques de las pruebas y el asesoramiento, los centrados en la pareja deberán tener carácter voluntario. Los profesionales sanitarios han de ser conscientes del riesgo de violencia en la pareja y brindar apoyo a las personas que prefieran realizar las pruebas sin su compañero o compañera sexual. Las pruebas y el asesoramiento para las parejas pueden ofrecerse en todos los entornos en los que se realizan pruebas y se proporciona asesoramiento en relación con el VIH, incluidos los servicios de atención prenatal y de control de la TB. Facilitar ayuda para promover la realización de pruebas en las parejas de personas con VIH es una manera eficiente y eficaz de identificar a más personas infectadas, que de ese modo podrán recibir tratamiento. Además, los enfoques centrados en la pareja pueden constituir una valiosa intervención para ampliar el acceso al TAR en fases más tempranas y para dar mayor cobertura terapéutica a los hombres. Al ofrecer asesoramiento familiar y pruebas de detección a parejas en las que uno o ambos miembros están infectados, se pueden identificar niños, adolescentes y otros integrantes del hogar que aún no hayan sido diagnosticados.

Fuentes empleadas para las recomendaciones

- *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://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241501972_eng.pdf) (26).

Recomendaciones ya existentes (26)

- Con carácter voluntario, se ofrecerán pruebas de detección y asesoramiento a la pareja y a sus miembros, prestándoles apoyo para la comunicación recíproca de los resultados (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Con carácter voluntario, se ofrecerán pruebas de detección y asesoramiento a la pareja y a sus miembros en los centros de atención prenatal, prestándoles apoyo para la comunicación recíproca de los resultados (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Con carácter voluntario, se ofrecerán pruebas de detección y asesoramiento destinados específicamente a la pareja de las personas con estado serológico conocido, prestándoles apoyo para la comunicación recíproca de los resultados (*recomendación firme, evidencias de calidad baja para todas las personas con VIH, en todos los contextos epidémicos; recomendación condicional, evidencias de calidad baja para las personas seronegativas, dependiendo de la prevalencia del VIH en cada país*).

5.1.4.2 Embarazadas y puérperas

Antecedentes

En el caso de las embarazadas, las pruebas y el asesoramiento practicados a instancias del profesional, y su vinculación con los servicios de prevención y atención, son necesarios para promover la salud de la madre y prevenir nuevas infecciones pediátricas, al tiempo que pueden contribuir positivamente a una estrategia de realización de las pruebas en las parejas.

Fuentes empleadas para las recomendaciones

- *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).

Recomendaciones ya existentes (2)

Epidemias generalizadas

- Se recomienda ofrecer a las mujeres pruebas de detección y asesoramiento practicados a instancias del profesional como componente sistemático en todos los entornos de atención durante el embarazo, el parto y el puerperio, y de atención pediátrica.
- Se recomienda repetir la prueba de detección en el tercer trimestre del embarazo, o durante el parto o poco después del mismo, ya que el riesgo de infección por VIH es muy elevado durante la gestación.

Epidemias de bajo nivel y concentradas

- Se estudiará la conveniencia de ofrecer a las embarazadas pruebas de detección y asesoramiento practicados a instancias del profesional. Muchos países están dando prioridad, dentro de la atención prenatal, a las pruebas de detección y el asesoramiento practicados a instancias de un profesional como componente fundamental de sus esfuerzos por eliminar la TMI del virus, y combinando eficazmente este tipo de pruebas con las de detección de la sífilis y la hepatitis, o con otras pruebas clave indicadas según el entorno, poniendo al mismo tiempo todo su empeño en fortalecer el sistema subyacente de salud de la madre y el niño.

5.1.4.3 Lactantes y niños

Antecedentes

En el caso de los lactantes y los niños menores de 18 meses expuestos al VIH, se recomienda realizar pruebas de detección en las 4 a 6 semanas siguientes al nacimiento, de modo que los que ya estén infectados por el virus puedan iniciar el TAR. Los lactantes infectados por VIH que no reciben tratamiento tienen tasas de mortalidad muy elevadas durante el primer año de vida, por lo que es fundamental ofrecer pruebas de detección precoz, asegurando que los resultados se obtengan rápidamente y que el tratamiento se inicie cuanto antes. En esta población, la infección por VIH únicamente se puede confirmar mediante pruebas virológicas, ya que los anticuerpos maternos pueden persistir en el niño hasta los 15 a 18 meses. Las pruebas virológicas incluyen análisis de detección de ácidos nucleicos del VIH (DNA y RNA o ácidos nucleicos totales) o del antígeno p24. Actualmente, para las pruebas virológicas suelen utilizarse MSS, realizándose la extracción en establecimientos locales, y los análisis en laboratorios centralizados que también se encargan del transporte. Aunque la detección precoz va ganando terreno, persisten dificultades en cuanto al acceso, la obtención de los resultados y el inicio precoz del tratamiento en lactantes que dan positivo. Se espera que la realización de pruebas virológicas en el lugar de atención al paciente, estrategia aún por consolidar, entrañe una mejora sustancial en lo que al diagnóstico y el tratamiento se refiere. Dado que algunos lactantes no se identifican como expuestos al VIH, o se pierden durante el seguimiento posnatal, es importante ofrecer las pruebas y el asesoramiento en los centros de atención al lactante para así mejorar la detección de casos. Se deberá realizar un diagnóstico final (o definitivo) al término del periodo de riesgo de TMI (periodo de lactancia materna). Una prueba de anticuerpos negativa en un lactante con exposición conocida al VIH puede ser útil para descartar la infección por VIH si no sigue habiendo exposición. Véase en el anexo 5 el algoritmo para el diagnóstico del VIH en menores de 18 meses.



En niños mayores de 18 meses (que no estén siendo amamantados o que lleven un mínimo de 6 semanas sin mamar) se pueden utilizar las pruebas serológicas estándar, como las pruebas de diagnóstico rápido, para determinar de forma fiable si están infectados o no. La OMS recomienda ofrecer pruebas de detección y asesoramiento practicados a instancias de un profesional a todos los niños que padezcan malnutrición o TB, ingresen en un hospital o presenten otros signos o síntomas de infección por VIH. En algunos entornos se han puesto en práctica otras estrategias, como la de someter a pruebas de detección a todos los niños que participan en los programas de vacunación infantil, con el fin de aumentar las probabilidades de detectar casos de infección. Las recomendaciones sobre el diagnóstico de la infección del VIH en lactantes y niños se revisarán el año próximo.

Cuadro 5.1 Resumen de las medidas de detección recomendadas en lactantes (27)

Categoría	Prueba requerida	Finalidad	Intervención
Lactante sano, expuesto al VIH	Prueba virológica a las 4 a 6 semanas de vida	Diagnosticar la infección por VIH	Iniciar el TAR si hay infección por VIH
Lactante con exposición al VIH no determinada	Prueba serológica en la madre o el lactante	Identificar o confirmar la exposición al VIH	Realizar una prueba virológica si hay exposición al VIH
Lactante sano, expuesto al VIH, al cumplir los 9 meses	Prueba serológica (coincidiendo con la última sesión de inmunización, generalmente a los 9 meses)	Identificar a lactantes con persistencia o serorreversión de los anticuerpos anti-VIH	Si el lactante es seropositivo, realizar pruebas virológicas y someterlo a seguimiento continuado; si es seronegativo, se presumirá que no tiene infección, aunque será necesario repetir las pruebas si sigue mamando
Lactante o niño con signos o síntomas que sugieren infección por VIH	Prueba serológica para el VIH	Confirmar si hay exposición	Realizar una prueba virológica si el niño es menor de 18 meses
Niño sano o enfermo, seropositivo, mayor de 9 meses y menor de 18 meses	Prueba virológica	Diagnosticar la infección por VIH	Si da positivo, iniciar la atención y el TAR
Lactante o niño que ha dejado por completo de mamar	Repetición de las pruebas 6 semanas o más después de la interrupción de la lactancia materna; por norma general, prueba serológica inicial, seguida de prueba virológica si el niño es seropositivo y menor de 18 meses	Descartar infección por VIH cuando deja de haber exposición	Lactantes y niños menores de 5 años infectados: iniciar la atención, incluido el TAR

Fuentes empleadas para las recomendaciones

- *WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599085_eng.pdf) (27).
- *Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502863_eng.pdf) (28).

Recomendaciones ya existentes (27)

- Se recomienda encarecidamente que todos los lactantes con exposición desconocida o indeterminada al VIH atendidos en centros sanitarios en el momento del parto o durante el periodo perinatal, o con ocasión de la primera consulta posnatal (generalmente a las 4 a 6 semanas) u otro tipo de consulta pediátrica, sean sometidos a una evaluación de su estado de exposición (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).
- Se recomienda encarecidamente que todos los lactantes expuestos al VIH sean sometidos a pruebas virológicas a las 4 a 6 semanas de vida o ulteriormente, a la primera oportunidad (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).
- En lactantes positivos en las pruebas virológicas iniciales, se recomienda encarecidamente iniciar el TAR sin demora y, al mismo tiempo, extraer una segunda muestra para confirmar los resultados. No se debe retrasar el TAR. El inicio inmediato del tratamiento ayuda a salvar vidas y no debe aplazarse a la espera de los resultados de la prueba de confirmación (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).
- Se recomienda encarecidamente que los lactantes con signos o síntomas que sugieren infección por VIH sean sometidos a pruebas serológicas y, en caso de resultado positivo (reactivo), a pruebas virológicas (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Se recomienda encarecidamente que los niños sanos expuestos al VIH se sometan a las oportunas pruebas serológicas alrededor de los 9 meses de vida (o coincidiendo con la última sesión de inmunización). Los lactantes que den positivo en las pruebas serológicas a los 9 meses de vida deberán someterse a una prueba virológica, de modo que se puedan identificar los casos de infección que necesitan TAR (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Se recomienda encarecidamente que los niños mayores de 18 meses con presunta infección por VIH o exposición al virus sean sometidos a las oportunas pruebas serológicas, de conformidad con el algoritmo diagnóstico estándar utilizado para las pruebas serológicas en adultos (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).

Recomendación ya existente (28)

- Los niños en edad escolar deberán ser informados de su seropositividad, así como del estado serológico de sus padres o cuidadores; los niños de más corta edad deberán recibir la información pertinente de forma progresiva, en función de su capacidad cognitiva y su madurez emocional, hasta estar en condiciones de asimilar la información completa (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

5.1.4.4 Adolescentes

Antecedentes

Los adolescentes conforman un grupo a menudo desatendido, al que muchos programas de sida no otorgan suficiente prioridad; su acceso a las pruebas de detección y el asesoramiento es limitado, con tasas de utilización reducidas, y escasa su vinculación a los servicios de prevención y atención. Los adolescentes con VIH incluyen tanto los que han sobrevivido a una infección perinatal como los que han contraído la infección al empezar a ser sexualmente activos o al exponerse a ella a través del consumo de drogas inyectables u otras prácticas poco seguras de inyección y transfusión de sangre. En los contextos de epidemia generalizada, muchos lactantes infectados por transmisión vertical no son diagnosticados a través de los programas de PTMI, que les habrían permitido beneficiarse de un diagnóstico más precoz e iniciar el tratamiento antes. En numerosos entornos, tanto las chicas adolescentes como los adolescentes de ambos sexos pertenecientes a poblaciones clave también son vulnerables a la infección; todos ellos se verían beneficiados si se asegurara el acceso a unos servicios relacionados con el VIH aceptables y eficaces, incluidas las pruebas de detección y el asesoramiento. En determinados contextos puede haber cuestiones relativas al consentimiento que obstaculicen el acceso de los adolescentes, aspecto este que se analiza en detalle en las directrices publicadas por la OMS para este grupo poblacional (29).

Fuentes empleadas para las recomendaciones

- *Guidance on HIV testing and counselling for adolescents and care for adolescents living with HIV*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013, en prensa (29).

Recomendaciones nuevas (2013) (29)

NUEVO

- Para los adolescentes de las poblaciones clave se recomiendan las pruebas de detección y el asesoramiento, vinculados a la prevención, la atención y el tratamiento, en todos los contextos epidémicos (epidemias generalizadas, de bajo nivel y concentradas) (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*).
- En las epidemias generalizadas se recomiendan las pruebas de detección y el asesoramiento, vinculados a la prevención, la atención y el tratamiento, para todos los adolescentes (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*).
- En las epidemias de bajo nivel y concentradas proponemos que todos los adolescentes tengan acceso a las pruebas de detección y al asesoramiento, vinculados a la prevención, la atención y el tratamiento (*recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja*).
- Proponemos que los adolescentes sean asesorados sobre los posibles beneficios y riesgos de que revelen su estado serológico, y que se les empodere y apoye para que puedan decidir si quieren hacerlo, cuándo, cómo y a quién (*recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja*).

Fundamentos y evidencias justificativas

Estas recomendaciones, elaboradas como parte de las nuevas directrices de la OMS, la UNESCO, el UNFPA, el UNICEF y la organización GNP+ aplicables a los adolescentes en relación con el VIH y publicadas en 2013, están basadas en revisiones sistemáticas de las evidencias disponibles, en consultas comunitarias para determinar los valores y preferencias de los adolescentes y los profesionales sanitarios, y en las consideraciones del correspondiente Grupo de elaboración de las directrices. Con respecto a la mayoría de las cuestiones no existen evidencias publicadas que puedan servir de fundamento para recomendaciones específicamente centradas en los adolescentes; en las presentes directrices se ha conferido, por tanto, gran importancia a la opinión de los expertos, a los valores y preferencias de los adolescentes y los profesionales sanitarios y a la experiencia práctica de los profesionales en esta esfera. Para más información, véase el resumen de las evidencias en la versión íntegra de la publicación *Guidance on HIV testing and counselling for adolescents and care for adolescents living with HIV* (29).

5.1.4.5 Poblaciones clave

Antecedentes

Las pruebas de detección y el asesoramiento han venido ofreciéndose a diversas poblaciones clave desde que se desarrollaron las primeras pruebas para detectar el virus. La OMS ha publicado orientaciones para la realización de pruebas en consumidores de drogas inyectables (2006), reclusos y refugiados (2009), hombres que tienen relaciones homosexuales y transexuales (2011), y trabajadores del sexo (2012).

En el caso de las poblaciones clave, en particular las que están criminalizadas, las pruebas y el asesoramiento se utilizan a veces de manera punitiva o coactiva. En ese sentido, las recomendaciones de la OMS sobre este particular para las poblaciones vulnerables y expuestas a mayor riesgo, tanto las ya existentes como las nuevas, hacen especial hincapié en el consentimiento y la confidencialidad, así como en la necesidad de velar por que las pruebas de detección y el asesoramiento formen parte de un programa integral de prevención, atención y tratamiento.

En el marco estratégico sobre pruebas y asesoramiento relacionados con el VIH, publicado por la OMS en 2012 (1), se resumen las orientaciones pertinentes para los citados grupos y poblaciones (cuadros 5.2 y 5.3).

Orientaciones adicionales

- *Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77745/1/9789241504744_eng.pdf) (30)
- *Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people: recommendations for a public health approach.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501750_eng.pdf) (31).



Cuadro 5.2 Resumen de las recomendaciones sobre pruebas de detección del VIH y asesoramiento en epidemias generalizadas

A quién someter a las pruebas	Cuándo realizarlas	Dónde realizarlas	Orientación pertinente de la OMS
Todos los usuarios de los centros sanitarios	Se recomienda integrar las pruebas en todos los contactos entre usuario y sistema de salud	En todos los establecimientos asistenciales, entre ellos los de atención primaria; ambulatorios; centros quirúrgicos, de atención prenatal y salud materno infantil, de control de la TB y de planificación familiar; clínicas de ITS	<i>Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities (2)</i>
Parejas	Relaciones prematrimoniales, durante el embarazo, después de una separación, nuevas relaciones de pareja; también al inicio de la atención y el TAR En miembros seronegativos de parejas serodiscordantes se recomienda repetir las pruebas cada 6 a 12 meses	Establecimientos de atención primaria; servicios de asesoramiento y pruebas voluntarias; centros de TAR, de atención prenatal y de planificación familiar; clínicas de ITS; ámbito comunitario; unidades móviles de extensión; hogar	<i>Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples (26)</i> <i>Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults (32)</i>
Familias de casos índice	A la mayor brevedad, una vez diagnosticada la infección en un miembro de la familia	Establecimientos de atención primaria; centros de TAR y de atención materno infantil y prenatal; hogar; ámbito comunitario; unidades móviles de extensión	<i>Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC programme framework (1)</i> <i>Planning, implementing and monitoring home-based HIV testing (33)</i>
Poblaciones clave: consumidores de drogas inyectables, hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales, reclusos y parejas de consumidores de drogas inyectables	Cada 6 a 12 meses	Establecimientos de atención primaria; clínicas de ITS; servicios de extensión, incluidos los centros de reducción de daños y dispensarios de otro tipo que prestan servicios destinados a poblaciones clave	<i>Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach (30)</i> <i>Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people: recommendations for a public health approach (31)</i> <i>Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC programme framework (1)</i> <i>Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults (32)</i>

Cuadro 5.2 (continuación)

A quién someter a las pruebas	Cuándo realizarlas	Dónde realizarlas	Orientación pertinente de la OMS
Embarazadas y sus parejas masculinas	<p>En la primera consulta prenatal</p> <p>Repetición de las pruebas en el tercer trimestre o en el periparto</p> <p>Aconsejable que la pareja sexual se someta también a las pruebas</p>	Servicios de atención prenatal, al parto y puerperal	<p><i>Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities (2)</i></p> <p><i>Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults (32)</i></p> <p><i>Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples (26)</i></p>
Lactantes y niños menores de 18 meses	<p>Diagnóstico precoz a las 4 a 6 semanas de vida en todos los lactantes cuyas madres estén infectadas por VIH o si se desconoce el estado serológico de la madre</p> <p>Se recomienda determinar el estado serológico definitivo del lactante a los 18 meses de vida o cuando deje de mamar</p>	<p>Servicios de atención maternoinfantil</p> <p>Centros pediátricos</p> <p>Dispensarios de inmunización</p>	<i>WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children (27)</i>
Niños	Se recomienda investigar el estado serológico en todos los contactos entre usuario y sistema de salud	Pacientes pediátricos hospitalizados y ambulatorios, dispensarios de inmunización	<i>Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities (2)</i>
Adolescentes	<p>Se recomienda integrar las pruebas en todos los contactos entre usuario y sistema de salud</p> <p>Prueba anual si la persona es sexualmente activa; prueba en el momento de iniciar una nueva relación sexual</p>	Centros de atención primaria; hospitales; ambulatorios; servicios de asesoramiento y pruebas voluntarias; servicios de atención a la infancia y la adolescencia; clínicas de ITS	<p><i>Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults (32)</i></p> <p><i>Guidelines on HIV testing and counselling for adolescents and care and treatment for adolescents living with HIV (29)</i></p>

Cuadro 5.3 Resumen de las recomendaciones sobre pruebas de detección del VIH y asesoramiento en epidemias de bajo nivel y concentradas

A quién someter a las pruebas	Cuándo realizarlas	Dónde realizarlas	Orientación pertinente de la OMS
Personas con signos o síntomas de infección por VIH	Se recomienda integrar las pruebas en todos los contactos entre usuario y sistema de salud	Clínicas de ITS; centros de TB; dispensarios médicos; otros establecimientos sanitarios	<i>Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities (2)</i>
Parejas sexuales de personas con VIH	Lo antes posible, una vez diagnosticada la infección en la pareja sexual En miembros seronegativos de parejas serodiscordantes se recomienda repetir las pruebas cada 6 a 12 meses	Entornos clínicos, entre ellos: centros de atención primaria, de TAR y de TB; clínicas de ITS; centros de asesoramiento y pruebas voluntarias	<i>Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendations for a public health approach (26)</i> <i>Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults (32)</i>
Familias de casos índice	Lo antes posible, una vez diagnosticada la infección en un miembro de la familia	Centros de TAR, de salud maternoinfantil y de atención prenatal; hogar; servicios de extensión comunitaria	<i>Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC programme framework (1)</i> <i>Planning, implementing and monitoring home-based HIV testing (33)</i> <i>Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples (26)</i>
Poblaciones clave: consumidores de drogas inyectables, hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales y trabajadores del sexo	Cada 6 a 12 meses	Clínicas de ITS; servicios de extensión para poblaciones clave; servicios de reducción de daños	<i>Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach (30)</i> <i>Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people: recommendations for a public health approach (31)</i> <i>Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC programme framework (1)</i> <i>Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults (32)</i>
Embarazadas	En la primera consulta prenatal	Servicios de atención prenatal	<i>Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities (2)</i>

Cuadro 5.3 (continuación)

A quién someter a las pruebas	Cuándo realizarlas	Dónde realizarlas	Orientación pertinente de la OMS
Lactantes y niños menores de 18 meses	Diagnóstico precoz, a las 4 a 6 semanas, en todos los lactantes cuyas madres estén infectadas por VIH o si se desconoce el estado serológico de la madre; se recomienda determinar el estado serológico definitivo del lactante a los 18 meses de vida y/o cuando deje de mamar	Servicios de salud maternoinfantil Centros pediátricos Dispensarios de inmunización	<i>WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children (27)</i>
Niños con signos o síntomas de infección por VIH o que conviven con un familiar con VIH	Se recomienda integrar las pruebas en todos los contactos entre usuario y sistema de salud	En todos los establecimientos sanitarios	<i>Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities (2)</i>
Adolescentes de poblaciones clave	Cada 6 a 12 meses	Servicios de atención a los jóvenes; clínicas de ITS; servicios de extensión	<i>Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults (32)</i> <i>Guidelines on HIV testing and counselling for adolescents and care and treatment for adolescents living with HIV (29)</i>

5.2 Prevención del VIH basada en el uso de ARV²

5.2.1 Profilaxis con ARV orales antes de la exposición



Antecedentes

La profilaxis oral anterior a la exposición al VIH consiste en la toma diaria de ARV por personas no infectadas con el fin de impedir la adquisición del virus. Los ensayos clínicos con este método han aportado evidencias de la eficacia de su uso en parejas heterosexuales serodiscordantes (34), en mujeres transexuales y hombres que tienen relaciones homosexuales (35), en parejas heterosexuales de alto riesgo (36) y en consumidores de drogas inyectables (37).

Fuentes empleadas para las recomendaciones

- *Guidance on pre-exposure oral 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://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75188/1/9789241503884_eng.pdf) (38).

Recomendaciones ya existentes (38)

Las recomendaciones de la OMS ya existentes (38) hacen referencia al uso de la profilaxis con ARV orales antes de la exposición en proyectos piloto, en parejas serodiscordantes, y en mujeres transexuales y hombres que tienen relaciones homosexuales.

- *Parejas serodiscordantes.* En parejas identificadas como serodiscordantes para las que se estime necesario utilizar opciones adicionales de prevención del VIH, la profilaxis anterior a la exposición con ARV orales (TDF o TDF + FTC) tomados diariamente puede ser considerada como posible intervención complementaria para el miembro no infectado de la pareja (*recomendación condicional, evidencias de calidad alta*).

Para la profilaxis con ARV orales antes de la exposición en el miembro seronegativo de una pareja homosexual masculina se utilizará TDF + FTC, ya que es el único régimen de seguridad y eficacia demostrada en relaciones homosexuales masculinas con penetración.

- *Mujeres transexuales y hombres.* Si el riesgo de transmisión del VIH se da entre mujeres transexuales u hombres que tienen relaciones homosexuales y se estima necesario utilizar opciones adicionales de prevención del virus, la profilaxis anterior a la exposición con ARV orales (específicamente TDF + FTC) tomados diariamente puede ser considerada como una posible intervención complementaria (*recomendación condicional, evidencias de calidad alta*).

² En el capítulo 7 se abordan otros aspectos relacionados con el uso de los ARV con fines profilácticos, como la PTMI.

5.2.2 Uso profiláctico del TAR en parejas serodiscordantes



Fuentes empleadas para las recomendaciones

- *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://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241501972_eng.pdf) (26).

Recomendaciones ya existentes (26)

- A los miembros seropositivos de parejas serodiscordantes que inicien el TAR en beneficio de su propia salud se les informará de que el TAR también está recomendado para reducir el riesgo de transmisión del VIH al miembro no infectado de la pareja (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).
- A los miembros seropositivos de parejas serodiscordantes con ≥ 350 células CD4/mm³ se les ofrecerá TAR para reducir la transmisión del virus al miembro no infectado de la pareja (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).

5.2.3 Profilaxis posterior a una exposición ocupacional o no ocupacional al VIH



Antecedentes

La profilaxis posterior a la exposición consiste en un TAR de corta duración para reducir el riesgo de adquisición de la infección por VIH tras una posible exposición, ya sea ocupacional o por vía sexual. En el sector de la salud, la profilaxis posterior a la exposición se facilitará como parte de un amplio conjunto de precauciones universales destinadas a reducir la exposición del personal sanitario al peligro de infección en el lugar de trabajo. Las directrices de la OMS sobre profilaxis posterior a la exposición ocupacional, que llevan sin revisarse desde 2006, serán actualizadas de aquí a 2014. Actualmente, la duración recomendada de la profilaxis posterior a la exposición es de 28 días, administrándose la primera dosis lo antes posible en las 72 horas siguientes a la exposición. La elección de los fármacos para la profilaxis posterior a la exposición deberá basarse en el régimen ARV de primera línea utilizado en cada país. Una de las recomendaciones de fecha más reciente (39) se refiere expresamente a la profilaxis posterior a la exposición en caso de agresión sexual.

Fuentes empleadas para las recomendaciones

- *Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: clinical and policy guidelines.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, en prensa (39).

Recomendación ya existente (2013) (39)

- En mujeres víctimas de violencia sexual se estudiará la conveniencia de administrar profilaxis posterior a la exposición si buscan atención en las 72 horas siguientes a la agresión. Se recomienda la toma de decisiones conjunta con la víctima para determinar si es apropiado recurrir a la profilaxis posterior a la exposición al VIH (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*).



5.2.4 Prevención combinada del VIH



Antecedentes

Las necesidades de las personas en materia de prevención del VIH van cambiando a lo largo de la vida; con un enfoque combinado se les puede ayudar a acceder a los tipos de intervención que mejor se ajustan a las necesidades de cada momento. La combinación de enfoques también puede dar lugar a sinergias con un impacto mayor que el empleo aislado de una sola intervención. Aunque desempeñan un papel fundamental en la prevención del VIH, los ARV deberán utilizarse en combinación con una mezcla apropiada de las medidas descritas a continuación.

- **Otras intervenciones biomédicas** que contribuyen a reducir las prácticas de riesgo de transmisión del VIH y/o la probabilidad de transmisión del VIH por cada contacto, tales como:
 - **Preservativos masculinos y femeninos.** Los preservativos masculinos reducen la transmisión heterosexual en al menos un 80% y ofrecen una protección del 64% en el coito anal entre hombres que tienen relaciones homosexuales (40), siempre que se utilicen de forma sistemática y correcta. Los datos sobre la eficacia de los preservativos femeninos son más escasos, aunque las evidencias sugieren que pueden tener un efecto preventivo similar (41).
 - **Los programas de distribución de jeringuillas y agujas** están estrechamente asociados a la reducción de la transmisión del VIH por consumo de drogas inyectables (42).
 - **La terapia de sustitución de opioides con metadona o buprenorfina** es el tratamiento más eficaz para la dependencia de esas sustancias y ofrece la ventaja adicional de reducir eficazmente los comportamientos de riesgo relacionados con el VIH, así como la transmisión del virus por consumo de drogas inyectables. A través de ella también se presta apoyo a la observancia del tratamiento por parte de las personas sometidas a TAR (43–44).
 - **La circuncisión masculina voluntaria por razones médicas** reduce hasta un 66% el riesgo de adquisición del VIH por el hombre, al tiempo que ofrece una importante protección de por vida (45).
- **Algunas intervenciones conductuales**, como las descritas a continuación, permiten reducir la frecuencia de situaciones con riesgo de transmisión del virus.
 - **Intervenciones focalizadas de información y educación.** Se trata de programas que utilizan diversos métodos de comunicación —por ejemplo, educación sexual en la escuela, asesoramiento entre pares y asesoramiento comunitario e interpersonal— con el fin de difundir mensajes de tipo conductual diseñados para alentar a las personas a reducir los comportamientos que incrementan el riesgo de infección por VIH y a aumentar los comportamientos que tienen un efecto protector (prácticas más seguras de consumo de drogas, retraso del inicio de la actividad sexual, reducción de la frecuencia de las relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas, utilización correcta y sistemática de preservativos masculinos o femeninos y conocimiento del estado serológico de la pareja).
- **Las intervenciones estructurales y de apoyo** se centran en el acceso a las intervenciones conductuales y biomédicas y en la utilización y observancia de las mismas. Su finalidad es atajar los principales factores sociales, legales, políticos y ambientales que favorecen la transmisión del VIH; las intervenciones pueden consistir en reformas jurídicas y normativas, medidas para reducir la estigmatización y la discriminación, promover la igualdad de género y prevenir la violencia de género, fomentar el empoderamiento económico y mejorar el acceso a la enseñanza, e intervenciones de apoyo destinadas a mejorar los sistemas de derivación de casos, la observancia terapéutica, la permanencia en la asistencia y la movilización comunitaria.

ORIENTACIONES CLÍNICAS APLICABLES A LO LARGO DE
TODO EL PROCESO ASISTENCIAL:

VINCULACIÓN DEL PACIENTE DIAGNOSTICADO DE INFECCIÓN POR VIH A LOS SERVICIOS PERTINENTES DE ATENCIÓN Y TRATAMIENTO

06

6.1	Introducción	86
6.2	Buenas prácticas para la vinculación a la atención sanitaria	86
6.3	Atención general al paciente con VIH	86
6.4	Preparación del paciente con VIH para el TAR	89
6.5	Qué se puede esperar en los primeros meses de TAR	90

Objetivo de este capítulo

Ofrecer una visión general de las cuestiones e intervenciones relacionadas con la atención general al paciente con VIH, desde el momento en que se diagnostica la infección hasta que se inicia el TAR, y en particular de las prácticas para vincular a los pacientes diagnosticados de infección por VIH a los servicios de atención y tratamiento del VIH, de los componentes de un paquete de atención general y de la preparación de los pacientes para comenzar a recibir TAR.

6. ORIENTACIONES CLÍNICAS APLICABLES A LO LARGO DE TODO EL PROCESO ASISTENCIAL: VINCULACIÓN DEL PACIENTE DIAGNOSTICADO DE INFECCIÓN POR VIH A LOS SERVICIOS PERTINENTES DE ATENCIÓN Y TRATAMIENTO

6.1 Introducción



Es fundamental que las personas con VIH empiecen a recibir atención sanitaria cuanto antes. Esto permite determinar precozmente si son candidatos al TAR e iniciar el tratamiento en el momento idóneo, al tiempo que posibilita el acceso a intervenciones destinadas a evitar que el virus se siga transmitiendo, a prevenir otras infecciones y enfermedades concomitantes y a minimizar así la pérdida de contacto durante el seguimiento. El marco estratégico sobre pruebas y asesoramiento relacionados con el VIH, publicado por la OMS en 2012 (1), resalta expresamente la importancia de asegurar la debida vinculación entre los programas de detección y asesoramiento y los servicios de prevención, tratamiento, atención y apoyo.

6.2 Buenas prácticas para la vinculación a la atención sanitaria

Es preciso evaluar con mayor rigor las intervenciones que tienen por objeto mejorar la vinculación a la atención sanitaria. No obstante, varias revisiones sistemáticas y estudios observacionales indican que hay una serie de buenas prácticas que pueden mejorar esa vinculación (2–4), como las que siguen: integrar los servicios de detección y asesoramiento con los servicios asistenciales; ofrecer la realización de recuentos de células CD4 en el mismo lugar de atención o de forma inmediata, asegurando que los resultados se obtengan en el mismo día; ofrecer ayuda de transporte si el centro en el que se dispensa el TAR está lejos del establecimiento en el que se realizan las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento; pedir la colaboración de agentes de extensión comunitaria para que identifiquen a las personas que pierden el contacto durante el seguimiento; asegurar el apoyo de pares o pacientes expertos; y utilizar las nuevas tecnologías, como la mensajería de texto de los teléfonos celulares.

6.3 Atención general al paciente con VIH

Los países deberían establecer, además del TAR, un paquete de intervenciones de atención general al paciente con VIH que tenga por finalidad reducir la transmisión del virus, prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida de los infectados. El TAR no está indicado en todos los pacientes con VIH, y aquellos en los que sí lo está no siempre se encuentran en condiciones de acceder de forma inmediata al tratamiento. Otros pueden optar por postergar el TAR. La inscripción en los servicios de atención brinda la oportunidad de asegurar una rigurosa monitorización clínica y de laboratorio, evaluar tempranamente la idoneidad del paciente para recibir TAR e iniciar el tratamiento en tiempo oportuno; por otro lado, también contribuye a reducir al mínimo la falta de seguimiento. Existen numerosas intervenciones asistenciales a las que se puede recurrir a lo largo del proceso integral de atención al paciente con VIH, entre ellas estrategias dirigidas a los sujetos expuestos al virus y a los pacientes con VIH antes de iniciar el TAR, y también durante el tratamiento.

La atención general incluye las medidas básicas de prevención del VIH, la promoción de la salud de las personas con VIH y el cribado, la profilaxis y el tratamiento de las coinfecciones y enfermedades concomitantes. La OMS, tras elaborar unas orientaciones resumidas sobre intervenciones de atención general y prevención (5–7), recomendó en 2008 un conjunto de 13 intervenciones preventivas para

adultos y adolescentes con VIH que viven en entornos con escasos recursos (5), consistentes en: 1) asesoramiento y apoyo psicosociales; 2) revelación de datos y notificación a la pareja; 3) profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (PTS); 4) asesoramiento, detección y profilaxis de la TB; 5) prevención de micosis frecuentes; 6) prevención de ITS y apoyo en relación con las necesidades de salud reproductiva, incluida la prevención del cáncer cervicouterino y la realización de pruebas para su detección; 7) control del paludismo (trimetoprim-sulfametoxazol, uso de mosquiteros y prevención del paludismo en las embarazadas); 8) control de algunas enfermedades prevenibles mediante vacunación; 9) apoyo nutricional; 10) planificación familiar; 11) PTMI; 12) programas de distribución de jeringas y agujas entre los consumidores de drogas inyectables; y 13) programas de agua, saneamiento e higiene.

Los paquetes de atención general variarán en función del tipo de epidemia, las poblaciones afectadas, la prevalencia de coinfecciones y otras enfermedades concomitantes y la situación sanitaria. El cuadro 6.1 ofrece una sinopsis de los elementos básicos de la atención general de las personas con VIH a lo largo de todo el proceso asistencial. En la sección 8.1 se resumen las principales recomendaciones contenidas en las directrices vigentes de la OMS sobre cribado, profilaxis y sincronización del TAR con el tratamiento de coinfecciones y enfermedades concomitantes frecuentes y otras afecciones médicas.

Cuadro 6.1 Sinopsis de los elementos básicos de la atención general a lo largo de todo el proceso asistencial del paciente con VIH

Servicio	Al establecer el diagnóstico	Al comenzar la atención sanitaria	Al inicio del TAR	Mientras sigue estable con el TAR	Al fracasar el tratamiento y cambiar de régimen ARV	Observaciones y referencias cruzadas
Atención general						
Determinación del estadio clínico (clasificación de la OMS) Afecciones anteriores y presentes relacionadas con el VIH	✓	✓	✓			Anexo 1
Embarazo Planificación familiar y anticoncepción PTMI	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 8.2.6.1 Secciones 7.1.2 y 7.2.2
Apoyo para revelar el estado serológico y notificarlo a la pareja	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 5.1.4
Asesoramiento para reducir riesgos y estrategias combinadas de prevención del VIH	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 5.2.4
Cribado, prevención y tratamiento de enfermedades concomitantes y enfermedades no transmisibles	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 8.2.1



Cuadro 6.1 (continuación)

Servicio	Al establecer el diagnóstico	Al comenzar la atención sanitaria	Al inicio del TAR	Mientras sigue estable con el TAR	Al fracasar el tratamiento y cambiar de régimen ARV	Observaciones y referencias cruzadas
Atención general						
Cribado y tratamiento de problemas de salud mental y relacionados con el consumo de drogas Asesoramiento y apoyo psicosociales	✓	✓	✓	✓	✓	Secciones 8.2.2 y 8.2.3
Tratamiento del dolor y otros síntomas	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 8.2.5
Evaluación y asesoramiento nutricionales		✓	✓	✓	✓	Sección 8.2.4
Evaluación nutricional, del crecimiento y el desarrollo en niños y adolescentes Alimentación de lactantes y niños	✓	✓	✓	✓	✓	Secciones 7.1.3 y 8.2.4
Prevención y tratamiento de coinfecciones						
Profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 8.1.1
Intensificación de la detección de casos de TB	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 8.1.2
Profilaxis con isoniazida	✓	✓	✓		✓	Sección 8.1.2
Cribado de infecciones criptocócicas y profilaxis antifúngica		✓	✓			Sección 8.1.3
Cribado de la hepatitis B y C		✓	✓		✓	Sección 8.1.4
Prevención del paludismo (mosquiteros tratados con insecticida y profilaxis)	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 8.1.5
Cribado de ITS	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 8.1.6
Prevención y cribado del cáncer cervicouterino		✓	✓	✓	✓	Sección 8.1.7

Cuadro 6.1 (continuación)

Servicio	Al establecer el diagnóstico	Al comenzar la atención sanitaria	Al inicio del TAR	Mientras sigue estable con el TAR	Al fracasar el tratamiento y cambiar de régimen ARV	Observaciones y referencias cruzadas
Evaluación centrada en las enfermedades prevenibles mediante vacunación	✓	✓	✓	✓	✓	Sección 8.1.7
Preparación del paciente para el TAR		✓	✓			Sección 6.5
Preparación, evaluación y apoyo en relación con la observancia terapéutica			✓	✓	✓	Secciones 6.4 y 9.2
Revisión de los medicamentos que está tomando el paciente		✓	✓	✓	✓	Sección 7.4.6

6.4 Preparación del paciente con VIH para el TAR

Antes de empezar a administrar TAR a un paciente, es importante hablar con él detenidamente sobre su conformidad y disposición a iniciar el tratamiento, así como sobre el régimen ARV, la posología y la programación del tratamiento, los posibles beneficios y efectos adversos, y la importancia de las consultas de seguimiento y monitorización. Cuando se trate de niños, se hablará directamente con la persona encargada de su cuidado y se abordará también la cuestión de cómo y cuándo informar al paciente de su estado serológico (véase el capítulo 5). Repetir las pruebas de detección del VIH en sujetos que han dado positivo es una buena práctica, ya que permite confirmar si el diagnóstico es correcto. En el momento de iniciar el TAR deberá analizarse en todos los casos el estado nutricional del paciente y averiguar si presenta alguna enfermedad concomitante o toma medicamentos que puedan interactuar con el tratamiento, con objeto de evitar contraindicaciones o ajustar la posología si hiciera falta.

La decisión de aceptar o rechazar el TAR corresponde en última instancia a la persona interesada, o a su cuidador o cuidadora; si el paciente opta por aplazar la iniciación del tratamiento, se puede volver a ofrecerle TAR en posteriores consultas. Cuando existan problemas de salud mental, relacionados con el consumo de drogas o de otra índole que obstaculicen seriamente la observancia terapéutica, se facilitará el apoyo oportuno; también es importante reevaluar periódicamente la disposición del paciente para iniciar el TAR. La disponibilidad de una amplia variedad de material de información para el paciente y el apoyo entre pares pueden ayudar a las personas a decidirse a comenzar el tratamiento.

Los pacientes que comienzan a recibir tratamiento, así como sus cuidadores, deben comprender que el primer régimen ARV es el que ofrece la mejor oportunidad de supresión virológica eficaz y de recuperación inmunológica; también es importante que sepan que para que el TAR dé el fruto esperado es necesario que tomen los medicamentos exactamente según lo prescrito. Se les deberá explicar que muchos de los efectos adversos son pasajeros o pueden tratarse y que generalmente se pueden encontrar tratamientos sustitutivos para los ARV que dan demasiados problemas. (Para más información sobre las estrategias de apoyo a la observancia de los regímenes ARV, véase la sección 9.2.) También es primordial interrogar a los pacientes que reciben TAR, y a sus cuidadores, sobre la toma de otros medicamentos, incluidos remedios herbarios o suplementos nutricionales.

Las personas sometidas a TAR deben entender que aunque los ARV reducen el riesgo de transmisión del VIH no pueden ser considerados un método fiable para evitar que otras personas adquieran la infección. Se les ofrecerá asesoramiento sobre prácticas sexuales menos peligrosas (por ejemplo, uso de preservativo) y se les indicará que eviten otras actividades de alto riesgo, como compartir material de inyección, para prevenir la transmisión del virus a otras personas.

6.5 Qué se puede esperar en los primeros meses de TAR

Someterse a TAR es un compromiso de por vida, pero los primeros seis meses de tratamiento son especialmente importantes. Aunque lo que se prevé es una mejoría tanto clínica como inmunológica, así como la supresión virológica, pueden aparecer infecciones oportunistas y/o el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI), así como reacciones adversas a los fármacos (por ejemplo, hipersensibilidad), sobre todo en los tres primeros meses de TAR. Si bien el TAR contribuye de forma significativa a la reducción de la mortalidad general, también es cierto que las tasas de defunción alcanzan los niveles más elevados en los tres primeros meses de tratamiento. Estas complicaciones son especialmente frecuentes en personas con enfermedad por VIH avanzada al iniciar el TAR, con inmunodeficiencia grave y otras coinfecciones o enfermedades concomitantes, hemoglobinemia baja, bajo índice de masa corporal, número muy bajo de células CD4 o malnutrición grave (8,9).

Recuperación de las células CD4

En la mayoría de los adultos y niños, los recuentos de células CD4 aumentan con el inicio del TAR y la consiguiente recuperación inmunológica. Generalmente, este aumento se da durante el primer año de tratamiento; luego el recuento se estabiliza y seguidamente vuelve a subir durante el segundo año (10). No obstante, puede persistir una inmunosupresión grave en algunos sujetos que no experimenten un incremento significativo del número de células CD4 a raíz del tratamiento, en particular pacientes con recuentos muy bajos al iniciar el TAR. Si no se logra cierto grado de recuperación de las células CD4, los profesionales sanitarios deberán averiguar si ello puede deberse a problemas de observancia terapéutica o a una falta de respuesta al tratamiento, y se examinará la conveniencia de proseguir las intervenciones para la profilaxis de infecciones oportunistas, como la PTS.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)

El SIRI comprende un amplio espectro de signos y síntomas clínicos presumiblemente asociados a la recuperación inmunitaria lograda en respuesta al TAR. Se trata de un fenómeno ampliamente reconocido que se produce en un 10% a 30% de las personas que empiezan a recibir TAR, generalmente en las primeras 4 a 8 semanas de tratamiento (11,12). Existen dos formas de SIRI: el SIRI paradójico, en el que una infección oportunista o un tumor diagnosticado antes del TAR inicialmente responde al tratamiento pero luego empeora tras el inicio del TAR; el SIRI revelador, en el que el inicio del TAR pone de manifiesto una enfermedad hasta entonces clínicamente oculta. El SIRI únicamente deberá considerarse como posible causa de los síntomas que presenta el paciente una vez se haya descartado que estos se deban a una nueva infección, a la evolución previsible de una infección ya comprobada o a la toxicidad de los fármacos.

El SIRI presenta un espectro clínico muy heterogéneo; tanto es así que se han notificado casos en relación con muchas infecciones, tumores y enfermedades de muy diversa índole (11,12). Las formas más graves y potencialmente mortales de SIRI paradójico son las asociadas a la TB, la criptococosis, el sarcoma de Kaposi y el herpes zóster. El SIRI (localizado y sistémico) asociado a la vacuna BCG puede darse en lactantes infectados por VIH que viven en entornos en los que este tipo de inmunización se realiza de forma sistemática. En pacientes con bajo recuento de células CD4 ($< 50/\text{mm}^3$) al iniciar el TAR, los tumores o infecciones oportunistas diseminadas y el acortamiento de la duración del tratamiento contra infecciones oportunistas antes del inicio del TAR constituyen los principales factores de riesgo (11,12). El SIRI suele remitir espontáneamente, por lo que la interrupción del TAR rara vez está indicada; aun así, es necesario tranquilizar a los pacientes si los síntomas se prolongan, a fin de evitar la interrupción del tratamiento o una observancia terapéutica poco rigurosa.

Las medidas más importantes para reducir la aparición de casos de SIRI incluyen: un diagnóstico más precoz del VIH y el inicio del TAR antes de que la cifra de células CD4 descienda por debajo de $200/\text{mm}^3$; el perfeccionamiento del cribado de infecciones oportunistas antes de iniciar el TAR, sobre todo en relación con la TB y la criptococosis; y el manejo óptimo de las infecciones oportunistas antes de iniciar el TAR. En pacientes con infecciones oportunistas, determinar el momento idóneo para iniciar el TAR implica sopesar un mayor riesgo de SIRI si el tratamiento comienza pronto frente a una mortalidad cada vez más elevada cuanto más se postergue su iniciación. En el capítulo 8 se resumen las recomendaciones vigentes de la OMS para determinar el momento óptimo de iniciación del TAR en personas con TB (véase la sección 8.1.2) y criptococosis (véase la sección 8.1.3), sobre la base de evidencias obtenidas a partir de ensayos clínicos aleatorizados.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

7.1	Cuándo iniciar el TAR	92
7.1.1	Cuándo iniciar el TAR en adultos y adolescentes	93
7.1.2	Cuándo iniciar el TAR en embarazadas y mujeres lactantes	100
7.1.3	Los ARV y la duración de la lactancia materna	104
7.1.4	Cuándo iniciar el TAR en niños	108
7.2	Con qué regímenes ARV comenzar (TAR de primera línea)	112
7.2.1	TAR de primera línea para adultos	113
7.2.2	TAR de primera línea para embarazadas y mujeres lactantes, y fármacos ARV para sus hijos lactantes	116
7.2.3	TAR de primera línea para menores de 3 años	122
7.2.4	TAR de primera línea para niños mayores de 3 años (incluidos los adolescentes)	126
7.2.5	Tratamiento simultáneo de la TB en niños con VIH	130
7.3	Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento	132
7.3.1	Monitorización de laboratorio antes y después del inicio del TAR	132
7.3.2	Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento	133
7.4	Farmacovigilancia de los ARV y su sustitución debido a efectos tóxicos	138
7.4.1	Principios rectores	138
7.4.2	Principales tipos de toxicidad de los ARV	138
7.4.3	Farmacovigilancia del TDF	141
7.4.4	Farmacovigilancia de otros ARV	142
7.4.5	Sustituciones de fármacos debido a los efectos tóxicos de los ARV	143
7.4.6	Principales interacciones farmacológicas de los ARV	143
7.5	A qué régimen ARV cambiar (TAR de segunda línea)	146
7.5.1	TAR de segunda línea para adultos y adolescentes	146
7.5.2	TAR de segunda línea para niños (incluidos los adolescentes)	150
7.6	TAR de tercera línea	153

Objetivo de este capítulo

Hacer recomendaciones clínicas actualizadas y basadas en evidencias que enfocan el TAR desde el punto de vista de la salud pública en el contexto de la totalidad del proceso asistencial del paciente con VIH y prestar especial atención a los entornos con escasos recursos y capacidades.

7. ORIENTACIONES CLÍNICAS APLICABLES A LO LARGO DE TODO EL PROCESO ASISTENCIAL: TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

7.1 Cuándo iniciar el TAR

El inicio precoz del tratamiento aporta beneficios clínicos y profilácticos, mejorando la supervivencia y reduciendo la incidencia de la infección por VIH en la comunidad. El Grupo de elaboración de las directrices de 2013 recomienda que los programas nacionales de VIH proporcionen TAR a todas las personas con un diagnóstico confirmado de VIH y ≤ 500 células CD4/mm³, dando prioridad a los casos con enfermedad por VIH grave o avanzada (véase el anexo 1) o ≤ 350 células CD4/mm³. Asimismo, se recomienda instaurar un TAR en pacientes con TB activa o coinfección por VHB y hepatopatía crónica grave, en todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH, en todos los menores de 5 años infectados por VIH y en todas las personas infectadas por VIH cuya pareja sea serodiscordante, independientemente del número de células CD4 (cuadro 7.1).

Cuadro 7.1 Resumen de las recomendaciones sobre cuándo iniciar el TAR en adultos, adolescentes, embarazadas y mujeres lactantes, y niños

Población	Recomendación
Adultos y adolescentes (≥ 10 años)	<p>Iniciar el TAR si el número de células CD4 es $\leq 500/\text{mm}^3$</p> <ul style="list-style-type: none"> De forma prioritaria en toda persona con enfermedad clínica por VIH grave o avanzada (estadios clínicos 3 o 4 de la OMS) o ≤ 350 células CD4/mm³
	<p>Iniciar el TAR independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4 en:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con TB activa Pacientes coinfectados por VHB con hepatopatía crónica grave Embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH Personas VIH-positivas con pareja serodiscordante (para reducir el riesgo de transmisión del VIH)
Niños de más de 5 años	<p>Iniciar el TAR si el número de células CD4 es $\leq 500/\text{mm}^3$</p> <ul style="list-style-type: none"> De forma prioritaria en todo niño con enfermedad clínica por VIH grave o avanzada (estadios clínicos 3 o 4 de la OMS) o ≤ 350 células CD4/mm³
	<p>Iniciar el TAR independientemente del número de células CD4 en caso de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estadio clínico 3 o 4 de la OMS TB activa
Niños de 1 a 5 años ^a	<p>Iniciar el TAR en todos, independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4</p> <ul style="list-style-type: none"> De forma prioritaria en todo niño infectado por VIH de 1 a 2 años o con enfermedad clínica por VIH grave o avanzada (estadios clínicos 3 o 4 de la OMS) o un número de células CD4 $\leq 750/\text{mm}^3$, o $< 25\%$ si ello representa una cifra menor
Lactantes de menos de 1 año ^a	<p>Iniciar el TAR en todos los lactantes, independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4</p>

^a Iniciar el TAR en todos los menores de 18 meses con un diagnóstico clínico de sospecha de infección por VIH.

7.1.1 Cuándo iniciar el TAR en adultos y adolescentes

Nuevas recomendaciones

- El TAR se debe iniciar de forma prioritaria en toda persona con enfermedad clínica por VIH grave o avanzada (estadios 3 o 4 de la OMS) o ≤ 350 células CD4/mm³ (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*). NUEVO
- Independientemente del estadio clínico de la OMS, se debe iniciar un TAR en toda persona infectada por VIH con un número de células CD4 > 350 /mm³ y ≤ 500 /mm³ (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).^a NUEVO
- Independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4, se debe iniciar un TAR en toda persona infectada por VIH que se encuentre en alguna de las situaciones siguientes:
 - Infección por VIH y TB activa (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*);
 - coinfección por VIH y VHB con signos de hepatopatía crónica grave^b (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*); NUEVO
 - miembro seropositivo de una pareja serodiscordante, con el fin de reducir la transmisión del VIH al miembro no infectado (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*);
 - embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH (*véanse las recomendaciones en la sección 7.1.2*). NUEVO

^a Las evidencias o la relación entre los riesgos y los beneficios son insuficientes para respaldar el inicio del TAR con > 500 células CD4/mm³ o independientemente del número de estas células o del estadio clínico de la OMS en las situaciones siguientes: personas mayores de 50 años infectadas por VIH, personas coinfectadas por VIH-1 y VIH-2, personas con VIH coinfectadas por VHC y poblaciones clave con VIH y un alto riesgo de transmisión (como consumidores de drogas inyectables, hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales y trabajadores del sexo). Por consiguiente, el inicio del TAR en estos grupos de población debe seguir los mismos principios y recomendaciones que en otros adultos con VIH.

^b Las evidencias o la relación entre los riesgos y los beneficios son insuficientes para respaldar el inicio del TAR en toda persona coinfectada por VIH y VHB con > 500 células CD4/mm³ o independientemente del número de células CD4 o del estadio clínico de la OMS. Por consiguiente, el inicio del TAR independientemente del número de células CD4 se recomienda en personas con signos de hepatopatía crónica grave, que son quienes corren mayor riesgo de progresión de la hepatopatía y de muerte por esta causa. Para las personas sin signos de hepatopatía crónica grave, el inicio del TAR debe seguir los mismos principios y recomendaciones que en otros adultos.



Cuadro 7.2 Resumen sobre cuándo iniciar el TAR en adultos y adolescentes

Cuándo iniciar el TAR en adultos y adolescentes	
Población destinataria	Recomendación
Infección grave o avanzada por VIH (estadios clínicos 3 o 4 de la OMS)	Iniciar el TAR en todos los casos, independientemente del número de células CD4
Infección por VIH (estadios clínicos 1 o 2 de la OMS)	Iniciar el TAR si el número de células CD4 es $\leq 500/\text{mm}^3$ (<i>prioritario si es $\leq 350/\text{mm}^3$</i>)
TB	Iniciar el TAR en todos los casos con TB activa, independientemente del número de células CD4 ^a (<i>No ha cambiado con respecto a las recomendaciones de 2010 (2)</i>)
Coinfección por VHB	Iniciar el TAR en todos los casos con ≤ 500 células CD4/ mm^3 , e independientemente de dicho número en presencia de hepatopatía crónica grave ^b
Parejas serodiscordantes	Proporcionar TAR a todos los miembros infectados de estas parejas, independientemente del número de células CD4 (con el fin de reducir el riesgo de transmisión del VIH al miembro seronegativo) (<i>Recomendación existente desde 2012 (49)</i>)

^a Primero debe iniciarse el tratamiento de la TB, y después el TAR lo antes posible (en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento de la TB). En pacientes con < 50 células CD4/ mm^3 , el TAR debe comenzar en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento de la TB (véase la sección 8.1.2).

^b La hepatopatía crónica grave comprende la cirrosis y la insuficiencia hepática terminal y se clasifica como compensada o descompensada. La cirrosis descompensada se define por la aparición de complicaciones clínicamente patentes de hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática) o insuficiencia hepática (ictericia).

Antecedentes

Desde 2002, las directrices de la OMS sobre el TAR han evolucionado a medida que han ido aumentando las evidencias a favor de un inicio más precoz del tratamiento (1). En las directrices OMS de 2010 para adultos y adolescentes (2) se recomendaba iniciar el TAR en toda persona (incluidas las embarazadas) con ≤ 350 células CD4/ mm^3 , independientemente del estadio clínico de la OMS, y en aquellos con enfermedad por VIH grave o avanzada (estadios clínicos 3 o 4 de la OMS), independientemente del número de células CD4. Esta recomendación firme se basaba en datos de calidad intermedia procedentes de ensayos aleatorizados controlados (3,4) y estudios observacionales (5–8) que mostraban que el inicio del TAR con este umbral de células CD4 reducía la mortalidad, la progresión de la enfermedad (incluida la TB), la transmisión vertical del VIH y los eventos adversos graves. Las simulaciones con modelos matemáticos también indicaban que el inicio más precoz del tratamiento podría repercutir en la transmisión sexual y vertical del VIH si la cobertura terapéutica fuera elevada y su observancia completa (9). Para los pacientes con TB activa o coinfección por VHB que necesitara tratamiento para este virus, las directrices de 2010 (2) recomendaban que el TAR se iniciara independientemente del número de células CD4.

La cobertura mundial del TAR para los candidatos a él de acuerdo con las recomendaciones de 2010 (≤ 350 células CD4/ mm^3) había alcanzado el 54% (más de 8 millones de personas) a finales de 2011 (10), aunque con variaciones regionales que iban del 15% al 68% (11).

Solo 9 países de ingresos bajos y medios habían notificado una cobertura superior al 80%, mientras que 68 habían notificado una cobertura inferior al 50%. No obstante, ha habido importantes cambios de políticas en los países. Una encuesta realizada recientemente en 92 países (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) reveló que más del 90% de ellos habían adoptado el umbral de ≤ 350 células CD4/mm³ para iniciar el TAR, y que algunos otros lo habían aumentado por encima de 350 células CD4/mm³. El valor mediano del número de células CD4 cuando se inicia el TAR ha aumentado, pero sigue siendo muy inferior a 350/mm³ en casi todos los contextos, incluso en los países de ingresos elevados (12,13), y la presentación tardía para el tratamiento se asocia a elevadas tasas de mortalidad precoz y escasa permanencia en la asistencia (6,14). El aumento del conocimiento del estado serológico, el fortalecimiento de los vínculos entre las pruebas de detección y la atención y el logro de una permanencia y observancia óptimas a largo plazo siguen planteando retos importantes en muchos entornos.

Fundamentos y evidencias justificativas

Desde 2010, las evidencias y la experiencia programática han seguido inclinando la relación entre los riesgos y los beneficios hacia un inicio más precoz del TAR. También hay cada vez más indicios de que la infección por VIH no tratada puede asociarse a la presentación de varias afecciones no definitorias del sida, tales como enfermedades cardiovasculares, nefropatías, hepatopatías, varios tipos de cáncer y trastornos neurocognitivos (15–17), y de que el inicio más precoz del TAR reduce esos problemas y mejora la supervivencia. Evidencias recientes (18) muestran también que el TAR reduce sustancialmente la transmisión sexual en parejas serodiscordantes, aunque no todos los estudios han mostrado beneficios con respecto a la supervivencia. Por otra parte, hay una mayor disponibilidad de regímenes más prácticos y menos tóxicos, y el costo de los ARV ha seguido disminuyendo. Todavía hay debate sobre cuándo se debe iniciar el TAR, y al formular estas nuevas recomendaciones el Grupo de elaboración de las directrices prestó gran atención a la evaluación de los potenciales beneficios y perjuicios tanto para el individuo como para la comunidad.

Inicio prioritario del TAR en personas con enfermedad sintomática o asintomática por VIH y ≤ 350 células CD4/mm³

Los beneficios del inicio del TAR son mayores en personas con enfermedad sintomática por VIH o con menores números de células CD4. El Grupo de elaboración de las directrices de 2013 no cambió la firmeza de esta recomendación ni la calidad de las evidencias establecidas en las directrices de 2010 sobre el TAR (2). Las evidencias de calidad intermedia proporcionadas por dos ensayos aleatorizados controlados y varios estudios observacionales revelan que el inicio del TAR con ≤ 350 células CD4/mm³ reduce significativamente la mortalidad, la progresión de la enfermedad y la incidencia de enfermedades oportunistas, especialmente la TB, y de afecciones no definitorias del sida (2).

Inicio del TAR con un número de células CD4 entre 350 y 500/mm³

Hubo debate sobre el análisis de los riesgos y beneficios para recomendar en las presentes directrices el inicio del TAR con un número de células CD4 entre 350 y 500/mm³. El Grupo de elaboración de las directrices convino que el impacto en la transmisión del VIH está firmemente respaldado por las evidencias existentes. La calidad de las evidencias con respecto a los beneficios clínicos de un inicio más precoz del TAR se consideró intermedia al utilizar el sistema GRADE, dado que se basa en su mayor parte en datos observacionales procedentes mayoritariamente de países de ingresos elevados. El Grupo de elaboración de las directrices recomendó firmemente un inicio más precoz del TAR como enfoque de salud pública. En entornos en los que la viabilidad de la aplicación no esté clara, el Grupo de elaboración de las directrices propuso la realización de investigaciones operacionales durante la aplicación con el fin de evaluar factores específicos del contexto, como la viabilidad, la vinculación a la atención y la permanencia en ella, la observancia o la asignación de recursos.

La recomendación de iniciar el TAR con cifras de 350 a 500 células CD4/mm³ se basa en una revisión sistemática en la que las evidencias se clasificaron con el sistema GRADE (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) y en la que se evaluó la calidad y la firmeza de las evidencias aportadas por 21 estudios observacionales (8,19–39) y tres ensayos clínicos aleatorizados controlados (3,18,40) en los que se investigó la morbilidad, la mortalidad y los resultados inmunológicos y virológicos. Esos estudios revelaron que el inicio del TAR con > 350 células CD4/mm³, en vez de ≤ 350/mm³ reducía el riesgo de progresión al sida y/o muerte, TB y aparición de enfermedades no definitorias del sida, además de aumentar la probabilidad de recuperación inmunitaria. Aunque ninguno de estos estudios haya indicado que el inicio más precoz del TAR cause daños al paciente, todos ellos fueron de escasa duración.

En el análisis conjunto de los estudios observacionales se encontró una reducción sistemática del riesgo de muerte con el inicio más precoz del TAR en 13 estudios (21–23,26,29–31,34–39), y una disminución del riesgo de progresión al sida o de muerte en nueve estudios (21,23,26,27,30,33,34,36,39) y tres ensayos aleatorizados controlados (3,18,40); la heterogeneidad fue baja y respaldó la calidad intermedia de las evidencias con respecto al tratamiento más precoz. Un análisis de subgrupos adicional mostró una reducción del riesgo de muerte con el umbral de 500 células CD4/mm³ para iniciar el TAR. El impacto en la recuperación de la inmunidad no fue sistemático, y las evidencias al respecto se consideraron de calidad baja o muy baja (20,24,28). En dos estudios no se encontraron diferencias significativas con respecto a la probabilidad de supresión virológica (< 500 copias/ml), al riesgo de fracaso virológico ni al rebote virológico cuando el tratamiento se inició con mayores o menores números de células debido a la imprecisión y al carácter indirecto.

En el análisis conjunto de dos ensayos aleatorizados controlados (3,18) se obtuvieron evidencias de calidad baja a favor del inicio del TAR con mayores números de células CD4 para reducir la mortalidad, la progresión de la enfermedad o el resultado combinado de muerte y/o progresión y, en uno de ellos, el riesgo de eventos adversos graves no presentó diferencias significativas, pero el riesgo de alteraciones de grado 3 o 4 de las pruebas de laboratorio³ se encontró aumentado en un ensayo aleatorizado controlado (40). Dado que en el grupo «diferido» del ensayo SMART (3) el tratamiento se inició cuando el número de células CD4 cayó por debajo de 250/mm³ (en vez de 350/mm³), la calidad de las evidencias con respecto al beneficio clínico se consideró baja debido a la imprecisión y al carácter indirecto.

En otra revisión sistemática (41) se identificaron un ensayo clínico aleatorizado (18) y dos estudios observacionales (42,43) que describían una disminución del riesgo de TB cuando el TAR se iniciaba con > 350 células CD4/mm³. El TAR también reduce la TB recurrente en aproximadamente un 50% (44). Los modelos dinámicos han sugerido que el inicio del TAR con > 350 células CD4/mm³ podría producir una reducción más sustancial de la incidencia de TB en la población (45).

Por último, hay evidencias de buena calidad procedentes de un ensayo aleatorizado controlado (18) que indican que el TAR más precoz puede reducir notablemente el riesgo de transmisión del VIH al miembro seronegativo de la pareja. A favor de esto están también los criterios de valoración secundarios de un ensayo clínico en el que se observó una reducción del 92% en la transmisión sexual del VIH por parejas con VIH que estaban tomando TAR (46).

Costo y costoefectividad

El Grupo de elaboración de las directrices examinó simulaciones matemáticas de los costos y los beneficios epidemiológicos del inicio del TAR con un número de células CD4 ≤ 350/mm³ o ≤ 500/mm³ o en todos los adultos con VIH independientemente del número de dichas células. Esos modelos indican que la ampliación de los criterios para administrar el TAR a ≤ 500 células CD4/mm³ podría proporcionar considerables beneficios para la salud y ser costoefectivo en las epidemias tanto generalizadas como concentradas; el aumento del costo debido al inicio más precoz del TAR sería compensado en parte por los menores costos posteriores (por disminución de las hospitalizaciones y aumento de la productividad, por ejemplo), y por la prevención de nuevas infecciones por VIH (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). No obstante, estos beneficios dependen de que haya una gran utilización de las pruebas de detección, una alta cobertura terapéutica, una

³ Las alteraciones de grado 3 y 4 de las pruebas de laboratorio se consideran reacciones adversas graves a los fármacos y suelen necesitar la suspensión de los ARV hasta que el paciente se estabilice, además de la sustitución por un fármaco alternativo (véase el anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).

observancia sostenida y elevadas tasas de permanencia en la asistencia. Los modelos también muestran que, como los mayores costos se asocian a la aplicación plena de las directrices de 2010 sobre el TAR (2) (inicio del TAR con ≤ 350 células CD4/mm³), el costo adicional de la transición del inicio del TAR con ≤ 350 células CD4/mm³ a su inicio con ≤ 500 células CD4/mm³ es relativamente pequeño, sobre todo si en el país ya está recibiendo TAR un número considerable de personas infectadas con < 350 células CD4/mm³. Estos resultados obtenidos con los modelos respaldan la recomendación de iniciar el TAR de forma prioritaria en adultos y adolescentes infectados por VIH con ≤ 350 células CD4/mm³. No obstante, habría que explorar más detenidamente las repercusiones en los costos a nivel regional y nacional, dado que los países tienen diferentes niveles de cobertura terapéutica y están sujetos a consideraciones distintas sobre los costos en función de su contexto y recursos.

Posibles perjuicios

No todos los estudios observacionales han demostrado sistemáticamente los beneficios del inicio más precoz del TAR en la mortalidad y la incidencia de eventos ajenos al sida relacionados con la inflamación crónica y la persistencia de la replicación viral; es necesario un seguimiento más prolongado para evaluar los posibles perjuicios y beneficios. También es necesario vigilar estrechamente el perfil de seguridad del TAR a largo plazo y las repercusiones de su inicio más precoz en la farmacoresistencia y la toxicidad de los fármacos.

Viabilidad

De acuerdo con los datos de cohortes y de los programas nacionales, el número de personas que necesitarían tratamiento podría aumentar hasta un 25% si el criterio para la administración de tratamiento pasara de ≤ 350 /mm³ a ≤ 500 células CD4/mm³ (47,48) (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). Sin embargo, la experiencia de los países también ha revelado que el paso a un umbral más elevado de células CD4 para iniciar el TAR no tiene por qué generar necesariamente un aumento inmediato y significativo del número de personas que realmente acceden al tratamiento si no hay al mismo tiempo un aumento de la utilización de las pruebas de detección del VIH y del asesoramiento, una vinculación más fuerte con la atención, una monitorización adecuada del tratamiento y un apoyo sostenido a la observancia.

La aplicación de la recomendación de iniciar el TAR en personas infectadas por VIH cuyo número de células CD4 se sitúe entre 350 y 500/mm³ puede exigir más recursos humanos, económicos e infraestructurales. En el capítulo 10 se comentan estas cuestiones de forma más detallada.

Inicio del TAR independientemente del número de células CD4

Miembros seropositivos de parejas serodiscordantes⁴

Los resultados del estudio HPTN052 (18) respaldan claramente el uso del TAR para prevenir la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes. Por consiguiente, el Grupo de elaboración de las directrices hizo suya la recomendación establecida en las orientaciones de la OMS de 2012 sobre las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento, incluido el uso profiláctico y terapéutico del TAR en parejas serodiscordantes (49), de que al miembro seropositivo de esas parejas se le ofrezca TAR independientemente del número de células CD4.

⁴ Una pareja serodiscordante es aquella en la que uno de los miembros es seropositivo y el otro seronegativo. Aunque un miembro sea seronegativo, ello no significa que esté inmunizado o protegido frente al VIH en el futuro.

Tratamiento de la TB activa⁵

En 2010 la OMS recomendó que se inicie el TAR en toda persona con VIH y TB activa, independientemente del número de células CD4, y que primero se inicie el tratamiento de la TB, seguido del TAR tan pronto como sea posible (en las 8 semanas siguientes). El Grupo de elaboración de las directrices examinó las evidencias proporcionadas por tres ensayos clínicos aleatorizados que demostraron que los pacientes con TB e inmunodeficiencia grave (≤ 50 células CD4/mm³) en los que el TAR se iniciaba antes de las 8 semanas obtenían beneficios clínicos en comparación con aquellos en los que el tratamiento se postergaba hasta después de esas 8 semanas (50–52), e hizo suyas las recomendaciones de 2010. La aplicación de las recomendaciones sobre el tratamiento del VIH y la TB puede verse facilitada por la integración de los servicios (capítulo 9).

Coinfección por VIH y VHB con signos de hepatopatía crónica grave⁶

La coinfección por VIH afecta casi todos los aspectos de la evolución natural de la infección por VHB. Las consecuencias son mayores tasas de cronicidad; menos desapariciones espontáneas del VHB; progresión acelerada de la fibrosis hepática con aumento del riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular; mayor mortalidad de origen hepático, y disminución de la respuesta a los ARV (53–56). La hepatopatía ha demostrado ser una de las principales causas de muerte en personas coinfectadas por VIH y VHB (57,58).

Las directrices OMS de 2010 sobre el TAR (2) recomendaban su instauración en toda persona coinfectada por VIH y VHB que necesitara tratamiento para la infección por VHB (definida como hepatitis crónica activa), independientemente del número de células CD4 y del estadio clínico de la OMS. No obstante, en ausencia de pruebas sistemáticas de detección del VHB, la mayoría de las personas desconocen su estado serológico con respecto a este virus. Además, hay un acceso reducido a pruebas diagnósticas caras para determinar el estadio de la hepatopatía (biopsia hepática, elastografía transitoria, DNA del VHB y biomarcadores séricos), cuyo conocimiento es necesario para establecer la presencia de hepatopatía crónica activa y determinar si el paciente es candidato a tratamiento para la infección por VHB.

Un metanálisis (59) y un análisis de subgrupos de un ensayo aleatorizado controlado (60) proporcionan evidencias de calidad baja sobre el impacto global del TAR en la morbilidad y la mortalidad de origen hepático en pacientes coinfectados por VIH y VHB, pero esos estudios no examinaron el beneficio del inicio del TAR con un número más elevado de células CD4.

En general, el Grupo de elaboración de las directrices consideró que no había evidencias suficientes ni una relación entre los riesgos y los beneficios favorable que respaldaran el inicio del TAR en pacientes coinfectados por VIH y VHB con > 500 células CD4/mm³ o independientemente del número de esas células o del estadio de la hepatopatía. Por otra parte, el inicio más precoz del TAR no está exento de riesgos (hepatotoxicidad, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria y brotes hepáticos).

No obstante, el Grupo de elaboración de las directrices recomienda que, independientemente del número de células CD4, se proporcione TAR a todos los pacientes coinfectados por VIH y VHB que presenten signos de hepatopatía crónica grave, que son los que corren mayor riesgo de progresión de la hepatopatía y de muerte. En vez del concepto de hepatitis crónica activa (empleado en las directrices de 2010), se ha utilizado el de hepatopatía crónica grave, que es más fácil de entender y aplicable con criterios exclusivamente clínicos. En entornos en los que no se pueda proporcionar TAR a todos los pacientes infectados por VIH con ≤ 500 células CD4/mm³, se debe considerar la posibilidad de dar prioridad al diagnóstico y al tratamiento de los pacientes coinfectados por VIH y VHB.

Como se dice en las directrices OMS de 2010 sobre el TAR (2), los datos de un ensayo aleatorizado controlado respaldan el uso de un mínimo de dos fármacos muy activos contra el VHB (TDF + 3TC o FTC) en términos de mejora de la carga viral y poco propensos a la aparición de farmacoresistencia por parte del VHB (61,62).

⁵ Por TB activa se entiende la infección tuberculosa en la que el paciente es sintomático y presenta enfermedad clínica. Por infección tuberculosa latente se entiende aquella en la que la persona no tiene síntomas ni enfermedad clínica. No todas las personas con infección latente acaban presentando enfermedad, aunque el riesgo de progresión hacia la enfermedad es muy alto en los infectados por VIH.

⁶ La hepatopatía crónica grave incluye la cirrosis y la hepatopatía terminal, y se clasifica como compensada o descompensada. La cirrosis descompensada se define por la aparición de complicaciones clínicamente evidentes de la hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas hemorrágicas y encefalopatía hepática) o insuficiencia hepática (ictericia).

Las lagunas fundamentales de la investigación en este campo son la escasez de datos sobre el impacto del TAR en los resultados hepáticos de pacientes coinfectados por VHB en entornos con escasos recursos y sobre el impacto relativo del TAR en pacientes con > 500 células CD4/mm³ y hepatopatía en estadios tempranos.

Poblaciones para las que no se hacen nuevas recomendaciones específicas

El Grupo de elaboración de las directrices no encontró evidencias ni relaciones favorables entre los riesgos y los beneficios para recomendar el inicio del TAR con > 500 células CD4/mm³ o independientemente del número de esas células o del estadio clínico de la OMS en las poblaciones siguientes.

Mayores de 50 años infectados por VIH

Un análisis conjunto de los datos de 13 cohortes de Europa y América del Norte mostró un aumento del riesgo de muerte y de progresión de la enfermedad en los mayores de 50 años infectados por VIH (26). Sin embargo, esos datos no estaban estratificados en función del número de células CD4 y no respaldan el inicio del TAR con > 500 células CD4/mm³ en este grupo.

Pacientes infectados por VIH-2

La inexistencia de estudios terapéuticos aleatorizados en pacientes infectados por VIH-2 dificulta la determinación del momento óptimo para iniciar el TAR en este grupo de población. En una revisión sistemática (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) se evaluaron los datos observacionales de 15 estudios sin que se detectaran diferencias significativas entre el inicio del TAR con ≤ 350 y > 350 células CD4/mm³ con respecto a la mortalidad, la progresión de la enfermedad, el aumento del número de células CD4, la respuesta virológica o el riesgo de farmacoresistencia. La calidad de las evidencias se consideró baja o muy baja, con un serio riesgo de sesgos e imprecisión (pocos eventos) con respecto a todos esos criterios de valoración.

Pacientes coinfectados por VIH y VHC

Los estudios observacionales han revelado que la coinfección por VIH y VHC acelera la progresión de la fibrosis hepática relacionada con el VHC y aumenta tanto la frecuencia de la hepatopatía terminal (63) como la mortalidad (63–65).

Hay datos observacionales de calidad baja que coinciden en señalar el beneficio global del TAR con respecto a la mortalidad y a la progresión de la hepatopatía en pacientes coinfectados por VIH y VHC; los datos proceden de un metanálisis (66) y una revisión de nueve estudios de cohortes que examinaron la relación entre el TAR y la fibrosis hepática y demostraron que el TAR se asocia a una disminución de la progresión de la fibrosis hepática, aunque esto no se evaluó en función del número de células CD4 (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). El Grupo de elaboración de las directrices hizo suya la nota especial de las directrices de 2010 (2) que señalaba que el inicio del TAR en pacientes coinfectados por VHC debería seguir los mismos principios que en la infección únicamente por VIH. No se recomendó el inicio del TAR independientemente del número de células CD4 debido a la falta de evidencias.

El diagnóstico y el tratamiento de la infección activa por VHC plantean problemas en entornos con acceso limitado a las pruebas de detección de RNA del VHC y de anticuerpos anti-VHC, a los instrumentos diagnósticos para determinar el estadio de la hepatopatía (como la biopsia) y al tratamiento del VHC, y también en algunos grupos de población, como los consumidores de drogas parenterales. Sin embargo, el acceso limitado a las pruebas de detección del VHC o a su tratamiento y las tasas elevadas de infección por este virus no deberían obstaculizar el inicio del TAR.

Las directrices de la OMS sobre las hepatitis que se publicarán en 2014 proporcionarán orientaciones detalladas sobre la detección, el tratamiento y la atención a los pacientes infectados por VHC. Las personas coinfectadas por VIH y VHC que estén recibiendo TAR y fármacos contra el VHC necesitan un seguimiento cuidadoso debido a las posibles interacciones entre los fármacos utilizados para tratar el VHC (tales como el interferón, la ribavirina o los agentes más recientes de actuación directa) y los ARV, y al consiguiente aumento del riesgo de toxicidad.

Poblaciones clave



La expansión del uso de los ARV para prevenir la infección por VIH o reducir su incidencia en las poblaciones clave ha sido evaluada mediante estudios ecológicos y de toda la comunidad, y con modelos matemáticos (67–79). Algunos de estos estudios han mostrado invariablemente una reducción de la carga viral de la comunidad, con o sin disminución concomitante de la incidencia del VIH, allí donde la cobertura del TAR es elevada o el acceso a él está aumentando rápidamente. Sin embargo, el Grupo de elaboración de las directrices concluyó que no hay evidencias suficientes para recomendar un inicio más precoz del TAR, independientemente del número de células CD4, en las poblaciones clave. El inicio del TAR en poblaciones clave debe seguir los mismos principios y recomendaciones generales que en otros adultos y adolescentes infectados por VIH.

Consideraciones clínicas

En la sección 10.6 (recuadro 10.2) se analizan las consideraciones relacionadas con la aplicación del cambio del umbral de células CD4 de 350/mm³ a 500/mm³ que son importantes para los gestores de los programas.

Principales lagunas de la investigación

Son necesarias más investigaciones para determinar mejor los beneficios clínicos y los inconvenientes del inicio más precoz del TAR. Dos ensayos aleatorizados a gran escala están examinando el momento ideal para su instauración, y se prevé que sus resultados estén disponibles en 2014 o 2015. En el ensayo START (*Strategic Timing of Antiretroviral Therapy*), realizado en adultos (más de 18 años) que nunca habían sido tratados con ARV se están comparando el TAR inmediato en pacientes con más de 500 células CD4/mm³ y el TAR diferido hasta que dicho número sea < 350/mm³ o aparezca algún evento relacionado con el sida (80). En el ensayo TEMPRANO (*Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in VIH-infected Adults – ANRS 12136*) se están comparando en Côte d'Ivoire los beneficios y los riesgos del inicio del TAR de acuerdo con las directrices OMS de 2010 (\leq 350 células CD4/mm³) (2) con los de su inicio inmediato en adultos con > 350 células CD4/mm³ (81). Los resultados de esos estudios se utilizarán en futuras recomendaciones de la OMS.

Otras prioridades de la investigación consisten en determinar la incidencia de eventos adversos graves a consecuencia del aumento de la exposición al TAR, en evaluar la aceptabilidad, utilización y observancia del TAR, así como la permanencia en la asistencia de personas que comienzan el TAR con mayores cifras de células CD4, y en cuantificar los beneficios profilácticos del inicio inmediato del TAR en poblaciones clave.

7.1.2 Cuándo iniciar el TAR en embarazadas y mujeres lactantes



Nuevas recomendaciones

NUEVO

- En toda embarazada o mujer lactante con VIH se debe iniciar un tratamiento con tres ARV (TAR), el cual se mantendrá, como mínimo, mientras dure el riesgo de TMI. Las mujeres que cumplan los criterios para recibir tratamiento seguirán con el TAR de por vida (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Por motivos programáticos y operacionales, sobre todo en las epidemias generalizadas, el TAR iniciado en las embarazadas y las mujeres lactantes se debe mantener de por vida (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).
- En algunos países, en mujeres que no cumplan los criterios para recibir TAR por motivos relacionados con su propia salud, se puede considerar la posibilidad de interrumpirlo después de que haya terminado el periodo con riesgo de TMI (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).

Cuadro 7.3 Opciones programáticas en relación con el TAR para la PTMI

Opción del programa nacional de PTMI	Embarazadas y mujeres lactantes con VIH		Lactantes expuestos al VIH	
			Lactancia materna	Lactancia artificial
TAR de por vida para todas las embarazadas y mujeres lactantes («opción B+»)	Independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4		6 semanas de profilaxis para el lactante con NVP una vez al día	4–6 semanas de profilaxis para el lactante con NVP una vez al día (o AZT dos veces al día)
	Iniciar el TAR y mantenerlo después del parto y de la finalización de la lactancia materna			
TAR de por vida solo para las embarazadas y mujeres lactantes candidatas al tratamiento («opción B»)	Candidatas al tratamiento ^a	No candidatas al tratamiento ^a		
	Iniciar el TAR y mantenerlo después del parto y de la finalización de la lactancia materna ^b	Iniciar el TAR y detenerlo después del parto y de la finalización de la lactancia materna ^{b,c}		

^a Número de células CD4 $\leq 500/\text{mm}^3$ o enfermedad en estadio clínico 3 o 4 al iniciar el TAR, o de conformidad con las directrices nacionales.

^b Las pacientes que presenten criterios clínicos o de laboratorio que indiquen fracaso terapéutico durante el embarazo o la lactancia materna deben ser evaluadas para instaurar un tratamiento de segunda línea.

^c En caso de lactancia materna, detener el TAR una semana después de su finalización. En caso de lactancia artificial, detener el TAR después del parto.

Antecedentes

En embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH, los ARV se utilizan principalmente por motivos relacionados con la salud de la madre y para prevenir la infección del niño expuesto. Asimismo, pueden ser beneficiosos para evitar la transmisión sexual del VIH. En las directrices OMS de 2010 sobre la PTMI (82) se recomendaba el TAR de por vida para las mujeres candidatas a tratamiento (en función de los criterios de tratamiento de 2010: ≤ 350 células CD4/ mm^3 o presencia de enfermedad en estadio clínico 3 o 4 de la OMS) y la profilaxis con ARV a fin de evitar la TMI en mujeres no candidatas al tratamiento. Para estas últimas se recomendaban dos regímenes profilácticos: la «opción A», consistente en AZT para la madre durante el embarazo, y dosis única de NVP más AZT y 3TC para la madre en el parto, manteniendo la AZT y la 3TC durante la semana siguiente, o la «opción B», consistente en tratamiento de la madre con tres ARV durante el embarazo y la lactancia materna. Se recomendaba iniciar la profilaxis desde las 14 semanas de gestación, y ambas opciones profilácticas incluían 4 a 6 semanas de NVP o AZT periparto para el lactante, independientemente de que recibiera o no lactancia materna. Se aconsejó a los países que eligieran una de las opciones basándose en consideraciones operacionales.

Para acelerar la expansión mundial rápida del TAR y la PTMI en entornos con escasos recursos, asegurar el acceso equitativo de las embarazadas al TAR y alcanzar el objetivo mundial de eliminar las nuevas infecciones pediátricas y mantener la supervivencia de las madres (83), es necesario simplificar, normalizar y armonizar mejor las recomendaciones. En 2011 Malawi puso en práctica una nueva estrategia, generalmente denominada «opción B+», consistente en administrar el TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH, independientemente del número de células CD4 o del estadio clínico (84–86). En abril de 2012 la OMS publicó una actualización programática (87) en la que describía algunas de las ventajas operacionales de la opción B y la nueva opción B+.



En las presentes directrices de 2013 se recomienda administrar el TAR (un régimen simplificado con tres fármacos) a todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH mientras dure el riesgo de TMI del virus, y mantenerlo de por vida en todas las mujeres o solo en aquellas en las que esté indicado por motivos relacionados con su propia salud. Se deja de recomendar la opción A.

Fundamentos y evidencias justificativas

Ventajas de un régimen ARV normalizado para todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH

Aunque los datos disponibles siguen mostrando que los regímenes profilácticos de las opciones A y B tienen una eficacia similar en el contexto de los ensayos clínicos (88–92), la complejidad de la opción A ha sido un impedimento para la expansión de la PTMI en muchos países. Dicha complejidad está relacionada con los diferentes regímenes terapéuticos y profilácticos; la necesidad de efectuar un recuento de células CD4 para determinar la indicación del tratamiento y el tipo de régimen; los cambios de régimen antes, durante y después del parto; la necesidad de prolongar la administración materna de ARV tras el parto; y la prolongada profilaxis con NVP en los lactantes.

Por su parte, la administración de un régimen ARV de primera línea optimizado consistente en una CDF de TDF + 3TC (o FTC) + EFV (véase la sección 7.2.2) a todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH aporta importantes beneficios programáticos y clínicos, a saber:

- **Aplicación fácil.** Se administra el mismo régimen ARV simplificado a todas las embarazadas (independientemente de que cumplan los criterios de tratamiento) durante el embarazo, el parto y el puerperio.
- **Regímenes armonizados.** El régimen optimizado de primera línea con una CDF puede armonizarse con las directrices sobre el TAR en adultos no gestantes.
- **Aumento de la cobertura del TAR.** Se garantiza que las mujeres inmunodeprimidas sin acceso al recuento de células CD4 reciben un TAR apropiado sin demora.
 - **Beneficio con respecto a la transmisión vertical.** Proporciona cobertura para maximizar la prevención de las infecciones en el lactante.
 - **Beneficio con respecto a la salud materna.** Retrasa la progresión de la enfermedad a lo largo del tratamiento (93).
- **Aceptabilidad.** Las revisiones llevadas a cabo con motivo de las presentes directrices indicaron generalmente una gran preferencia y aceptación de esta estrategia por parte de la comunidad.
- **Beneficio con respecto a la prevención de la transmisión sexual.** El TAR reducirá la transmisión sexual del VIH a las parejas sexuales (18).

El Grupo de elaboración de las directrices también tuvo en cuenta las evidencias globales de una revisión sistemática de 21 estudios observacionales (19–39) y 3 ensayos aleatorizados controlados (3,18,40) utilizados para determinar cuándo iniciar el TAR en adultos (véase la sección 7.1.1; anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). La recomendación de aumentar el uso del TAR en embarazadas y mujeres lactantes se hace teniendo en cuenta que las opciones con respecto a los ARV son limitadas en los países con escasos recursos. También se reconoce la necesidad de equilibrar los beneficios de la instauración del TAR en las embarazadas y mujeres lactantes con los riesgos de efectos tóxicos de los ARV para la madre, el feto y el lactante durante el embarazo y la lactancia materna. Otros aspectos tomados en consideración por el Grupo de elaboración de las directrices fueron los costos; la costoefectividad y la carga para el sistema sanitario (94,95); los problemas relacionados con la observancia y la permanencia en la asistencia (96), la farmacorresistencia del VIH, el fracaso del TAR y la disponibilidad de futuras opciones terapéuticas; y la garantía del acceso al tratamiento a todas las personas que cumplen los criterios actuales de tratamiento.

El TAR de por vida frente a su detención una vez terminado el riesgo de TMI del VIH

La recomendación de proporcionar TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH o de mantenerlo solo en aquellas que cumplan los criterios de tratamiento es condicional, en función del contexto epidémico y del programa del país, porque no hay datos concluyentes sobre el impacto y la eficacia de la aplicación plena de la estrategia de administrar TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes.

En entornos con epidemia generalizada y acceso limitado al recuento de células CD4 y a las pruebas de detección del virus en la pareja, con lactancia materna prolongada o con tasas de fecundidad elevadas, los beneficios del TAR de por vida para todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH son evidentes. De este modo se garantiza una cobertura máxima para quienes necesitan tratamiento por motivos relacionados con su propia salud, se evita la detención y la reanudación del tratamiento en embarazos sucesivos, se proporciona protección temprana frente a la TMI en embarazos futuros, se reduce el riesgo de transmisión del VIH en parejas serodiscordantes y se mejora la salud materna. Con el nuevo criterio de tratamiento consistente en la presencia de ≤ 500 células CD4/mm³, aproximadamente un 60% de las embarazadas infectadas por VIH cumplirán el criterio de tratamiento por motivos relacionados con su propia salud (97). Aunque no está bien cuantificado, es probable que al menos un 10–20% de las mujeres pasen a cumplir ese criterio de tratamiento en los 2 años siguientes al parto.

En países con epidemia concentrada y amplio acceso al recuento de células CD4, capacidad suficiente para proporcionar TAR a las embarazadas y mujeres lactantes en las que esté indicado el tratamiento, bajas tasas de fecundidad y/o en los que no se recomiende la lactancia materna a las madres infectadas por VIH, se puede considerar la posibilidad de suspender los ARV en aquellas mujeres en las que el TAR no esté indicado una vez que haya finalizado el periodo con riesgo de TMI. Independientemente de la estrategia que se adopte, son necesarias medidas e iniciativas de apoyo especiales para optimizar la observancia, sobre todo durante la lactancia materna, en la que el seguimiento todavía no es bueno en muchos programas, y para garantizar una vinculación efectiva con el tratamiento a largo plazo. En el capítulo 10 se ofrecen más orientaciones para los programas nacionales acerca de la elección entre el TAR de por vida y su detención (recuadro 10.4).

La mejora de la farmacovigilancia de los ARV durante la exposición a lo largo del embarazo y la lactancia materna es fundamental para evaluar la seguridad de esta estrategia tanto para la madre como para el feto y el niño. Esto es particularmente válido debido al consiguiente aumento del número de mujeres que se quedarán embarazadas cuando ya estén recibiendo TAR, con lo cual aumentará mucho la exposición a los ARV en las primeras fases de la gestación (véanse las secciones 7.2.2: Con qué regímenes ARV comenzar (TAR de primera línea) y 7.4: Farmacovigilancia de los ARV y su sustitución debido a efectos tóxicos). Además, es importante la investigación sobre la aplicación, a fin de garantizar que se abordan las numerosas lagunas de los conocimientos actuales sobre el TAR de por vida.

Transición de las directrices de 2010 a las de 2013

En las nuevas directrices de 2013 se recomienda que los países que estén aplicando la opción A de las directrices de 2010 (82) cambien, con la planificación apropiada, al inicio del TAR en todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH; las directrices de 2013 ya no recomiendan la opción A. Los países que se pasen a la opción B y aquellos que ya la están aplicando deben examinar las ventajas e inconvenientes que tiene en su entorno la administración de TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes.

Consideraciones clínicas

En la sección 10.6 (Consideraciones relativas a la aplicación de recomendaciones clave, recuadro 10.4) se comentan las consideraciones clínicas y relacionadas con la aplicación que son pertinentes para los gestores de los programas a la hora de avanzar hacia el TAR de por vida para todas las embarazadas y mujeres lactantes. Se ha elaborado una serie de instrumentos para manejar la transición al TAR de por vida para todas las embarazadas y mujeres lactantes (98), entre ellos una lista de verificación de la preparación para ello (anexo 6).

Principales lagunas de la investigación

El Grupo de elaboración de las directrices destacó la necesidad de más investigaciones para respaldar las nuevas recomendaciones, fundamentar las decisiones programáticas y fomentar una aplicación óptima. Entre las principales lagunas de la investigación se encuentran las siguientes.

Farmacovigilancia de los ARV. Son necesarias más investigaciones sobre la seguridad y la aceptabilidad del TAR de por vida para las embarazadas y para las mujeres y niños lactantes, especialmente en entornos con escasos recursos, donde la malnutrición y la comorbilidad son más frecuentes que en los países ricos y donde la capacidad de vigilancia es limitada. Son necesarios mejores datos sobre los resultados sanitarios maternos, los desenlaces del embarazo (muerte intrauterina, bajo peso al nacer y prematuridad), los defectos congénitos y los resultados sanitarios de los lactantes y los niños pequeños (véase el recuadro 7.2).

Resultados sanitarios de la madre y el niño. Son necesarias investigaciones para definir mejor los resultados a largo plazo con respecto a la TMI al final de la lactancia materna y a la salud materna. Además de los resultados a corto plazo, como el impacto en las tasas de TMI temprana, que se suelen determinar a las 6 semanas, es fundamental evaluar los resultados a largo plazo del TAR materno para determinar las tasas finales de transmisión, al final de la lactancia materna, y la supervivencia libre de VIH; la salud de las madres y los niños infectados o no infectados por VIH; la permanencia en la asistencia (con cifras de células CD4 bajas o altas); el éxito a largo plazo del TAR de primera línea, y la farmacoresistencia del VIH.

Observancia y permanencia en la asistencia. Son necesarias investigaciones para determinar cómo optimizar la aceptabilidad, la observancia y el mantenimiento del TAR en embarazadas y mujeres lactantes, en particular en las que comienzan un TAR de por vida aunque este no esté indicado por motivos relacionados con su propia salud. También son necesarias investigaciones sobre los sistemas de salud y las intervenciones comunitarias para optimizar el TAR de por vida para las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH, y las potenciales repercusiones de diferentes estrategias de inicio del TAR en diferentes poblaciones.

7.1.3 Los ARV y la duración de la lactancia materna



Recomendaciones

Se mantienen los principios y recomendaciones fundamentales establecidos en 2010, en particular:

Las autoridades sanitarias nacionales o subnacionales deben decidir si los servicios de salud aconsejarán y apoyarán a las madres infectadas por VIH para que amamenten a sus hijos y reciban ARV o para que eviten la lactancia materna dado su contexto particular.

Cuando las autoridades nacionales hayan decidido que los servicios de salud materno-infantil fomenten y apoyen la lactancia materna y la administración de ARV como la estrategia con más probabilidades de proporcionar una supervivencia sin VIH a los lactantes hijos de mujeres infectadas por VIH:

- las madres que se sepa que están infectadas por VIH (y cuyos hijos no lo estén o no se sepa si lo están) deben proporcionar a sus hijos una lactancia exclusivamente materna durante los primeros 6 meses de vida, momento a partir del cual se introducirán los alimentos complementarios adecuados y se les seguirá proporcionando lactancia materna hasta que cumplan el primer año. De ahí en adelante, la lactancia materna solo se debe detener una vez que se les pueda proporcionar una dieta segura y apropiada desde el punto de vista nutricional prescindiendo de la leche materna (*recomendación firme, evidencias de calidad alta para los primeros 6 meses; evidencias de calidad baja para la recomendación relativa a los 12 meses*).

Antecedentes

El principal objetivo de las recomendaciones de la OMS con respecto al VIH y a la alimentación del lactante es aumentar la supervivencia libre de VIH entre los lactantes expuestos al virus. Esto incluye la reducción del riesgo de transmisión del VIH por la leche materna, principalmente mediante la administración de ARV, evitando al mismo tiempo la malnutrición y el aumento del riesgo de infecciones graves relacionadas con prácticas alimentarias poco seguras en los lactantes y los niños.

En 2010 la OMS recomendó administrar ARV a la madre o al lactante a lo largo de toda la lactancia materna con el fin de reducir el riesgo de transmisión posnatal del VIH (82,99). Para los países que aconsejaban la lactancia materna acompañada de tratamiento con ARV se recomendó que las mujeres infectadas por VIH debían «mantener la lactancia materna durante los 12 primeros meses de vida» y «detenerla solo una vez que se pueda proporcionar una dieta segura y apropiada desde el punto de vista nutricional prescindiendo de la leche materna» (99). Esta recomendación se basó en pruebas de que el máximo beneficio de la lactancia materna para prevenir la mortalidad por diarrea, neumonía y malnutrición se obtiene en los 12 primeros meses de vida y de que el riesgo de transmisión del VIH a los lactantes a lo largo de la lactancia materna es bajo en presencia de ARV (100,101). Entonces había dudas sobre la observancia materna de los tratamientos profilácticos con ARV y sobre su capacidad para administrar a sus hijos amamantados ARV durante periodos más prolongados, de hasta 18 o 24 meses. En consecuencia, había dudas sobre el nivel de protección frente a la transmisión del VIH en niños amamantados más allá de los 12 meses de edad. Por último, había escasos datos sobre los posibles eventos adversos en lactantes expuestos a los ARV a través de la leche materna durante periodos prolongados, aunque las dosis fueran pequeñas (102–104).

A partir de 2010 las recomendaciones nacionales sobre la duración adecuada de la lactancia materna en mujeres infectadas por VIH (allí donde se recomienda la lactancia materna) han oscilado entre 12 y 24 meses; en algunos casos no se especifica la duración. Los datos sobre la cobertura del tratamiento con ARV y su observancia durante la lactancia materna, así como el seguimiento materno-infantil efectivo tras el parto siguen siendo escasos. Con el aumento de la cobertura prenatal con ARV en los programas de PTMI, es posible que la proporción relativa de lactantes infectados durante la lactancia materna esté en aumento debido a una cobertura insuficiente de los ARV durante este periodo, hecho que destaca la importancia de una estrategia eficaz de prevención tras el parto.

La opción de proporcionar TAR de por vida a todas las embarazadas infectadas por VIH, independientemente de su número de células CD4 y del estadio clínico (sección 7.1.2) plantea la cuestión de saber si estas mujeres necesitan reducir la duración de la lactancia materna.

Por consiguiente, el Grupo de elaboración de las directrices examinó si en las embarazadas infectadas por VIH sometidas a TAR de por vida independientemente del número de células CD4 y del estadio clínico habría que mantener la recomendación de limitar la duración de la lactancia materna a los primeros 12 meses de vida o si habría que recomendar una duración ilimitada de la lactancia materna. El Grupo de elaboración de las directrices consideró la posibilidad de revisar las recomendaciones debido a las potenciales ventajas operacionales de la ampliación de la lactancia materna. Así:

- la simplificación de las recomendaciones para las madres infectadas por VIH y sus hijos lactantes y su armonización con las recomendaciones para las madres no infectadas por el VIH debería simplificar los mensajes de salud pública y mejorar las prácticas de alimentación del lactante en toda la comunidad,
- se reduciría la estigmatización y quizás se aumentara la aceptación por parte de las madres y las comunidades.

Finalmente, el Grupo de elaboración de las directrices decidió no cambiar las recomendaciones de 2010 sobre el VIH y la alimentación del lactante.



Fundamentos para no cambiar las recomendaciones OMS de 2010 sobre el VIH y la alimentación del lactante

En general, no hay nuevas pruebas que respalden un cambio de la recomendación de 2010.

El principal motivo de preocupación relacionado con el fomento de la lactancia materna de duración ilimitada entre las madres infectadas por VIH es que no cumplan el TAR a lo largo de la lactancia materna, lo cual supondría un riesgo de transmisión del VIH a sus hijos lactantes. Aunque esto es importante a lo largo de toda la lactancia materna, resulta especialmente preocupante después de los 12 meses de vida. Antes de los 12 meses, la lactancia materna proporciona al lactante una importante protección frente a la muerte por diarrea, neumonía y malnutrición. Aunque la lactancia materna sigue ofreciendo varios beneficios al niño después de los 12 meses, la reducción de la mortalidad por estas causas deja de ser tan significativa.

Las recomendaciones de la OMS reconocen la posibilidad de que algunas madres no puedan proporcionar a sus hijos una dieta adecuada y segura más allá de los 12 meses si prescinden de la lactancia materna, y sugieren que esta se mantenga en esas situaciones. No obstante, no hay en la actualidad evidencias para respaldar la generalización de esta estrategia, teniendo en cuenta el riesgo adicional de transmisión del VIH y la inexistencia de datos de farmacovigilancia de los ARV que permitan descartar que el lactante pueda sufrir resultados sanitarios adversos relacionados con los ARV.

Consideraciones clínicas para respaldar la lactancia materna por parte de las mujeres infectadas por VIH

Las principales consideraciones de orden clínico y de aplicación para utilizar los ARV durante la lactancia materna son las siguientes:

- la profilaxis posnatal sigue siendo crítica para el lactante: los lactantes amamantados cuyas madres estén tomando TAR deben recibir 6 semanas de profilaxis con NVP una vez al día (sección 7.2.2);
- se debe pensar en intervenciones específicas (como el seguimiento integrado, con inmunización y otros servicios para niños sanos) para mejorar el seguimiento de la madre y el niño tras el parto, seguimiento que suele ser deficiente en la mayoría de los programas;
- transmitir de forma clara y eficaz a la comunidad y a los usuarios el valor de la lactancia materna con administración simultánea de ARV y las consideraciones locales con respecto a la duración de la lactancia materna.

Además, el Grupo de elaboración de las directrices hizo hincapié en la necesidad de respaldar una mejora de la vigilancia de la posible toxicidad de la exposición prolongada a los ARV (como la vigilancia en sitios centinela de cohortes de lactantes durante los 2 primeros años de vida) durante los próximos 3 a 5 años y de continuar dicha vigilancia a medida que vayan apareciendo nuevos fármacos, con el fin de evaluar los efectos de los ARV, especialmente con respecto al desarrollo neurológico y a la salud renal y ósea.

Principales lagunas de la investigación

- El riesgo de transmisión tras el parto en el contexto del TAR en función de la duración de la lactancia materna y de diferentes entornos programáticos;
- los resultados sanitarios a corto y a largo plazo del lactante en relación con la exposición prolongada a bajas dosis de ARV (especialmente el EFV y el TDF) a través de la leche materna, en especial en lo que se refiere al desarrollo neurológico, al estado nutricional (incluidos los micronutrientes), al metabolismo óseo y al crecimiento;
- las intervenciones para mejorar la observancia del tratamiento posnatal con ARV durante la lactancia materna, y la determinación de si el inicio del TAR de por vida en todas las embarazadas y púerperas mejora la observancia de los tratamientos con ARV durante la lactancia materna, lo cual podría permitir que las mujeres infectadas por VIH amamantaran a sus hijos sin restricciones de tiempo.

Recuadro 7.1 Consideraciones especiales acerca de la atención y el tratamiento de las embarazadas

(Véase también el anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes)

Fuentes de las orientaciones:

- *Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006 (www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/924159084X/en/index.html).
- *Guidance on global scale-up of the prevention of mother-to-child transmission of VIH*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct_scaleup2007/en/).
- *IMAI/IMPAC clinical training for integrated PMTCT services*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013 (www.who.int/hiv/topics/mtct/training/en).

Orientaciones generales

- Las embarazadas infectadas por VIH deben acudir al menos al número mínimo recomendado de visitas prenatales y recibir los cuidados mínimos durante el embarazo, considerando la posibilidad de ofrecerles intervenciones adicionales, tales como pruebas de detección de infecciones de transmisión sexual, apoyo nutricional o asesoramiento sobre alimentación del lactante y planificación familiar.
- El riesgo de transmisión del VIH es elevado durante el parto, pero se puede minimizar siguiendo una serie de prácticas y principios básicos, tales como el reforzamiento de las consultas prenatales recomendadas, especialmente en los embarazos de alto riesgo durante el tercer trimestre; el fomento del parto en centros sanitarios, asistido por profesionales de partería cualificados; la evitación de los partos instrumentales innecesarios y de la rotura prematura de las membranas mediante la utilización de la partografía para seguir las fases del parto; y la aspiración no invasiva de las secreciones nasogástricas y el lavado del recién nacido para eliminar la sangre.

Otras medidas para reducir la transmisión del VIH

- Son esenciales la identificación precoz de las madres infectadas por VIH y la administración de ARV tanto a la madre como al recién nacido.
- Las parturientas cuyo estado serológico se desconozca deben ser sometidas a una prueba de detección del VIH durante el parto o inmediatamente después de él.
- En caso de que la mujer sea seropositiva, se administrarán ARV, tanto a ella como al niño, de acuerdo con las recomendaciones terapéuticas vigentes y teniendo en cuenta la posibilidad de administrar una profilaxis ampliada al lactante (véase la sección 7.2.2).
- Los profesionales sanitarios deben seguir las precauciones universales en todos los partos, en particular los de mujeres infectadas por VIH.
- Se deben hacer especiales esfuerzos para garantizar que la asistencia al parto sea beneficiosa y no estigmatizante.
- Aunque se ha demostrado que la cesárea protege frente a la transmisión del VIH, especialmente en ausencia de ARV y en casos con gran carga viral, la OMS no la recomienda específicamente contra la infección por VIH en entornos con escasos recursos, excepto cuando existan indicaciones obstétricas u otras indicaciones de carácter médico.

Recuadro 7.1 (continuación)

A las mujeres infectadas por VIH o con estado serológico desconocido que den a luz fuera de un centro sanitario se las alentará a que se sometan a una evaluación médica en un centro de salud materno-infantil tan pronto como sea posible después del parto y a que inicien o mantengan intervenciones apropiadas contra el VIH.

El seguimiento, la vinculación a la atención y al tratamiento y la atención posnatal son especialmente importantes para las mujeres infectadas por VIH y para sus hijos expuestos al virus. La atención inicial del niño suele programarse en la primera visita de inmunización, entre las 4 y las 6 semanas, y debe incluir el reforzamiento de las prácticas alimentarias seguras, el examen de la cobertura con ARV y las pruebas para el diagnóstico precoz del lactante. En condiciones ideales, la atención de seguimiento de la madre debe programarse al mismo tiempo, y debe incluir un examen posparto, asesoramiento sobre la planificación familiar, un examen del régimen de TAR y apoyo a su observancia.

7.1.4 Cuándo iniciar el TAR en niños

Nuevas recomendaciones

NUEVO

- Independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4, se debe iniciar un TAR en todos los menores de 5 años infectados por VIH.
 - Lactantes diagnosticados en el primer año de vida (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
 - Niños infectados por VIH de 1 año a menos de 5 años (*recomendación condicional,^a evidencias de calidad muy baja*).
- Independientemente del estadio clínico de la OMS, se debe iniciar un TAR en todos los niños de 5 años o más infectados por VIH con ≤ 500 células CD4/mm³.
 - ≤ 350 células CD4/mm³ (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
 - entre 350 y 500 células CD4/mm³ (*recomendación condicional,^b evidencias de calidad muy baja*).
- Independientemente de la edad y del número de células CD4, se debe iniciar un TAR en todos los niños infectados por VIH que presenten enfermedad sintomática grave o avanzada (estadios clínicos 3 o 4 de la OMS) (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Se debe iniciar un TAR en todo niño de menos de 18 meses en el que se haya establecido un diagnóstico clínico de sospecha^c de infección por VIH (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

^a Esta recomendación es condicional por la inexistencia de evidencias a favor de un inicio más precoz en este grupo de edad, aunque es de esperar que este planteamiento proporcione importantes ventajas programáticas en entornos con acceso limitado a las pruebas inmunológicas, mayor carga de enfermedad pediátrica por VIH y baja cobertura del TAR entre los niños, dado que la simplificación de los criterios para iniciar el TAR probablemente aumente dicha cobertura en los niños infectados por VIH y mejore sus resultados sanitarios. Se debe conceder prioridad al inicio del TAR en niños de menos de 2 años, independientemente del estadio clínico de la OMS o del número de células CD4, debido a su mayor riesgo de muerte, y en niños de 2 a 5 años con enfermedad avanzada (estadios clínicos 3 y 4 de la OMS) o con un número de células CD4 ≤ 750 /mm³, o $< 25\%$ si ello representa una cifra menor, independientemente del estadio clínico (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*) (105).

^b Esta recomendación es condicional por la inexistencia de evidencias en esta población de que el inicio más precoz del TAR proporcione beneficios individuales; sin embargo, es de esperar que este planteamiento proporcione importantes ventajas programáticas en entornos con una alta cobertura del TAR en la población pediátrica y una necesidad programática de armonización con las recomendaciones sobre los ARV para los adultos. Si no se adoptara esta recomendación, el TAR debería iniciarse en los estadios clínicos 3 o 4 de la OMS o cuando el número de células CD4 sea ≤ 350 /mm³, independientemente del estadio clínico de la OMS (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*) (105).

^c Véase el anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes.

Cuadro 7.4 Resumen de las recomendaciones sobre cuándo iniciar el TAR en niños

Edad	Cuándo empezar
Lactantes (< 1 año)	Tratar a todos los casos
1 año a menos de 5 años	Tratar a todos los casos (de forma prioritaria a los menores de 2 años, a los niños en estadio 3 o 4 de la OMS y a los niños con un número de células CD4 $\leq 750/\text{mm}^3$ o $< 25\%$)
5 años o más	Estadio 3 o 4 de la OMS o ≤ 500 células CD4/ mm^3 (de forma prioritaria a aquellos con ≤ 350 células CD4/ mm^3)

Antecedentes

Los lactantes y los niños pequeños corren un riesgo excepcionalmente alto de mal desenlace de la infección por VIH. El porcentaje de los que mueren antes de cumplir 2 años en ausencia de cualquier intervención puede llegar al 52% (106). A la edad de 5 años, el riesgo de muerte y de progresión de la enfermedad en ausencia de tratamiento disminuye a valores similares a los del adulto joven (107,108).

La ampliación de los programas de diagnóstico precoz del lactante ha mejorado la identificación de los lactantes infectados por VIH, pero el inicio precoz del TAR en los casos infectados sigue siendo infrecuente. La mayoría de los niños infectados por VIH en los que está indicado el TAR siguen sin recibir tratamiento, y la cobertura del TAR en los niños es significativamente inferior a la de los adultos (28% frente a 57% a nivel mundial en 2011) (11).

El diagnóstico y el mantenimiento de la asistencia a los niños expuestos al VIH o infectados por él también plantean problemas específicos en este grupo de población debido a que dependen de sus cuidadores. La interrupción del seguimiento es particularmente elevada a lo largo del proceso asistencial (109), y el mantenimiento de la asistencia es especialmente problemático en el caso de los niños que reciben atención relacionada con el VIH, pero en los que el TAR todavía no está indicado.

En algunos países ya se está introduciendo el TAR inmediato para los menores de 5 años, basándose para ello en consideraciones de carácter operacional y programático (110,111).

Las directrices OMS de 2010 armonizaron los criterios clínicos e inmunológicos del TAR para los niños mayores de 5 años con los de los adultos (es decir, tratamiento de todos los casos en estadio clínico 3 o 4 de la OMS o ≤ 350 células CD4/ mm^3) (105). Asimismo, recomendaban que se trataran todos los niños infectados por VIH de edad inferior a 2 años, independientemente de su estado clínico e inmunitario. Para los de 2 a 5 años se recomendaba el tratamiento de aquellos que se encontraran en estadios 3 o 4 de la OMS o presentaran un número de células CD4 $< 25\%$ o $\leq 750/\text{mm}^3$ (105).

La revisión de las evidencias en 2013, las consideraciones operacionales y los valores y preferencias manifestados por los prestadores de la asistencia han llevado a revisar las recomendaciones para simplificar y ampliar el tratamiento de los niños, recomendándose el inicio del TAR en todos los niños de hasta 5 años y aumentándose el umbral para iniciar el TAR a ≤ 500 células CD4/ mm^3 en niños de 5 años o más, como en los adultos.



Fundamentos y evidencias justificativas

Estas recomendaciones se basan en las importantes ventajas operacionales y programáticas derivadas de la simplificación de los criterios para iniciar el TAR, a pesar de que no haya pruebas de beneficios clínicos que respalden la instauración del tratamiento independientemente del número de células CD4 y del estadio clínico más allá de la lactancia. También por motivos programáticos y porque la progresión de la enfermedad en los niños mayores de 5 años es comparable a la observada en adultos jóvenes, se consideró que sería de gran valor armonizar los criterios para iniciar el TAR con los utilizados en los adultos.

Evidencias para aumentar hasta los 5 años el umbral etario para el TAR precoz

El número de células CD4 y el estadio clínico de la OMS permiten identificar a los niños con mayor riesgo de progresión de la enfermedad y muerte. Las recomendaciones anteriores se basaban en estudios observacionales que demostraban que los niños no tratados en su segundo año de vida seguían presentando elevadas tasas de mortalidad y morbilidad en comparación con los niños no infectados por VIH (106). Las curvas de supervivencia infantil indican que la mortalidad de los mayores de 2 años con un número de células CD4 superior al 25% es de aproximadamente un 1-2% al año (107,108).

En una revisión sistemática solo se identificó un ensayo clínico aleatorizado (PREDICT (112)) que proporcionaba datos sobre esta cuestión (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). En ese estudio participaron 300 niños de 1 a 12 años (mediana de 6,4 años) con un número de células CD4 > 15% y cuya enfermedad no llegaba al estadio C de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. De forma aleatoria, fueron asignados al tratamiento inmediato o al tratamiento diferido hasta que el número de células CD4 fuera inferior al 15%. La supervivencia sin sida, el desarrollo neurológico y el crecimiento no presentaron diferencias entre los dos grupos (113).

También se ha realizado un estudio de modelización causal con datos recopilados prospectivamente por la red sudafricana leDEA en 5732 niños de edades comprendidas entre los 24 y los 59 meses (mediana de 3,3 años) que nunca habían estado expuestos al TAR y que presentaban un número de células CD4 superior a los umbrales para indicar el tratamiento, es decir 25% o 750 células/mm³ (114) (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). Este estudio no mostró que el tratamiento precoz tuviera beneficio alguno con respecto a la supervivencia en esta población, pero una gran proporción de niños en este intervalo de edades se convertirían rápidamente en candidatos al tratamiento con los criterios existentes, dado que la mayoría de los niños con ≥ 750 células CD4/mm³ al entrar en el circuito asistencial llegaban en un plazo de 3 años al umbral de células CD4 que indica la necesidad de tratamiento. Concretamente, el 32% de este subgrupo de la cohorte alcanzaba dicho umbral al cabo de 1 año, y el 60% al cabo de 2 años.

Ventajas operacionales y programáticas

Pese al menor riesgo de progresión en niños de 2 a 5 años, en comparación con los menores de 2 años, y a la baja calidad de las evidencias, el Grupo de elaboración de las directrices hizo hincapié en las ventajas operacionales y programáticas de eliminar el obstáculo del recuento de células CD4 al tratamiento de los menores de 5 años. Se prevé que el tratamiento de todos los menores de 5 años simplifique el tratamiento pediátrico y facilite una ampliación significativa de la cobertura del TAR para los niños pequeños. Aunque esto todavía no se ha evaluado como un resultado, los datos programáticos indican que la permanencia en la asistencia es mejor en niños sometidos a TAR que en los que están recibiendo atención pero todavía no han empezado el TAR (109). El aumento de la cobertura del TAR y la prestación de atención relacionada con el VIH a estos niños también puede facilitar el tratamiento de otras causas prevenibles de mortalidad entre los menores de 5 años. El aumento de la carga para los sistemas actuales que tendrá esta estrategia probablemente sea pequeño (115). Obsérvese que sigue habiendo diagnósticos tardíos y que en una gran proporción de los niños en los que se identifica la infección por VIH ya estaría indicado el TAR de acuerdo con las recomendaciones de 2010.

Valores y preferencias de la comunidad

Es de esperar que la ampliación del TAR a todos los menores de 5 años sea bien aceptada. La evaluación de los valores y las preferencias de las personas infectadas por VIH y de los cuidadores y del personal sanitario que atiende a los niños con VIH ha revelado que el inicio más precoz es preferible porque

se cree que facilita la atención por la familia, evita las interrupciones del seguimiento y mejora la observancia (116). No obstante, hay un riesgo de resistencia si el tratamiento se inicia precozmente en niños pequeños y la observancia es mala o el suministro de fármacos no es óptimo, sobre todo en los niños más pequeños, en los que es más difícil armonizar las formulaciones pediátricas y para adultos. No obstante, lo más probable es que los beneficios del tratamiento superen estos riesgos.

Cuando el acceso a las pruebas inmunológicas es limitado, la carga pediátrica del VIH elevada y la cobertura pediátrica del TAR baja, la simplificación de los criterios para iniciar el TAR puede mejorar significativamente los resultados sanitarios globales de los niños infectados por VIH (117). Los programas nacionales tienen que determinar cuál es la mejor forma de poner en práctica esta recomendación y si recomiendan el tratamiento universal para todos los menores de 5 años o se centran en el tratamiento universal para los lactantes de menos de 1 año y aplican los criterios clínicos e inmunológicos a los niños de 1 a 5 años. Cuando se amplíe el inicio del TAR independientemente del estado clínico e inmunológico a todos los menores de 5 años, y no solo a los lactantes, habrá que dar prioridad a los menores de 2 años debido a su mayor riesgo de muerte y de progresión rápida de la enfermedad. Además, la ampliación de los servicios de TAR exigirá que se garantice la permanencia en la asistencia y tendrá que acompañarse de una ampliación simultánea de las intervenciones de apoyo a la observancia.

Evidencias para aumentar el umbral de células CD4 a 500/mm³

Los criterios para iniciar el TAR en mayores de 5 años son los mismos que en los adultos. Aunque hay escasos datos para evaluar el impacto clínico del tratamiento de los niños con un número de células CD4 situado entre 350 y 500/mm³ y aunque los beneficios de los ARV en la prevención de la transmisión sexual no se aplican a este grupo de población, esta estrategia tiene ventajas programáticas derivadas de la armonización de los criterios con los de los adultos. Su viabilidad puede ser mayor en entornos con una gran cobertura del TAR. Como ocurre en los adultos, el tratamiento de los niños con ≤ 350 células CD4/mm³ debe tener gran prioridad, dado que son los que corren mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

Coinfección por VIH y VHB

En pequeños estudios de cohortes de poblaciones en los que el VIH y el VHB son endémicos, se han registrado tasas de infección crónica por VHB del 1% al 49% en niños infectados por VIH (118). El VHB suele adquirirse durante la lactancia o la primera infancia y, al contrario de lo que ocurre en los adultos, puede tener una fase inmunotolerante que dura toda la infancia y la adolescencia. Desafortunadamente, los conocimientos sobre la evolución natural de la enfermedad en los niños infectados por VIH son escasos, y todavía falta evaluar los beneficios que aporta un inicio más precoz del TAR en estos pacientes.

Consideraciones clínicas para la expansión del TAR en los niños

En la sección 10.6 se comentan las consideraciones sobre la aplicación pertinentes para los gestores de los programas (véase el recuadro 10.6). Otra consideración sobre la aplicación importante para los clínicos y otros prestadores de atención sanitaria es que la ampliación del inicio del TAR independientemente del estado clínico e inmunológico en los menores de 5 años elimina la necesidad de cuantificar las células CD4 para iniciar el tratamiento en este grupo etario y evita el retraso del TAR en entornos sin acceso al recuento de dichas células. No obstante, la disponibilidad de esos recuentos, y en particular la determinación del número y porcentaje iniciales de células CD4, sigue siendo importante para garantizar una monitorización adecuada del tratamiento en ausencia de determinaciones de la carga viral.

Principales lagunas de la investigación

Son necesarios más datos para definir los potenciales beneficios y el impacto clínico del inicio precoz del TAR en la morbilidad de los menores de 5 años, así como en las respuestas inmunológica y virológica a lo largo del tiempo. Hay que investigar mejor el impacto del inicio más precoz del TAR en la permanencia en la asistencia, la observancia y la farmacoresistencia de VIH en niños con enfermedad menos avanzada. También son necesarios datos para decidir cuál es la estrategia óptima de inicio del TAR en niños coinfectados por VHB.

7.2 Con qué regímenes ARV comenzar (TAR de primera línea)

Para el TAR de primera línea se recomienda el uso de regímenes simplificados, menos tóxicos y más prácticos consistentes en CDF. Los regímenes administrados una sola vez al día y basados en INRT no timidínicos (TDF + FTC o TDF + 3TC) y un INNRT (EFV) siguen siendo los preferidos en adultos, adolescentes y niños de más de 3 años. Para los menores de 3 años se prefiere un régimen basado en IP (cuadro 7.5).

Cuadro 7.5 Resumen de los regímenes ARV de primera línea para adultos, adolescentes, embarazadas y mujeres lactantes, y niños

TAR de primera línea	Regímenes de primera línea preferidos	Regímenes de primera línea alternativos ^{a,b}
Adultos (incluidas las embarazadas y las mujeres lactantes, así como los adultos con TB o coinfección por VHB)	TDF + 3TC (o FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP
Adolescentes (10 a 19 años) de peso ≥ 35 kg		AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP ABC + 3TC + EFV (o NVP)
Niños de 3 a 10 años y adolescentes de peso < 35 kg	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP
Menores de 3 años	ABC (o AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

^a En los adolescentes se debe abandonar el uso de la d4T en el tratamiento de primera línea, reservándola para casos especiales en los que no se puedan utilizar otros ARV, y siempre durante el mínimo tiempo posible y con una monitorización cuidadosa. En los niños, el uso de la d4T debería limitarse a los casos con confirmación o sospecha de toxicidad de la AZT y sin acceso al ABC ni al TDF. La duración del tratamiento con este fármaco debe ser lo más breve posible. Véanse las orientaciones sobre el abandono progresivo de la d4T en el recuadro 10.7.

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

7.2.1 TAR de primera línea para adultos

Nuevas recomendaciones

NUEVO

- El TAR de primera línea debe consistir en dos INRT más un INNRT.
 - Como opción preferida para el TAR inicial se recomienda TDF + 3TC (o FTC) + EFV en una CDF (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
 - En caso de que la combinación TDF + 3TC (o FTC) + EFV esté contraindicada o no esté disponible, se recomienda alguna de las opciones siguientes:
 - AZT + 3TC + EFV
 - AZT + 3TC + NVP
 - TDF + 3TC (o FTC) + NVP (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Los países deben abandonar la utilización de la d4T en los regímenes de primera línea debido a su bien conocida toxicidad metabólica (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).

Cuadro 7.6 Resumen de los regímenes ARV de primera línea para adultos^a

TAR de primera línea para adultos (incluidas las embarazadas y las mujeres lactantes, así como los pacientes con TB y los coinfectados por VHB)	
Regímenes preferidos	TDF + 3TC (o FTC) + EFV
Regímenes alternativos	AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF + 3TC (o FTC) + NVP
Circunstancias especiales ^c	Regímenes que contengan ABC, d4T ^b e IP potenciados

^a Con respecto a los adolescentes, véase la sección 7.2.4 sobre el TAR de primera línea para los niños de más de 3 años, entre los que se incluyen los adolescentes (mayores de 10 años), infectados por VIH.

^b La utilización de la d4T en el tratamiento de primera línea debe abandonarse y restringirse a casos especiales en los que no se puedan emplear otros ARV. La duración del tratamiento con este fármaco debe ser lo más breve posible y acompañarse de una monitorización cuidadosa.

^c Entre las circunstancias especiales se pueden incluir aquellas en que los regímenes preferidos o alternativos no estén disponibles o no sean apropiados debido a efectos tóxicos importantes, se prevean interacciones farmacológicas, existan problemas de adquisición y suministro de fármacos u otras.

Antecedentes

En las directrices OMS de 2010 sobre el TAR (2) se recomendaba que el TAR inicial en adultos no tratados con anterioridad consistiera en un INNRT (NVP o EFV) más dos INRT, uno de los cuales debería ser la 3TC (o la FTC), y el otro la AZT o el TDF. En esas directrices se destacaba la importancia de evitar la d4T como opción preferida en los regímenes de primera línea debido a su bien conocida toxicidad mitocondrial, y de utilizar regímenes potencialmente menos tóxicos y más apropiados para la mayoría de las personas, preferentemente en CDF, dadas sus ventajas clínicas, operacionales y programáticas. Los regímenes recomendados tenían mejores perfiles de toxicidad que la d4T, pero se consideraban similares con respecto a la eficacia, dado que no había pruebas de que, desde el punto de vista virológico, la AZT fuera superior a la d4T o al TDF, el TDF superior a la d4T o al ABC, o el EFV superior a la NVP.


NUEVO

El abandono progresivo de la d4T como opción preferida para el TAR de primera línea ha sido variable. Algunos países han hecho progresos rápidos y considerables, mientras que otros han abordado la cuestión de forma gradual, por ejemplo evitando la d4T solo en los pacientes que empezaran a recibir TAR por primera vez, o no utilizándola en embarazadas (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).

La OMS (119,120) fomenta un enfoque terapéutico más asequible y eficiente, consistente en regímenes ARV más simples, con una sola pastilla administrada una sola vez al día. Las directrices de 2013 fomentan una mayor simplificación del TAR reduciendo el número de regímenes de primera línea preferidos y centrándose en los regímenes que se pueden utilizar en diversos grupos de población.

Fundamentos y evidencias justificativas

El paso al TDF + 3TC (o FTC) + EFV como opción preferida de primera línea

Una revisión sistemática en la que se compararon seis regímenes proporcionó evidencias de calidad intermedia de que la administración una vez al día de la combinación de TDF + 3TC (o FTC) + EFV se asocia con menos frecuencia a eventos adversos graves y proporciona una mejor respuesta terapéutica y virológica en comparación con otros regímenes administrados una o dos veces al día (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). Otra revisión sistemática reveló que, en comparación con los pacientes tratados con EFV, los tratados con NVP tienen dos veces más probabilidades de interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos (121).

El Grupo de elaboración de las directrices también examinó un metanálisis publicado y un análisis más actualizado (122,123) que no mostraron un aumento del riesgo de defectos congénitos con el EFV, en comparación con otros ARV utilizados durante el primer trimestre del embarazo (122). La 3TC y la FTC son similares desde el punto de vista farmacológico (123). El TDF + 3TC (o FTC) + EFV ofrece buenas posibilidades de armonizar el tratamiento en diferentes grupos de población: el TDF/FTC o el TDF/3TC son los INRT básicos preferidos en pacientes coinfectados por VIH y VHB, y pueden utilizarse en pacientes con TB y en embarazadas. El EFV es el INNRT preferido para los pacientes infectados por VIH con TB (compatibilidad farmacológica con los antituberculosos) y para los coinfectados por VIH y VHB (menor riesgo de hepatotoxicidad), y puede utilizarse en embarazadas, incluso durante el primer trimestre.

Si no se puede utilizar TDF + 3TC (o FTC) + EFV, se pueden emplear otros regímenes administrados una o dos veces al día que contengan INNRT (AZT + 3TC + EFV, AZT + 3TC + NVP, o TDF + 3TC (o FTC) + NVP) como regímenes alternativos de primera línea en pacientes que nunca hayan estado expuestos al TAR. Pese a que se consideran opciones equivalentes, tienen potenciales inconvenientes en comparación con los regímenes preferidos. Otros fármacos, como el ABC y los IP potenciados, son aceptables como posibles opciones de reserva en situaciones especiales, pero no se recomiendan como alternativas preferidas, teniendo en cuenta los principios de la optimización de los ARV.

NVP en embarazadas

La posibilidad de que el riesgo de eventos adversos sea mayor con la NVP que con el EFV y con el uso de la NVP en mujeres infectadas por VIH con un número de células CD4 superior a 250/mm³ sigue siendo motivo de preocupación, y algunos estudios muestran un aumento del riesgo relativo de reacciones hepáticas y cutáneas graves en las embarazadas tratadas con NVP y un número alto de células CD4 (124–126). Una revisión sistemática (127) actualizada en 2013 (134) sobre el riesgo de toxicidad de la NVP en embarazadas indica que la frecuencia de eventos adversos es elevada, pero no mayor que la observada en la población adulta en general. Las pruebas que respaldan la teoría de que las embarazadas infectadas por VIH con un número elevado de células CD4 corren mayor riesgo de eventos adversos que la población general infectada por VIH son débiles. El hecho de que el uso inicial de la NVP necesite un periodo de prueba con menores dosis y de que no esté disponible en CDF con TDF + 3TC (o FTC) son factores importantes a tener en cuenta. Por consiguiente, la NVP debe utilizarse con cautela en mujeres que estén o pudieran estar embarazadas, y solo después de examinar los riesgos, los beneficios y las alternativas disponibles (véase la sección 7.3.2).

Las alternativas a la NVP, tales como el ABC o los IP potenciados, son aceptables, pero solo se deben utilizar cuando no se disponga de NVP.

Uso de regímenes alternativos y abandono progresivo de la d4T

Los regímenes alternativos recomendados en la actualidad, tales como la AZT en vez de TDF o la NVP en vez de EFV (cuadro 7.5), son similares con respecto a la eficacia terapéutica, pero tienen potenciales inconvenientes clínicos y programáticos en comparación con las opciones preferidas. Quienes ya estén clínicamente estables con un régimen alternativo sin contraindicaciones pueden seguir ese régimen de acuerdo con las orientaciones nacionales, o cambiar a las opciones preferidas con el fin de simplificar la gestión del tratamiento, reducir los costos, mejorar la tolerabilidad, potenciar la observancia y fomentar una mejor secuenciación de los regímenes terapéuticos. En circunstancias especiales, el ABC y los IP potenciados son aceptables, pero solo se deben utilizar cuando no se disponga de otras opciones.

El uso de regímenes que contienen d4T debe suspenderse, limitándolo a los casos en los que no se puedan utilizar otros ARV; aun así, la duración del tratamiento con este fármaco debe ser lo más breve posible y acompañarse de una monitorización cuidadosa. En entornos en los que se siguen utilizando regímenes con d4T como opción preferida para el TAR inicial, se debe poner en marcha un plan de abandono progresivo de la d4T, cambiándolos de preferencia por regímenes de primera línea basados en el TDF (2,128,129). En la sección 10.6 (recuadro 10.7) se vuelve a examinar la cuestión del abandono progresivo de la d4T.

Toxicidad del TDF

Una revisión sistemática de la toxicidad del TDF (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) indicó que este fármaco se asocia a una baja tasa de toxicidad renal a corto y medio plazo, sobre todo en pacientes con nefropatías preexistentes o factores de riesgo de nefropatía. Los datos de cohortes prospectivas revelan que el TDF se asocia a una moderada reducción de la función renal (medida por la disminución de la filtración glomerular estimada) (130,131) y de la densidad mineral ósea, pero es necesario investigar mejor la importancia clínica y la magnitud de estos efectos colaterales, especialmente en caso de tratamiento prolongado. También son necesarias más investigaciones para determinar si la detección y la farmacovigilancia del TDF mediante pruebas de laboratorio debe ser sistemática o limitarse a poblaciones de alto riesgo, como los pacientes hipertensos, diabéticos o tratados con IP potenciados. Dado que la toxicidad renal del TDF suele ser tubular, las pruebas de la función glomerular no ofrecen una medición directa y no hay otras pruebas simples que permitan detectar la nefrotoxicidad tubular. En la sección 7.4 se vuelve a abordar esta cuestión.

Hay datos que indican que la mejora general de la función renal producida por el TAR puede compensar el riesgo de toxicidad del TDF en pacientes infectados por VIH que no presenten nefropatías secundarias.

Infección por VIH-2

En una revisión sistemática de las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes infectados por VIH-2 (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) se consideró que las evidencias aportadas por todos los estudios observacionales son de calidad muy baja, con un grave riesgo de sesgos, incongruencias e imprecisión. Dado que el VIH-2 tiene resistencia natural a los INNRT, los pacientes coinfectados por VIH-1 y el VIH-2 que nunca han estado expuestos al tratamiento deben recibir regímenes que contengan tres INRT (TDF + 3TC (o FTC) + AZT o AZT + 3TC + ABC), o bien un IP potenciado con ritonavir más dos INRT. Si se utiliza un régimen basado en IP, la opción preferida para el tratamiento de primera línea debe ser el LPV/r, dado que es un fármaco que será adquirido en los entornos con bajos recursos tanto para el tratamiento de segunda línea de los adultos como para el tratamiento de primera línea de los niños. El SQV/r y el DRV/r son opciones alternativas, pero no están disponibles en CDF termoestables.

7.2.2 TAR de primera línea para embarazadas y mujeres lactantes, y fármacos ARV para sus hijos lactantes



Nuevas recomendaciones

NUEVO

- Una CDF de TDF + 3TC (o FTC) + EFV administrada una vez al día es el TAR de primera línea recomendado para mujeres lactantes y embarazadas, incluidas las que se encuentren en el primer trimestre de la gestación, así como para mujeres en edad fecunda. La recomendación se aplica tanto al TAR de por vida como al TAR iniciado con fines de PTMI y posteriormente suspendido (*recomendación firme, evidencias de calidad baja a intermedia: evidencias de calidad intermedia para los adultos en general, pero de calidad baja para las embarazadas y las mujeres lactantes, así como para los niños lactantes*).
- Los lactantes amamantados cuyas madres estén recibiendo TAR recibirán 6 semanas de profilaxis con NVP una vez al día. Los que estén recibiendo lactancia artificial recibirán 4 a 6 semanas de profilaxis con NVP una vez al día (o AZT dos veces al día). La profilaxis para el lactante debe empezar al nacer o una vez que se reconozca la exposición al VIH tras el parto (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia para los lactantes que estén recibiendo lactancia materna; recomendación firme, evidencias de calidad baja para los lactantes que solo estén recibiendo lactancia artificial*).

Nota: Las recomendaciones sobre la profilaxis en el lactante y las correspondientes puntuaciones GRADE son las de las directrices de 2010 y no fueron revisadas por Grupo de elaboración de las directrices actuales.

Antecedentes

Las directrices OMS de 2010 sobre la PTMI (82) recomendaban elegir entre cuatro regímenes diferentes para las embarazadas y las mujeres lactantes infectadas por VIH que necesitaban TAR por motivos relacionados con su propia salud: AZT + 3TC o TDF + 3TC (o FTC) más NVP, o bien EFV. Debido al posible aumento del riesgo de toxicidad de la NVP en las embarazadas con cifras más elevadas de células CD4 (132–134), los regímenes recomendados para las embarazadas que no necesitaban tratamiento por motivos relacionados con su propia salud y que estaban recibiendo regímenes de triple terapia para la PTMI eran AZT + 3TC o TDF + 3TC (o FTC) + EFV como los regímenes de INNRT preferidos. Los regímenes alternativos eran AZT + 3TC más LPV/r, o bien ABC, en vez de NVP. Aunque se recomendaban el TDF y el EFV, había pocos datos sobre la seguridad de su uso durante el embarazo y la lactancia materna.

Las directrices OMS de 2010 (82) también recomendaban 4 a 6 semanas de tratamiento del lactante con NVP (o AZT) como profilaxis posterior a la exposición para todos los lactantes cuyas madres estuvieran recibiendo regímenes de triple terapia con fines terapéuticos o profilácticos. Si la madre no estaba recibiendo un régimen de triple terapia se recomendaba la NVP una vez al día como profilaxis para el lactante a lo largo de toda la lactancia materna.

En los ensayos clínicos se ha demostrado que la profilaxis para el lactante es especialmente importante para la PTMI cuando la madre ha recibido una cantidad escasa o nula de ARV antes del parto y cuando todavía no ha alcanzado la supresión virológica (135–137). Este componente de los regímenes de PTMI se sigue recomendando en los países ricos como protección adicional frente a la exposición al VIH durante el parto, incluso cuando la madre haya recibido TAR durante el embarazo y cuando no esté amamantando (138). Los datos que fundamentan esta recomendación no han cambiado desde 2010.

Fundamentos y evidencias justificativas

Las directrices de 2013 hacen hincapié en la simplificación y armonización del tratamiento de primera línea. Se recomienda un régimen con una CDF administrada una sola vez al día, siendo el TDF el INRT preferido, y el EFV el INNRT preferido, y combinándolos con 3TC o FTC en todos los adultos, incluidas las embarazadas y las mujeres lactantes, como el régimen preferido para mejorar los resultados sanitarios y facilitar la observancia y la adquisición de medicamentos (véase la sección 7.2.1 y el anexo web www.who.int/vih/pub/guidelines/arv2013/annexes).

El régimen de primera línea ideal para las embarazadas y las mujeres lactantes infectadas por VIH debe tener un costo bajo; estar disponible en CDF; ser seguro tanto para las embarazadas y las mujeres lactantes como para sus hijos lactantes; ser bien tolerado; necesitar poca monitorización y tener poca tendencia a la creación de farmacoresistencia; ser compatible con otros fármacos utilizados en la atención clínica; y estar armonizado con las recomendaciones para adultos no gestantes. El régimen de TDF + 3TC (o FTC) + EFV está disponible en CDF administrada una sola vez al día y es el régimen de primera línea recomendado para los adultos por su simplicidad, asequibilidad (el costo ha disminuido de forma significativa desde 2010) y eficacia contra el VHB.

La seguridad es un aspecto fundamental para las embarazadas y las mujeres lactantes, sus hijos lactantes y las mujeres que puedan quedarse embarazadas. Aunque los datos sobre el uso del EFV y el TDF en embarazadas siguen siendo escasos, los obtenidos después de 2010 permiten seguir recomendando el TDF + 3TC (o FTC) + EFV como régimen de primera línea para las embarazadas y las mujeres lactantes (122,139,140). En las secciones 7.3.1 y 7.5.2 se aporta más información sobre los fundamentos generales del régimen de primera línea recomendado, y en particular sobre la toxicidad y la farmacovigilancia.

Seguridad del EFV en el embarazo

Inicialmente se obtuvieron datos que sugerían que la exposición intrauterina al EFV producía en los primates defectos congénitos, tales como anencefalia, microftalmia o hendidura palatina (141); algunos informes de casos aislados y datos clínicos retrospectivos también señalaron defectos del tubo neural en el ser humano (142). Esto ha generado preocupación en torno al uso del EFV en el primer trimestre del embarazo o en mujeres no embarazadas, pero en edad férvida. La FDA de los EE.UU. y la Agencia Europea del Medicamento desaconsejan el uso del EFV en el primer trimestre y en mujeres en edad férvida, a no ser que los posibles beneficios superen los riesgos; sin embargo la *British HIV Association* ha cambiado recientemente esta recomendación, permitiendo el uso del EFV en el primer trimestre (143).

Como el riesgo de defectos del tubo neural está limitado a las 5 o 6 primeras semanas del embarazo y como el embarazo raramente se identifica tan pronto, sobre todo en entornos con recursos limitados, todo posible riesgo de defectos del tubo neural relacionado con el uso del EFV afectaría principalmente a las mujeres que se quedaran embarazadas cuando ya estuvieran recibiendo EFV. La evaluación de los datos obtenidos de forma prospectiva en el ser humano son tranquilizantes; en una revisión sistemática y metanálisis actualizados en los que se incluyó el *Antiretroviral Pregnancy Registry* (47,134), se informó de los desenlaces de 1502 nacidos vivos cuyas madres recibieron EFV en el primer trimestre, sin que se observara un aumento de los defectos congénitos en general ni mayores señales de alarma con el EFV que con la exposición a otros ARV en el embarazo (140). Con un defecto del tubo neural identificado, la prevalencia estimada en la revisión sistemática sigue siendo de aproximadamente 7 por 10 000 (0,07%), cifra comparable con las estimaciones de 0,02–0,2% en la población general de los EE.UU. (138). Como los defectos del tubo neural son relativamente raros y la exposición en el *Antiretroviral Pregnancy Registry* y en el metanálisis es escasa, los datos existentes son suficientes para descartar una potencial triplicación del riesgo o su aumento hasta el 0,21% (los datos aún más escasos disponibles para las directrices de 2010 eran suficientes para descartar una decuplicación del riesgo). Aunque el Grupo de elaboración de las directrices destacó que son necesarios mejores datos sobre los defectos congénitos, tenía confianza en que este riesgo potencialmente bajo sería compensado por las ventajas programáticas y los beneficios clínicos del EFV con respecto a la prevención de la infección por VIH en el lactante y a la salud de la madre.



Seguridad de la NVP en el embarazo: véase la sección 7.2.1

Seguridad del TDF en el embarazo y la lactancia materna

En relación con la seguridad del TDF, los temas preocupantes son la nefrotoxicidad (véase la sección 7.4.3), los desenlaces adversos del embarazo y los efectos en la densidad ósea. En una revisión sistemática se evaluó la toxicidad de la exposición fetal al TDF (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). En el *Antiretroviral Pregnancy Registry*, la prevalencia de defectos congénitos con la exposición al TDF en el primer trimestre fue del 2,4% en 1612 nacidos vivos, tasa similar a la de la población general en los EE.UU. Un número reducido de estudios no mostró diferencias entre el crecimiento fetal de los lactantes expuestos y no expuestos al TDF (144,145). El paso del TDF a la leche materna es escaso, lo cual debería limitar su potencial toxicidad para el lactante amamantado. No obstante, no se han realizado estudios sobre el TDF en mujeres lactantes, que normalmente sufren durante la lactancia materna una pérdida ósea que se estabiliza al terminar la lactancia. Se están realizando estudios más amplios sobre la seguridad ósea y renal del TDF tanto para la madre como para el niño durante el embarazo y la lactancia materna.

El régimen consistente en la administración una vez al día de TDF + 3TC (o FTC) + EFV en CDF es simple y cómodo, y la armonización de las recomendaciones para las embarazadas y no embarazadas simplifica la gestión de la cadena de suministros. Basándose en los datos y la experiencia actuales, el Grupo de elaboración de las directrices consideró que los evidentes beneficios de este régimen para las embarazadas y las mujeres lactantes (así como para las mujeres en edad fecunda) supera los riesgos (véase la sección 7.5.2).

Profilaxis para el lactante

Cuadro 7.7 Recomendaciones posológicas simplificadas para la profilaxis en lactantes (adaptado de (82))

Recomendaciones posológicas simplificadas para la profilaxis en el lactante: NVP

Edad del lactante	Dosis diaria
Desde el nacimiento ^a hasta las 6 semanas ^b	
• Peso al nacer de 2000–2499 g	10 mg una vez al día
• Peso al nacer ≥ 2500 g	15 mg una vez al día
> 6 semanas a 6 meses ^c	20 mg una vez al día
> 6 a 9 meses	30 mg una vez al día
> 9 meses hasta el final de la lactancia materna	40 mg una vez al día

^a Los lactantes de peso < 2000 g deben recibir dosis en función del peso (mg/kg); la dosis inicial propuesta es de 2 mg/kg una vez al día.

^b Recomendado hasta las 6 semanas, pero puede administrarse solo hasta las 4 semanas en entornos donde se utilice la lactancia artificial.

^c En circunstancias especiales se debe considerar la posibilidad de prolongar la administración más allá de las 6 semanas, incluso hasta las 12 semanas. Entre dichas circunstancias especiales se encuentran las siguientes: que la madre haya recibido un TAR limitado y probablemente no haya alcanzado la supresión viral o que la exposición del lactante al VIH se haya identificado después del parto y esté recibiendo lactancia materna (cuadro 7.8). Esto se basa en la posología necesaria para mantener en el lactante una exposición > 100 ng/ml con los mínimos cambios de dosis.

Recomendaciones posológicas simplificadas para la profilaxis en el lactante: AZT (recomendada únicamente en entornos con lactancia artificial)

Edad del lactante	Dosis diaria
Desde el nacimiento ^a hasta las 6 semanas	
<ul style="list-style-type: none"> • Peso al nacer de 2000–2499 g^a • Peso al nacer \geq 2500 g 	10 mg dos veces al día 15 mg dos veces al día

^a Los lactantes de peso $<$ 2000 g deben recibir dosis en función del peso (mg/kg); la dosis inicial propuesta es de 2 mg/kg dos veces al día.

No hay datos nuevos que justifiquen cambios en las recomendaciones sobre la profilaxis para el lactante. Para los lactantes amamantados se recomienda la administración de NVP durante 6 semanas; para los que estén recibiendo lactancia artificial se sigue recomendando la administración de NVP o AZT durante 4 a 6 semanas. Si la toxicidad de la NVP requiere la interrupción de su administración o si no se dispone de NVP para el lactante, se puede sustituir por 3TC. En varios estudios (146,147) se ha utilizado sin problemas la profilaxis con 3TC durante la lactancia materna.

Aunque el Grupo de elaboración de las directrices no examinó formalmente esta cuestión, sí tuvo en cuenta varios supuestos en los que podría estar indicada una profilaxis más prolongada para el lactante. Como son necesarias varias semanas o meses de TAR materno para alcanzar la supresión virológica y el lactante amamantado puede no estar protegido frente a la transmisión posnatal durante ese periodo, se puede pensar en aumentar la duración de la profilaxis para el lactante a 12 semanas cuando la madre lactante comience el TAR en una fase muy avanzada del embarazo (por ejemplo, menos de 4 semanas antes del parto), durante el parto o después de él.

La profilaxis del lactante también es importante cuando la madre lactante interrumpe el TAR durante la lactancia materna, puesto que esto supone para el lactante un aumento del riesgo de transmisión posnatal. En estas situaciones se debe considerar la posibilidad de administrar al lactante NVP una vez al día mientras dure la interrupción del TAR materno, suspendiéndola 6 semanas después de la reanudación del TAR materno (o una semana después de la finalización de la lactancia materna). En el cuadro 7.8 se resumen los supuestos relacionados con la profilaxis materna y del lactante.

Cuadro 7.8 Resumen de la profilaxis maternoinfantil con ARV en diferentes supuestos clínicos

Supuesto	Profilaxis materna con ARV ^a	Profilaxis del lactante con ARV ^b	Duración de la profilaxis del lactante con ARV
Madre diagnosticada de VIH durante el embarazo ^{c,d}	Iniciar el TAR materno	NVP ^c	6 semanas ^c
Madre diagnosticada de VIH durante el parto o inmediatamente después de él que tiene previsto amamantar	Iniciar el TAR materno	NVP	6 semanas; considerar la posibilidad de seguir hasta las 12 semanas

Cuadro 7.8 (continuación)

Supuesto	Profilaxis materna con ARV ^a	Profilaxis del lactante con ARV ^b	Duración de la profilaxis del lactante con ARV
Madre diagnosticada de VIH durante el parto o inmediatamente después de él que tiene prevista una lactancia artificial	Derivación de la madre a servicios de atención relacionada con el VIH y evaluación de la necesidad de tratamiento	NVP ^c	6 semanas ^c
Lactante con exposición al VIH identificada después del parto (por pruebas de anticuerpos anti-VIH hechas al propio lactante o a la madre) y amamantado	Iniciar el TAR materno	NVP	Diagnóstico precoz del lactante mediante PCR e inicio inmediato de 6 semanas de profilaxis con NVP, considerando seriamente la posibilidad de seguir hasta las 12 semanas
Lactante con exposición al VIH identificada después del parto (por pruebas de anticuerpos anti-VIH hechas al propio lactante o a la madre) y no amamantado	Derivación de la madre a servicios de atención relacionada con el VIH y evaluación de la necesidad de tratamiento	Ningún fármaco	PCR para detectar el VIH según las recomendaciones nacionales sobre el diagnóstico precoz del lactante; no administrar ARV profilácticos al lactante; iniciar el tratamiento si el lactante está infectado
Madre que interrumpe el régimen ARV durante la lactancia materna por motivos como toxicidad, desabastecimiento de medicamentos o negación a continuar el tratamiento	Identificar un régimen ARV alternativo u otra solución; asesoramiento sobre la conveniencia de mantener el TAR sin interrupción	NVP	Hasta 6 semanas después del reinicio del TAR materno o hasta 1 semana después de la finalización de la lactancia materna

^aLo ideal es efectuar un recuento de células CD4 de la madre al iniciar el TAR o poco después de iniciarlo; para determinar si el TAR será de por vida o se detendrá después de que haya finalizado el riesgo de transmisión se utilizarán las directrices nacionales.

^bSi la NVP produce efectos tóxicos en el lactante o no está disponible, se puede sustituir por 3TC.

^cSi la madre está dando lactancia artificial, la NVP administrada al lactante puede sustituirse por AZT; si la madre está recibiendo TAR, dando lactancia artificial y tiene documentada la supresión del virus, se puede considerar la posibilidad de administrar la profilaxis al lactante durante 4 semanas.

^dSi se sabe que la madre ha iniciado el TAR menos de 4 semanas antes del parto, se puede considerar la posibilidad de ampliar hasta las 12 semanas la administración de la NVP en lactantes que estén siendo amamantados.

Regímenes alternativos: por toxicidad, intolerancia o no disponibilidad de los regímenes recomendados

En las mujeres no gestantes que no puedan tolerar o recibir TDF se recomienda la AZT como INRT alternativo. Dada la amplitud de los datos sobre la seguridad y la eficacia de la AZT en embarazadas y mujeres lactantes, este fármaco es también el INRT alternativo recomendado para las embarazadas y las mujeres lactantes.

Para las mujeres no gestantes que lo puedan tolerar o recibir EFV, el INNRT alternativo recomendado es la NVP. Sin embargo, como ahora se recomienda el TAR (tres ARV) para las embarazadas y las mujeres lactantes independientemente del número de células CD4, sigue siendo preocupante el uso de la NVP en las mujeres con cifras más elevadas de células CD4. Aunque las directrices de 2010 (2,82) afirmaban que los beneficios de la NVP superaban los riesgos en mujeres con 250 a 350 células CD4/mm³, los datos sobre la seguridad en mujeres con ≥ 350 células CD4/mm³ son escasos; además, la observación

de hepatotoxicidad potencialmente mortal al utilizar la NVP en la profilaxis posterior a la exposición laboral en personas no infectadas por VIH plantea dudas sobre su uso en personas con cifras más elevadas de células CD4. No obstante, una revisión sistemática reciente del riesgo de toxicidad de la NVP en embarazadas (134) (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) indicó que la frecuencia de eventos adversos no es mayor que en la población general adulta. Además, los datos sobre la asociación entre la toxicidad de la NVP y las cifras elevadas de células CD4 son contradictorios, y el riesgo de hepatotoxicidad importante es de aproximadamente un 3% en la mayoría de los estudios (121). También hay datos que indican que el cambio a la NVP en pacientes tratados que han alcanzado la supresión virológica no se asocia a un aumento de la toxicidad aunque haya habido reconstitución del sistema inmunitario. Por último, la alternativa a la sustitución por NVP en caso de toxicidad del EFV sería un IP, que es el tratamiento de segunda línea recomendado y es más caro que los INNRT. Así pues, el Grupo de elaboración de las directrices concluyó que, en embarazadas o mujeres lactantes, los beneficios globales superan los riesgos si se utiliza la NVP como sustituto del EFV en los raros casos de intolerancia a este.

Consideraciones clínicas

El mantenimiento de la cadena de suministro de fármacos y la distribución ininterrumpida de TAR materno y de ARV para el lactante durante el embarazo y la lactancia materna son esenciales para la PTMI. Todos los centros de atención prenatal y de salud materno-infantil que proporcionen servicios de PTMI deben tener capacidad para iniciar, apoyar y monitorizar el TAR materno y la administración de ARV al lactante.

Principales lagunas de la investigación

Farmacovigilancia de los ARV. Son necesarias investigaciones para seguir evaluando los efectos a corto y a largo plazo del EFV, el TDF y otros ARV en las embarazadas y las mujeres lactantes, los fetos y los niños, y en particular para vigilar los defectos congénitos y otros desenlaces adversos del embarazo, así como para evaluar los efectos renales y óseos del TDF tanto en las mujeres como en los lactantes expuestos al VIH.

Aceptabilidad del EFV en el TAR de primera línea. Hay que seguir estudiando el nivel de intolerancia al EFV y si es necesario cambiarlo por un régimen de primera línea alternativo, así como la forma de apoyar los regímenes de primera línea alternativos en los programas para las embarazadas y las mujeres lactantes.

Profilaxis para el lactante. Son necesarios mejores datos sobre la duración óptima de la profilaxis para el lactante cuando la madre está recibiendo TAR, especialmente en el caso de que el TAR materno haya comenzado en fases avanzadas de la gestación o en el puerperio, con la consiguiente posibilidad de que no se haya alcanzado la supresión virológica en el momento del parto o cuando dé comienzo la lactancia materna. Se necesitan formulaciones de NVP mejoradas y más fáciles de administrar, con el fin de facilitar el tratamiento del recién nacido y del lactante.

Tratamiento óptimo de los lactantes cuya exposición al VIH se identifica durante la lactancia materna. Es importante determinar hasta qué punto pasa inadvertida en el periodo prenatal la exposición perinatal al VIH y la magnitud de la seroconversión materna, identificar estrategias adecuadas para detectar la exposición de los lactantes al VIH en el puerperio e identificar las estrategias óptimas para la realización de las pruebas y la profilaxis.

Detención del TAR basado en INNRT (prolongación de la administración de los INNRT). Debido a la prolongada semivida del EFV (y de la NVP), la detención súbita de un régimen basado en INNRT tiene el riesgo de crear resistencia a estos fármacos. Son necesarios más datos para determinar si las mujeres que decidan o se vean obligadas a detener un TAR basado en el EFV debido a la toxicidad o a otras causas necesitan una prolongación de la administración de INNRT para reducir este riesgo. Los modelos farmacocinéticos examinados con motivo de la elaboración de las presentes directrices indican que si el núcleo de INNRT incluía el TDF, dicha prolongación puede ser innecesaria, pero que si el núcleo de INNRT incluía la AZT es aconsejable una prolongación de 2 semanas (el EFV tiene una semivida más larga que la NVP).

7.2.3 TAR de primera línea para menores de 3 años

Nuevas recomendaciones

NUEVO

- En todo niño menor de 3 años (36 meses) infectado por VIH se debe utilizar como TAR de primera línea un régimen basado en el LPV/r, independientemente de la exposición a INNRT. Si el régimen basado en el LPV/r no es viable, se debe iniciar el tratamiento con un régimen basado en la NVP (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Cuando se pueda determinar repetidamente la carga viral, se debe considerar la posibilidad de sustituir el LPV/r por un INNRT, después de que se haya logrado una supresión viral sostenida (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).

Nota especial: en el ensayo aleatorizado controlado que respalda este planteamiento (148,161) la supresión virológica se definió como una carga viral ≤ 400 copias/mm³, con el objetivo de identificar a los niños en los que hay más probabilidades de sustituir el LPV/r por la NVP sin peligro. El uso de cargas virales más elevadas para definir la supresión virológica no se ha estudiado en el contexto de esta estrategia.

- En lactantes y niños menores de 3 años infectados por VIH que presenten TB mientras estén recibiendo un régimen ARV que contenga NVP o LPV/r, se recomienda ABC + 3TC + AZT. Una vez que se haya completado el tratamiento de la TB, se detendrá este régimen y se reinstaurará el inicial (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- En lactantes y niños menores de 3 años infectados por VIH, los INNRT básicos de un régimen ARV serán ABC o AZT + 3TC (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

Cuadro 7.9 Resumen de los regímenes ARV de primera línea para menores de 3 años

Regímenes preferidos	ABC ^a o AZT + 3TC + LPV/r ^b
Regímenes alternativos	ABC ^a o AZT + 3TC + NVP ^c
Circunstancias especiales^e	d4T ^d + 3TC + LPV/r d4T ^d + 3TC + NVP

^a Basándose en el principio general de utilizar análogos de nucleósidos distintos de la timidina en los regímenes de primera línea y análogos de la timidina en los regímenes de segunda línea, el ABC se debe considerar como el INNRT preferido siempre que sea posible. El grupo de trabajo CHAIN formuló esta recomendación. Hay que tener muy en cuenta la disponibilidad y el costo.

^b Como recomienda la FDA de los EE.UU., habría que evitar la administración de LPV/r como líquido oral en lactantes prematuros (nacidos más de un mes antes de la fecha prevista del parto) hasta 14 días después de la fecha del término o en lactantes nacidos a término pero de edad inferior a 14 días. En los niños de menos de 6 semanas la posología debe calcularse en función de la superficie corporal (anexo 3).

^c Durante la finalización de las presentes directrices, la FDA de los EE.UU. aprobó el uso del EFV en niños de 3 meses a 3 años con peso superior a 3,5 kg. Debido a la escasez de datos sobre el mejor uso de este fármaco en este grupo de edad, el Grupo de elaboración de las directrices acordó mantener la NVP como el INNRT recomendado para los menores de 3 años. La OMS proporcionará nuevas orientaciones a medida que se vaya disponiendo de más datos.

^d Como las opciones disponibles para menores de 3 años son escasas, la d4T todavía se encuentra entre los INNRT recomendados, pero su uso debería limitarse a aquellas situaciones en las que haya sospecha o confirmación de efectos tóxicos de la AZT y no se pueda utilizar el ABC. La duración del tratamiento con d4T debe ser lo más breve posible. En el recuadro 10.7 se ofrece orientación sobre el abandono progresivo de la d4T.

^e Entre las circunstancias especiales se pueden incluir aquellas en las que los regímenes preferidos o alternativos no estén disponibles o no sean apropiados debido a efectos tóxicos importantes, se prevean interacciones farmacológicas, existan problemas de adquisición y suministro de fármacos u otras.

Antecedentes

La optimización del TAR de primera línea para los menores de 3 años es fundamental para lograr un control rápido y eficaz de la replicación del virus en el contexto de una carga viral elevada y un crecimiento rápido del lactante. Entre las situaciones que pueden necesitar estrategias terapéuticas alternativas se encuentran la escasa disponibilidad de fármacos en las formulaciones apropiadas, la toxicidad a largo plazo de los ARV, los problemas de observancia y la posible preexistencia de resistencia del virus debida a la exposición a los ARV utilizados en la PTMI.

Los niños pequeños infectados por VIH expuestos a los INNRT utilizados en la PTMI tienen resistencia demostrable (150) que compromete la respuesta al TAR de primera línea con NVP (151,152). Por este motivo, las directrices OMS de 2010 (105) recomendaban el uso de tratamientos basados en el LPV/r en los menores de 24 meses expuestos anteriormente a INNRT. Para los niños pequeños no expuestos a INNRT o cuyo estado se desconozca, se recomendaba un régimen basado en la NVP (105).

Han aparecido nuevos datos sobre este grupo etario que señalan la superioridad de los regímenes basados en el LPV/r, independientemente de la exposición a la PTMI (153,154). También se han probado varias estrategias para superar los problemas que plantea el uso de regímenes basados en el LPV/r y para conseguir alternativas potentes en entornos en los que la administración de LPV/r resulte inviable o problemática debido a la elevada prevalencia de la TB (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).

Fundamentos y evidencias justificativas

Esta recomendación se basa en las pruebas de la superioridad del régimen basado en el LPV/r, contrastadas con consideraciones acerca de la viabilidad.

Eficacia de los regímenes basados en el LPV/r para lactantes y niños pequeños

Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados (153,154) mostró que los menores de 36 meses tienen menor riesgo de interrupción del tratamiento, de fracaso virológico y de muerte con regímenes basados en el LPV/r que con regímenes basados en la NVP. En la PTMI, se demostró que a las 24 semanas el LPV/r es superior a la NVP, independientemente de la exposición a INNRT (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). Además, la vigilancia de la farmacoresistencia entre los menores de 18 meses (149,155) aporta más pruebas de una resistencia detectable a los INNRT, incluso en niños sin antecedentes de exposición a los ARV con fines de PTMI o cuya exposición se desconoce, lo cual indica que la exposición a la PTMI puede no ser un marcador exacto para identificar a los niños con mayor riesgo de resistencia del VIH a los INNRT.

Se sabe que el LPV/r tiene un mejor perfil de resistencia que protege de la selección de resistencia a los INNRT sin comprometer el uso de otros IP en los regímenes de segunda línea (156,157–159). Además, otra posible ventaja consiste en la considerable reducción de la incidencia del paludismo en niños tratados con regímenes basados en el LPV/r, como se ha demostrado recientemente en un ensayo aleatorizado en el que se comparó el uso del LPV/r con el uso de la NVP o el EFV en niños de Uganda que recibieron artemetero + lumefantrina para tratar los episodios de paludismo (160).



Viabilidad del LPV/r en entornos con escasos recursos

El suministro de regímenes basados en el LPV/r a lactantes y niños de hasta 3 años puede plantear problemas en algunos entornos con escasos recursos. La actual formulación del LPV/r en jarabe requiere una cadena de frío hasta el lugar de dispensación. El jarabe tiene un sabor desagradable, con el consiguiente riesgo de disminución de la observancia, tal como se ha observado en la encuesta sobre valores y preferencias entre los profesionales sanitarios; además, se desconoce el riesgo de complicaciones metabólicas en los niños que comienzan a tomar LPV/r a edades tempranas. Además el LPV/r es caro, y su administración con el tratamiento antituberculoso es compleja. Se han propuesto estrategias alternativas para superar estos problemas.

En un ensayo clínico aleatorizado reciente (148,161) y en otro que todavía está en curso (162) se ha evaluado una estrategia en la que se comienza con LPV/r para sustituirlo después por un INNRT (NVP o EFV). Esta estrategia ahorradora de IP tiene por objetivo reducir la exposición al LPV/r, proporcionar una forma más fácil de mantener el tratamiento y reservar el tratamiento basado en IP para el TAR de segunda línea. Se ha demostrado la seguridad y eficacia de esta estrategia en el contexto de los ensayos clínicos con niños en los que se logró una supresión virológica sostenida tras el tratamiento de primera línea basado en el LPV/r, especialmente en ausencia de resistencia del VIH a los INNRT antes de iniciar el TAR (148,161). No obstante, esta estrategia también puede añadir complejidad a los programas terapéuticos y necesita acceso a la determinación de la carga viral. Por consiguiente, es posible que solo sea viable en entornos en los que se pueda determinar la carga viral y/o el genotipo.

En entornos en los que ninguna de estas estrategias resulte viable o asequible, los regímenes basados en la NVP constituyen una alternativa eficaz, sobre todo teniendo en cuenta su disponibilidad en CDF de dos y tres fármacos. Como se ha observado en un ensayo aleatorizado controlado reciente, se pueden conseguir buenos resultados virológicos (83% de los casos con una carga viral < 400 copias/ml durante 3,7 años, independientemente de su edad) comenzando con ABC, 3TC y un INNRT (163). El EFV no se ha utilizado en este grupo de edad, aunque cuando ya se estaban ultimando las presentes directrices, la FDA de los EE.UU. aprobó el uso de este fármaco en niños de 3 meses a 3 años con peso > 3,5 kg. La posología para este grupo de población figura en el anexo 7, y cuando se disponga de más datos al respecto se ofrecerán nuevas orientaciones sobre la mejor forma de utilizar este fármaco como alternativa al LPV/r o a la NVP.

Elección de los INRT

La elección de los INRT debe obedecer al objetivo de lograr un núcleo robusto y durable de fármacos básicos que permita reducir al mínimo la toxicidad y el costo, y maximizar la viabilidad. Existen pocos datos (164) de comparaciones directas sobre la selección de los INRT (AZT o ABC) combinados con 3TC en regímenes con tres ARV. Sin embargo, la elección de los INRT de primera línea afecta al TAR de segunda línea, y se sabe que el fracaso de la AZT da lugar a la acumulación de mutaciones inducidas por los análogos de la timidina que reducen la sensibilidad al ABC o al TDF en regímenes posteriores (si hay dos o más mutaciones inducidas por los análogos de la timidina). El riesgo de que esto ocurra es mayor con los regímenes basados en INNRT; por consiguiente el uso de la AZT en el contexto de regímenes basados en el LPV/r puede no resultar tan problemático. En cambio, la resistencia del VIH al ABC no conduce a la resistencia a los análogos de la timidina y conserva o incluso incrementa la sensibilidad del VIH a la AZT y a la d4T para su uso en el tratamiento de segunda línea (159).

Aunque el ABC puede ser preferible desde el punto de vista de la secuenciación del TAR (159,165) y de la armonización con los regímenes de los niños de más edad, su disponibilidad es limitada en los entornos con escasos recursos. Además, el costo del ABC puede suponer un obstáculo importante a su adopción en muchos países, sobre todo en combinación con el LPV/r. Se espera obtener datos definitivos sobre la eficacia comparativa del ABC y la AZT a partir de los estudios en curso (166).

Desde 2010, la OMS viene recomendando el abandono progresivo de la d4T debido a su conocida toxicidad a largo plazo. No obstante, en entornos en los que no resulte aconsejable el uso de la AZT (por ejemplo, zonas donde el paludismo es endémico) debido al alto riesgo de anemia que conlleva y en los que no se disponga de ABC, la d4T sigue siendo una opción teniendo en cuenta las escasas opciones terapéuticas disponibles para este grupo etario. La d4T también sigue siendo importante en caso de sospecha o confirmación de toxicidad de la AZT y de que no se pueda utilizar el ABC. De cualquier modo, la duración del tratamiento con d4T debe ser lo más breve posible. En el recuadro 10.7 se ofrece orientación sobre el abandono progresivo de la d4T.

A la hora de formular estas recomendaciones, el Grupo de elaboración de las directrices hizo hincapié en:

- La importancia de los regímenes de primera línea potentes para los que los ensayos aleatorizados controlados aportan pruebas de una mejor respuesta virológica en este grupo etario.
- La necesidad de tener en cuenta las evidencias cada vez más numerosas de la resistencia del VIH a los INRT en los menores de 18 meses, especialmente en el contexto de la recomendación de tratar a las embarazadas con regímenes basados en el EFV con fines de PTMI.
- Lo deseable que es disponer de un régimen preferido para niños de más de 3 años, ofreciendo estrategias alternativas que sigan siendo más baratas, reserven las opciones de segunda línea y tengan en cuenta las cuestiones relacionadas con la viabilidad.
- La previsión de la disponibilidad de nuevas formulaciones (gránulos espolvoreables o sobres con LPV/r) en los próximos años.
- El uso de análogos de nucleósidos distintos de la timidina en los regímenes de primera línea para preservar la respuesta a la AZT en los regímenes de segunda línea y armonizarlos con los regímenes para los niños mayores y los adultos, aunque se reconoce que suponen un mayor gasto.
- La identificación de un subgrupo de niños que pueden beneficiarse de estrategias alternativas para preservar los IP para el TAR de segunda línea, tal como indica un ensayo aleatorizado.
- La identificación de un régimen manejable, tal como ABC + 3TC + AZT, que se utilice en caso de tratamiento antituberculoso simultáneo y permita mantener una buena respuesta clínica e inmunológica tras la supresión virológica con el TAR convencional.

Consideraciones clínicas

En la sección 10.6 (Consideraciones relativas a la aplicación de recomendaciones clave, recuadro 10.6) se comentan las consideraciones relacionadas con la aplicación que son importantes para los gestores de los programas. Una consideración importante para los clínicos y otros profesionales sanitarios radica en los problemas que plantea la administración del LPV/r a niños pequeños. Cuando el clínico prevea dificultades importantes relacionadas con el almacenamiento o la administración del LPV/r, se puede pensar en utilizar la NVP (especialmente en CDF). Además se debe evitar el uso del LPV/r como líquido oral en lactantes prematuros y menores de 14 días, aunque hayan nacido a término (167). La posología para los menores de 6 semanas se calcula en función de la superficie corporal (anexo 3).

Principales lagunas de la investigación

Todavía hay que explorar mejor, y fuera del contexto de los ensayos clínicos, hasta qué punto las nuevas estrategias de PTMI influyen en las características de la resistencia de los niños que acaban siendo infectados por VIH pese a la exposición a ARV con fines de PTMI. Además, son necesarios más datos para establecer la elección óptima de los INRT y confirmar la seguridad de los regímenes que contienen EFV como opción de primera línea o en el contexto de estrategias ahorradoras de IP en ausencia de determinaciones de la carga viral o del genotipo. También se necesitan estudios para determinar plenamente las consecuencias metabólicas a largo plazo del uso de regímenes basados en el LPV/r en lactantes y niños pequeños.

7.2.4 TAR de primera línea para niños mayores de 3 años (incluidos los adolescentes)



Nuevas recomendaciones

NUEVO

- En niños mayores de 3 años (incluidos los adolescentes) infectados por VIH, el INNRT preferido para el tratamiento de primera línea es el EFV, y la alternativa es la NVP (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

Nota especial: al elegir el INNRT para el tratamiento de primera línea, los programas nacionales deben tener en cuenta las características posológicas del EFV (una vez al día) y de la NVP (dos veces al día) y su armonización con los INRT básicos. Por ejemplo, la NVP puede ser una elección mejor si el régimen recomendado requiere la administración de una CDF dos veces al día.

- En niños de 3 a 10 años (y en adolescentes de peso < 35 kg) infectados por VIH, los INRT básicos de un régimen ARV serán los siguientes, por orden de preferencia:
 - ABC + 3TC
 - AZT o TDF + 3TC (o FTC)

(*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).

Nota especial: deben tenerse en cuenta los méritos relativos del ABC en comparación con el TDF y la AZT en este grupo de población. No hay evidencias definitivas para recomendar una preferencia, y cada opción tiene sus riesgos y sus beneficios. El ABC puede administrarse una sola vez al día, está disponible para todos los grupos de edad en una CDF con la 3TC, y se armoniza con el TDF desde el punto de vista de la resistencia (168). La AZT se ha utilizado ampliamente y está disponible en CDF dobles y triples con la NVP, pero tiene que administrarse dos veces al día y puede producir anemia grave. Recientemente se ha aprobado el uso del TDF en niños (169), y entre sus ventajas se encuentra la administración una sola vez al día. En cambio, no hay una amplia disponibilidad de las formulaciones pediátricas del TDF, la experiencia con este fármaco en niños es escasa, y preocupa su posible toxicidad ósea a largo plazo (170,171). Respaldan la adopción del TDF como recomendación nacional el hecho de que el programa nacional esté utilizando el TDF en adultos y embarazadas y el hecho de que se disponga de una formulación pediátrica del TDF en CDF.

- En adolescentes (10 a 19 años) de peso > 35 kg infectados por VIH, los INRT básicos de un régimen ARV se armonizarán con los de los adultos y serán los siguientes, por orden de preferencia:
 - TDF + 3TC (o FTC)
 - AZT + 3TC
 - ABC + 3TC

(*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

Nota especial: en la actualidad las CDF que contienen TDF solo están disponibles en comprimidos no ranurados para adultos que se administran una sola vez al día. La dosis de TDF presente en las CDF dobles y triples para adultos y la dosis de EFV presente en las CDF triples para adultos son aceptables para adolescentes de peso > 35 kg. En circunstancias especiales se puede utilizar el ABC o IP potenciados.

Cuadro 7.10 Resumen de los regímenes ARV de primera línea para niños y adolescentes

	Niños de 3 a 10 años y adolescentes de peso < 35 kg	Adolescentes (10 a 19 años) de peso ≥ 35 kg
Preferido	ABC ^a + 3TC + EFV	TDF + 3TC (o FTC) + EFV ^a
Alternativos	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP
Circunstancias especiales ^c	d4T ^b + 3TC + EFV d4T ^b + 3TC + NVP	ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP

^a Estas recomendaciones se aplican a niños y adolescentes que vayan a iniciar un TAR de primera línea. En niños y adolescentes que ya estén tomando regímenes que contengan ABC, este puede sustituirse sin peligro por TDF en caso de que sea necesario por motivos programáticos. En niños y adolescentes que estén tomando regímenes que contengan d4T y en los que no haya signos de fracaso del tratamiento, la d4T puede sustituirse sin peligro por ABC o TDF. Pese a la inexistencia de evidencias directas, también se puede considerar la posibilidad de sustituir la AZT por ABC o TDF con el objetivo de simplificar y armonizar los regímenes terapéuticos en diferentes grupos de edad. La inclusión del TDF en los regímenes ARV iniciales para niños coinfectados por VHB ofrece la potencial ventaja adicional de reducir la selección de cepas de VIH resistentes a la 3TC, lo cual puede poner en peligro futuras opciones terapéuticas contra el VHB.

^b El uso de la d4T debe limitarse a aquellas situaciones en las que haya sospecha o confirmación de efectos tóxicos de la AZT y no haya acceso al ABC ni al TDF. La duración del tratamiento con d4T debe ser lo más breve posible. En el recuadro 10.7 se ofrece orientación sobre el abandono progresivo de la d4T.

^c Entre las circunstancias especiales se pueden incluir aquellas en las que los regímenes preferidos o alternativos no estén disponibles o no sean apropiados debido a efectos tóxicos importantes, se prevean interacciones farmacológicas, existan problemas de adquisición y suministro de fármacos u otras.

Antecedentes

Pese al aumento del acceso al diagnóstico precoz del lactante y a la amplia disponibilidad de CDF adecuadas para los niños, la cobertura del TAR en los niños siguen siendo significativamente menor que en los adultos. Las recomendaciones terapéuticas para los niños deberían ser fácilmente aplicables en todos los niveles del sistema de salud, incluida la atención primaria, y por todos los prestadores de servicios de TAR, y no solo por los especialistas en pediatría.

En las directrices OMS de 2010 sobre el TAR para niños mayores de 3 años (105) se recomendaba comenzar con un régimen que contenga NVP o EFV combinados con un núcleo de INRT básicos. Los núcleos de INRT básicos recomendados eran, por orden de preferencia, 3TC + AZT o 3TC + ABC o 3TC + d4T. Para los adolescentes infectados por VHB, el preferido era TDF + FTC o 3TC. Las nuevas recomendaciones de las directrices de 2013 están basadas en nuevas evidencias sobre los INRT e INNRT para este grupo de niños.

Fundamentos y evidencias justificativas

La FDA de los EE.UU. (172) y la Agencia Europea del Medicamento (173) han aprobado el uso del TDF en niños de más de 2 años, lo cual brinda la oportunidad de ofrecer el mismo régimen a los adultos y a los niños. La armonización de las recomendaciones terapéuticas con los regímenes para adultos podría mejorar el acceso de los niños al TAR. Otros beneficios del TDF consisten en la posibilidad de combinarlo con la 3TC y el EFV en un régimen pediátrico administrado una sola vez al día (169). Además, el hecho de que la resistencia del VIH al TDF (específicamente la K65R) pueda aumentar el efecto antiviral de la AZT puede hacer del TDF una buena elección para el tratamiento de primera línea en términos de secuenciación de los INRT en los regímenes de primera y segunda línea (165,174–176). No obstante, hay poca experiencia con el uso del TDF en niños pequeños, y aunque se sabe que el TDF reduce la densidad mineral ósea, no está claro si este efecto es permanente ni cómo puede afectar al crecimiento y al riesgo de fracturas en el futuro, tal como ha señalado la encuesta sobre valores y preferencias entre los profesionales sanitarios. Además, las formulaciones de TDF para los niños más pequeños no tienen una amplia disponibilidad, y

NUEVO



hasta la fecha no hay CDF pediátricas que contengan TDF. El ABC comparte muchos de los beneficios del TDF (administración una sola vez al día y perfil de resistencia favorable), pero, al contrario de este, se ha estudiado exhaustivamente en los niños y suele ser bien tolerado. El ABC también está disponible en CDF pediátricas pero es significativamente más caro. Por otra parte, en personas con HLA-B*5701, puede causar reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales; aunque estas son muy raras en los niños africanos, pueden afectar hasta un 3 a 4% de los niños blancos y asiáticos (177).

Una revisión sistemática de datos observacionales ha indicado que el EFV tiene mejor perfil de toxicidad a corto plazo y se asocia a una mejor respuesta virológica en comparación con la NVP (121,178). La mayoría de los niños que están recibiendo TAR en la actualidad son tratados con regímenes que contienen NVP, mientras que en los adultos se está seleccionando cada vez más el EFV como INNRT preferido. El principal motivo de esta discrepancia radica en la disponibilidad relativa de la NVP y del EFV en CDF para niños o adultos. En los niños que estén bien controlados y estables con regímenes que contengan NVP no es necesario cambiarla por EFV, pero el EFV sería una elección mejor para aquellos que vayan a comenzar un TAR con otros fármacos administrados una sola vez al día.

A la hora de formular estas recomendaciones, el Grupo de elaboración de las directrices hizo hincapié en:

- El uso de regímenes de primera línea potentes.
- La conveniencia de la administración una sola vez al día y del uso de CDF siempre que sea posible.
- El uso de análogos de nucleósidos distintos de la timidina (ABC o TDF) en los regímenes de primera línea para maximizar la respuesta a la AZT en el TAR de segunda línea.
- La armonización de las recomendaciones terapéuticas para niños mayores y adolescentes con las recomendaciones para los adultos.

Consideraciones clínicas en relación con la ampliación del TAR para niños

En la sección 10.6 (Consideraciones relativas a la aplicación de recomendaciones clave, recuadro 10.6) se comentan las consideraciones relacionadas con la aplicación que son importantes para los gestores de los programas. Una consideración importante para los clínicos y otros prestadores de atención sanitaria radica en saber si se pueden introducir cambios de régimen en niños que están clínicamente estables, y cómo hacerlo. A medida que aumenta la edad del niño van quedando disponibles nuevas CDF, y los programas cambian a diferentes regímenes de primera línea. Se puede pensar en modificar los regímenes ARV de los pacientes clínicamente estables a fin de simplificar la gestión del tratamiento y de armonizar los regímenes ARV en uso. En el cuadro 7.11 se resumen las consideraciones para simplificar y armonizar el TAR para niños sin antecedentes de fracaso terapéutico.

Cuadro 7.11 Consideraciones para simplificar y armonizar el TAR en niños sin antecedentes de fracaso del tratamiento^a con ningún régimen

Régimen que contenga:	Orientación	Ventajas para el paciente	Ventajas programáticas
d4T	Cambiar la d4T por un INRT apropiado para la edad, de acuerdo con el régimen recomendado por el programa nacional	<ul style="list-style-type: none"> Menor riesgo de toxicidad relacionada con la d4T Posible mejora de la observancia gracias a la administración una sola vez al día (si se eligen el ABC o el TDF) 	<ul style="list-style-type: none"> Armonización con los regímenes para adultos
LPV/r	No es necesario un cambio, pero se puede pensar en sustituir el LPV/r por NVP o EFV si hay respuesta virológica sostenida con el LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> Posible mejora de la observancia gracias al mejor sabor y al uso de CDF en formulaciones más manejables (comprimidos ranurados administrados una vez al día) Menor riesgo de alteraciones metabólicas 	<ul style="list-style-type: none"> Armonización con los regímenes para adultos Conservación de los IP para el TAR de segunda línea No se necesita cadena de frío Menor costo de los fármacos
AZT	No es necesario un cambio, pero se puede pensar en cambiar a ABC o TDF	<ul style="list-style-type: none"> Posible mejora de la observancia gracias a la administración una sola vez al día (si se usa el EFV) Posible reducción del riesgo de exacerbación de la anemia 	<ul style="list-style-type: none"> Armonización con los regímenes para adultos
ABC	No es necesario un cambio, pero se puede pensar en cambiar a TDF, especialmente en adolescentes de peso > 35 kg	<ul style="list-style-type: none"> Posibilidad de utilizar CDF (si también se usa el EFV) 	<ul style="list-style-type: none"> Armonización con los regímenes para adultos
NVP	No es necesario un cambio, pero se puede pensar en cambiar a EFV, especialmente a partir de los 3 años de edad	<ul style="list-style-type: none"> Posible mejora de la observancia gracias a la administración una sola vez al día (si se combina con ABC o TDF) 	<ul style="list-style-type: none"> Armonización con los regímenes para adultos

^a Definición basada en los criterios de fracaso del tratamiento adoptados a nivel nacional.

Principales lagunas de la investigación

Hay que seguir investigando la eficacia y la seguridad a largo plazo del TDF, el ABC y el EFV y de la combinación recomendada. Son necesarios más datos sobre los efectos óseos, renales y en el crecimiento que tiene el TDF en niños y adolescentes, especialmente en el contexto de la malnutrición y el retraso del crecimiento. Los efectos adversos del EFV durante la adolescencia, tales como los efectos en el sistema nervioso central, también requieren más investigaciones para garantizar una armonización exenta de peligros con los regímenes terapéuticos de los adultos. Los sistemas de farmacovigilancia implantados con el TAR en sitios centinela pueden proporcionar datos para entender mejor la frecuencia y la importancia clínica de estos efectos tóxicos.

7.2.5 Tratamiento simultáneo de la TB en niños con VIH



La TB es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en niños infectados por VIH, por lo que resulta esencial seleccionar regímenes que sean compatibles con el tratamiento antituberculoso. Las interacciones entre la rifampicina y el LPV/r o la NVP dificultan el tratamiento simultáneo en menores de 3 años, pero un amplio ensayo aleatorizado controlado reciente (163) sobre el TAR en niños ha generado evidencias preliminares de la eficacia del tratamiento con tres nucleósidos, el cual, pese a los escasos datos existentes en el contexto del tratamiento simultáneo de la TB, constituye una opción adecuada para niños que necesitan tratamiento antituberculoso cuando ya están recibiendo TAR (cuadro 7.12).

Los regímenes recomendados para los niños diagnosticados de TB que vayan a comenzar un TAR se ajustan a las recomendaciones de 2010 y se resumen en el cuadro 7.12, junto con orientaciones más generales sobre la elección de los regímenes para el tratamiento simultáneo del VIH y la TB.

Cuadro 7.12 Resumen de los regímenes ARV recomendados para niños que necesitan tratamiento antituberculoso

Regímenes recomendados para niños y adolescentes que comiencen el TAR durante el tratamiento antituberculoso ^{a,b}		
Menores de 3 años		Dos INRT + NVP, asegurándose de que la dosis sea de 200 mg/m ² o Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c
Mayores de 3 años		Dos INRT + EFV o Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c
Régimen recomendado para niños y lactantes que comiencen el tratamiento antituberculoso mientras estén recibiendo TAR ^a		
Niños tratados con régimen convencional basado en INNRT (dos INRT + EFV o NVP)	Menores de 3 años	Seguir con NVP, asegurándose de que la dosis sea de 200 mg/m ² o Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c
	Mayores de 3 años	Si el niño está recibiendo EFV, seguir con el mismo régimen Si el niño está recibiendo NVP, sustituirla por EFV o Tres INRT (AZT + 3TC + ABC) ^c

Cuadro 7.12 (continuación)

Régimen recomendado para niños y lactantes que comiencen el tratamiento antituberculoso mientras estén recibiendo TAR ^a		
Niños tratados con régimen convencional basado en IP (dos INRT + LPV/r)	Menores de 3 años	<p>Tres INRT (AZT + 3TC + ABC)^c</p> <p>o</p> <p>Sustituir el LPV/r por NVP, asegurándose de que la dosis sea de 200 mg/m²</p> <p>o</p> <p>Seguir con LPV/r y pensar en añadir RTV hasta alcanzar la dosis terapéutica plena^d</p>
	Mayores de 3 años	<p>Si el niño no tiene antecedentes de fracaso de un régimen basado en INNRT:</p> <p>Sustituir por EFV^e</p> <p>o</p> <p>Tres INRT (AZT + 3TC + ABC)^c</p> <p>o</p> <p>Seguir con LPV/r y pensar en añadir RTV hasta alcanzar la dosis terapéutica plena^d</p> <p>Si el niño tiene antecedentes de fracaso de un régimen basado en INNRT:</p> <p>Tres INRT (AZT + 3TC + ABC)^c</p> <p>o</p> <p>Seguir con LPV/r y pensar en añadir RTV hasta alcanzar la dosis terapéutica plena^d</p>

^a Asegurarse de que la posología de la rifampicina es la óptima, basándose en las nuevas directrices posológicas (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).

^b Cambiar los ARV basándose en un régimen adecuado para la edad y acorde con el TAR de primera línea recomendado a nivel nacional.

^c La triple terapia con INRT solo se recomienda mientras dure el tratamiento de la TB; cuando acabe el tratamiento con rifampicina se debe reiniciar un régimen basado en IP o INNRT que sea adecuado para la edad. De acuerdo con los resultados del ensayo ARROW (163), este régimen debe considerarse como la opción preferida para menores de 3 años que estén recibiendo un régimen basado en LPV/r al comenzar el tratamiento de la TB. La aprobación por la FDA de los EE.UU. del uso del EFV en niños de 3 meses a 3 años con peso > 3,5 kg ofrece una posible alternativa a la triple terapia con INRT. Todavía no se recomienda un régimen basado en el EFV en menores de 3 años porque se necesitan más datos farmacocinéticos para garantizar que la administración conjunta de rifampicina no reduzca las concentraciones del fármaco por debajo de los niveles terapéuticos. La triple terapia con INRT debe considerarse también como el régimen preferido para niños mayores de 3 años con antecedentes de fracaso de un régimen basado en INNRT.

^d Aumentar el RTV hasta alcanzar la misma dosis que el LPV, en mg y a razón de 1:1.

^e La sustitución por EFV debe considerarse como la opción preferida (179), y el EFV puede mantenerse después de la finalización del tratamiento de la TB para posibilitar la simplificación y armonización con los regímenes de ARV utilizados en niños mayores.



7.3 Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento



7.3.1 Monitorización de laboratorio antes y después del inicio del TAR

La evaluación clínica y las pruebas de laboratorio tienen un papel fundamental en la evaluación del paciente antes del inicio del TAR y, posteriormente, en la monitorización de la respuesta al tratamiento y de la posible toxicidad de los ARV. En el cuadro 7.13 se resumen las pruebas de laboratorio recomendadas para la detección y el seguimiento de la infección por VIH, así como las estrategias para detectar las coinfecciones y las enfermedades no transmisibles.

Cuadro 7.13 Pruebas de laboratorio recomendadas y deseables para el diagnóstico del VIH y la monitorización del TAR

Fase del tratamiento del VIH	Recomendadas	Deseables (si son factibles)
Diagnóstico del VIH	Serología del VIH, recuento de células CD4 Pruebas de detección de la TB	Serología del VHB (HBsAg) ^a Serología del VHC Antígenos de <i>Cryptococcus</i> si hay ≤ 100 células CD4/mm ³ ^b Pruebas de detección de ITS Evaluación de las principales enfermedades crónicas no transmisibles ^c
Seguimiento antes del TAR	Recuento de células CD4 (cada 6 a 12 meses)	
Inicio del TAR	Recuento de células CD4	Hemoglobina en caso de tratamiento con AZT ^d Prueba de embarazo Determinación de la tensión arterial Determinación de la glucosuria con tiras reactivas y estimación de la filtración glomerular (FGe) y de la creatinina sérica en caso de tratamiento con TDF ^e Determinación de la alanina-aminotransferasa en caso de tratamiento con NVP ^f
Durante el TAR	Recuento de células CD4 (cada 6 meses) Carga viral (a los 6 meses del inicio del TAR, y cada 12 meses a partir de entonces)	Determinación de la glucosuria con tiras reactivas y de la creatinina sérica en caso de tratamiento con TDF ^c
Fracaso del tratamiento	Recuento de células CD4 Carga viral	Serología del VHB (HBsAg) ^a (antes de cambiar de régimen ARV si la prueba no se hizo antes o si el resultado fue inicialmente negativo)

^a Cuando sea factible, debe determinarse el HBsAg para identificar a los pacientes coinfectados por VIH y VHB y que, por consiguiente, deben iniciar un TAR que contenga TDF.

^b Solo en entornos con alta prevalencia de antigenemia criptocócica ($> 3\%$) (180).

^c Pensar en investigar la existencia de afecciones crónicas que puedan influir en el TAR, tales como la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, la diabetes o la TB.

^d En niños y adultos con alto riesgo de eventos adversos asociados a la AZT (CD4 o IMC bajos).

^e En personas con alto riesgo de eventos adversos asociados al TDF: nefropatía subyacente, edad avanzada, IMC bajo, diabetes, hipertensión y administración conjunta de IP potenciados o fármacos potencialmente nefrotóxicos.

^f En personas con alto riesgo de eventos adversos asociados a la NVP, tales como las que nunca han recibido TAR, las mujeres infectadas por VIH con > 250 células CD4/mm³ y los casos de coinfección por VHC. Sin embargo, las enzimas hepáticas tienen escaso valor predictivo en la farmacovigilancia de la NVP.

7.3.2 Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento

Nuevas recomendaciones

NUEVO

- Se recomienda la determinación de la carga viral como método preferido para diagnosticar y confirmar el fracaso del tratamiento con ARV (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Si la determinación de la carga viral no está disponible de forma sistemática, se debe recurrir a la clínica y al número de células CD4 para diagnosticar el fracaso del tratamiento (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).

Notas especiales: el fracaso del tratamiento se define como una carga viral persistentemente > 1000 copias/ml (es decir, dos mediciones consecutivas con un intervalo de 3 meses y con apoyo a la observancia del tratamiento entre ellas) tras un mínimo de 6 meses de tratamiento con ARV. La determinación de la carga viral suele efectuarse en el plasma; algunos métodos en los que se utiliza como muestra sangre entera, tales como las pruebas de laboratorio en las que se utilizan MSS o las pruebas realizadas en el lugar de consulta, carecen de fiabilidad con este umbral bajo, y su uso requiere que se adopte un umbral más elevado.

La carga viral debe determinarse después de comenzar el TAR (a los 6 meses), y después con periodicidad anual para detectar el fracaso del tratamiento. Si su determinación no está disponible de forma sistemática, se deben utilizar la clínica y el número de células CD4 para diagnosticar el fracaso del tratamiento, confirmándolo siempre que sea posible con una determinación de la carga viral.

Antecedentes

La monitorización de los pacientes que están recibiendo TAR es importante para garantizar el éxito del tratamiento, identificar problemas relacionados con su observancia y determinar si hay que cambiar de régimen ARV, y a cuál, en caso de fracaso del tratamiento. Antes de 2010, las directrices de la OMS sobre el TAR recomendaban el uso de los datos clínicos y del recuento de células CD4 para el seguimiento sistemático de la respuesta a los ARV. Posteriormente, reconocido su valor como indicador más sensible y precoz del fracaso del tratamiento, la carga viral se ha convertido en la prueba de referencia para el seguimiento de la respuesta a los ARV en entornos con ingresos elevados.

En las directrices OMS de 2010 se recomendaba que los países consideraran la posibilidad de introducir gradualmente la determinación de la carga viral para seguir la respuesta al TAR, utilizando como umbral las cifras > 5000 copias/ml en personas con buena observancia del tratamiento y sin otros motivos para presentar una carga viral elevada (por ejemplo, interacciones farmacológicas, problemas de absorción o enfermedades intercurrentes). Sin embargo, la mayoría de los programas de TAR en entornos con escasos recursos todavía no tienen acceso a la determinación de la carga viral y siguen basándose en la monitorización clínica e inmunológica. El uso limitado de la determinación repetida de la carga viral es una de las causas principales de que las tasas de cambio de los regímenes ARV sean inferiores a las previstas en los entornos con escasos recursos.

Fundamentos y evidencias justificativas

Las pruebas procedentes de ensayos clínicos que demuestran los beneficios de la determinación de la carga viral con respecto a la supervivencia son escasas, pero pueden señalar precozmente el fracaso del tratamiento, y las directrices de 2013 recomiendan vivamente su uso para detectar el fracaso virológico y/o confirmar el fracaso del tratamiento en personas que presenten signos clínicos y/o inmunológicos de fracaso (cuadro 7.14). Dado que varios estudios clínicos y epidemiológicos muestran que el riesgo de transmisión del VIH es muy bajo cuando la carga viral es < 1000 copias/ml (181), el Grupo de elaboración de las directrices también recomendó reducir el umbral de la carga viral para definir el fracaso del tratamiento de 5000 a 1000 copias/ml.

NUEVO


Cuadro 7.14 Definiciones OMS del fracaso clínico, inmunológico y virológico para decidir el cambio de régimen ARV

Fracaso	Definición	Observaciones
Clínico	<p>Adultos y adolescentes</p> <p>Evento clínico nuevo o recurrente que indique inmunodeficiencia grave (afección característica del estadio clínico 4 de la OMS)^a tras 6 meses de tratamiento eficaz</p> <p>Niños</p> <p>Evento clínico nuevo o recurrente que indique inmunodeficiencia grave o avanzada (afección característica del estadio clínico 3 o 4 de la OMS, a excepción de la TB) tras 6 meses de tratamiento eficaz</p>	<p>Hay que diferenciarlo del SIRI^b aparecido tras el inicio del TAR</p> <p>En el adulto, algunas afecciones características del estadio 3 de la OMS (TB pulmonar e infecciones bacterianas graves) también pueden indicar fracaso del tratamiento^a</p>
Inmunológico	<p>Adultos y adolescentes</p> <p>Reducción del número de células CD4 a valores iguales o inferiores a los iniciales</p> <p>o</p> <p>Número de células CD4 < 100/mm³ de forma persistente</p> <p>Niños</p> <p>Menores de 5 años</p> <p>Número de células CD4 < 200/mm³ o < 10% de forma persistente</p> <p>Mayores de 5 años</p> <p>Número de células CD4 < 100/mm³ de forma persistente</p>	<p>Sin infección concomitante o reciente que cause disminución transitoria del número de células CD4</p> <p>En una revisión sistemática se comprobó que los actuales criterios clínicos e inmunológicos de la OMS tienen baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo para identificar a los pacientes con fracaso virológico (182). Es de esperar que el valor predictivo sea aún menor con un inicio más precoz del TAR y un fracaso del tratamiento con un número más elevado de células CD4. Por el momento no se han propuesto definiciones alternativas del fracaso del tratamiento ni una definición alternativa validada del fracaso inmunológico</p>
Virológico	<p>Carga viral plasmática > 1000 copias/ml en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 3 meses, con apoyo a la observancia del tratamiento</p>	<p>No se ha determinado el umbral óptimo para definir el fracaso virológico y la necesidad de cambiar el régimen ARV</p> <p>El paciente debe haber tomado el TAR durante un mínimo de 6 meses para que se pueda determinar que un régimen ha fracasado</p> <p>Si la carga viral se evalúa con MSS y técnicas aplicables en el lugar de consulta se debe utilizar un umbral más alto</p>

^a Véase en el anexo 1 la lista de afecciones asociadas a la enfermedad grave o avanzada por VIH.

^b El SIRI se comenta en la sección 6.1.

Monitorización virológica (carga viral) o inmunológica (CD4) y clínica (estadios clínicos de la OMS)

El principal motivo para recomendar la monitorización de la carga viral como método preferido, en vez de la monitorización inmunológica y clínica consiste en obtener indicios más precoces y precisos del fracaso del tratamiento y de la necesidad de cambiar a fármacos de segunda línea, reduciendo la acumulación de mutaciones de farmacoresistencia y mejorando los resultados clínicos. La medición de la carga viral también puede ayudar a diferenciar el fracaso del tratamiento de su inobservancia (183) y servir como medida indirecta del riesgo de transmisión a nivel poblacional (76).

Todavía hay pocas pruebas de que la monitorización de la carga viral aporte beneficios adicionales con respecto a la supervivencia, en comparación con la monitorización clínica y/o del número de células CD4 en pacientes infectados por VIH que estén recibiendo TAR. En una revisión sistemática se identificaron tres ensayos clínicos aleatorizados sobre la monitorización virológica en comparación con la monitorización clínica e inmunológica (184–186) (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). En comparación con la monitorización clínica y/o inmunológica, la adición de la determinación de la carga viral no se asoció a una reducción de la mortalidad. En uno de esos ensayos clínicos (185) no hubo diferencias significativas con respecto a la incidencia de fracaso clínico, cambio a regímenes de segunda línea y mutaciones de resistencia. En un estudio de modelización de cohortes en adultos tampoco se observó que la adición de la monitorización virológica a los criterios clínicos y/o inmunológicos aportara diferencias con respecto a la mortalidad o a nuevas enfermedades definitorias del sida (187). Aunque los ensayos aleatorizados controlados todavía no han mostrado que la monitorización de la carga viral conlleve beneficios con respecto a la supervivencia, el tiempo de seguimiento ha sido limitado (menos de 5 años), y es necesario un seguimiento más prolongado para examinar el impacto a largo plazo en la supervivencia y en la resistencia y la transmisión del VIH.

Una revisión sistemática aportó evidencias de calidad intermedia de que las actuales directrices de la OMS sobre la monitorización inmunológica y clínica del fracaso del tratamiento tienen baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo para identificar el fracaso virológico en adultos (187–200) (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). Esto significa que muchos casos considerados como fracasos inmunológicos de hecho tienen una supresión virológica adecuada, por lo que corren el riesgo de ser clasificados erróneamente como fracasos del tratamiento y cambiados innecesariamente a tratamientos de segunda línea. Otra revisión sistemática con datos de niños también aportó evidencias de calidad intermedia de que los criterios inmunológicos (201–204) tienen baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo para identificar a los niños con fracaso virológico.

Monitorización inmunológica o clínica

Cuando no se puede proceder a la monitorización de la carga viral se recomienda la monitorización clínica y del número de células CD4 (205). Aunque una revisión sistemática de dos ensayos aleatorizados controlados (184,206) ha proporcionado evidencias de calidad intermedia de que la monitorización clínica y del número de células CD4 aporta beneficios con respecto a la mortalidad y a la morbilidad en comparación con la monitorización clínica habitual en adultos sometidos a TAR, dichos ensayos clínicos se centraron en gran medida en la monitorización clínica y del número de células CD4 en pacientes que comenzaron el TAR con cifras < 200 células CD4/mm³ (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). Los criterios inmunológicos y clínicos existentes pueden tener baja sensibilidad y especificidad para detectar el fracaso del tratamiento en pacientes que comienzan el TAR con mayores cifras de células CD4, y aun no se han identificado criterios inmunológicos más exactos para estos casos.

Monitorización sistemática o selectiva de la carga viral para detectar el fracaso del tratamiento

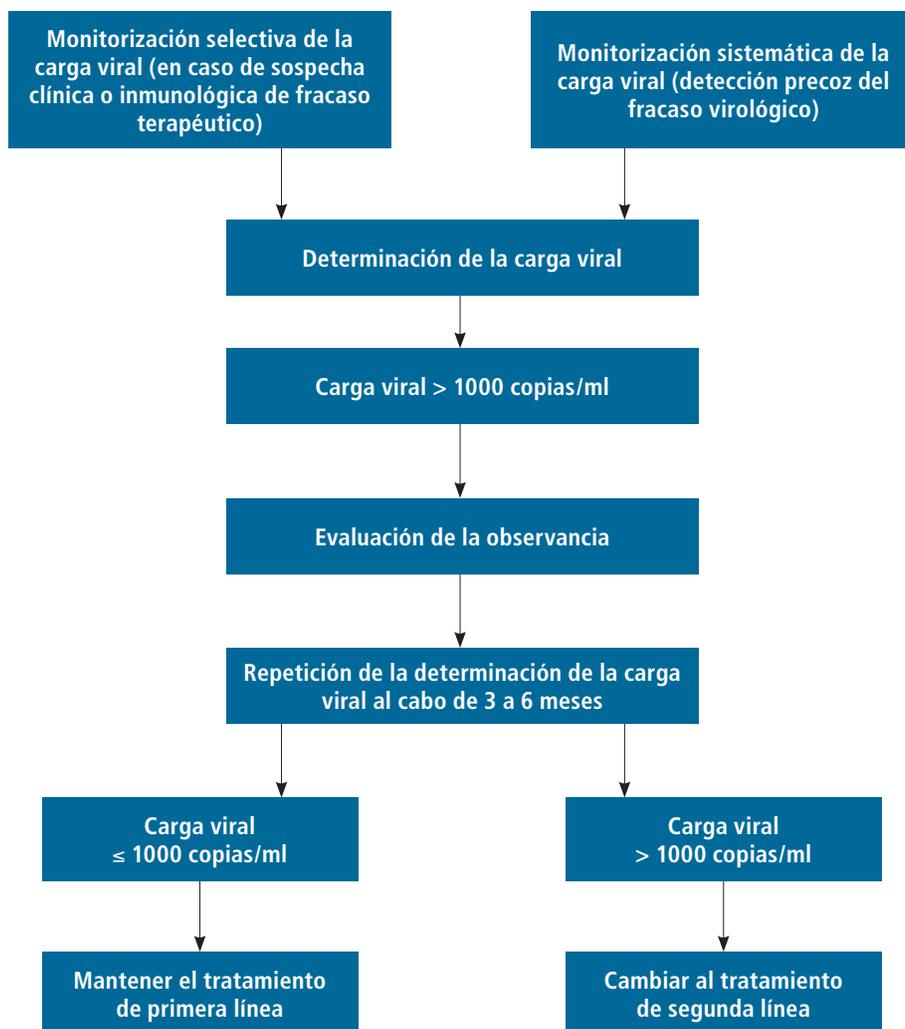
La carga viral debe determinarse periódicamente (cada 6 a 12 meses) para que el fracaso del tratamiento se pueda detectar más precozmente y de forma más exacta. En entornos con acceso limitado a la determinación de la carga viral, esta se debe utilizar de forma selectiva para confirmar la sospecha de fracaso del tratamiento basada en criterios inmunológicos o clínicos (cuadro 7.14), a fin de evitar el cambio innecesario al TAR de segunda línea. Esa determinación selectiva de la carga viral resulta más barata que su determinación sistemática, pero, al igual que la monitorización clínica e inmunológica conlleva un riesgo de retrasar el cambio al TAR de segunda línea, con el consiguiente aumento del riesgo de progresión de la enfermedad, selección de resistencia a los ARV y transmisión del VIH.

Umbral para definir el fracaso virológico

Todavía no se ha establecido el umbral óptimo para definir el fracaso virológico y cambiar los regímenes ARV. El establecimiento del umbral en 1000 copias/ml se basó en dos fuentes principales de evidencias. Primero, que se pueden producir periodos intermitentes con viremia baja (50–1000 copias/ml) durante el tratamiento eficaz, aunque no se han asociado a un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento, a no ser que la viremia baja sea sostenida (207). Segundo, que los estudios clínicos y epidemiológicos muestran que el riesgo de transmisión del VIH y de progresión de la enfermedad es muy bajo cuando la carga viral es < 1000 copias/ml (181,208,209).

La mayoría de las pruebas de determinación de la carga viral en la sangre y en el plasma ya disponibles o en fase de desarrollo tienen una buena precisión diagnóstica con este umbral bajo. No obstante, la sensibilidad con este umbral puede ser reducida cuando se utilizan MSS para determinar la carga viral (210,211). Por consiguiente, los programas en los que se utilizan fundamentalmente MSS para determinar la carga viral pueden considerar la necesidad de adoptar un umbral más elevado (3000–5000 copias/ml) hasta que se establezca la sensibilidad con umbrales más bajos (212–214).

Figura 7.1 Estrategias con respecto a las pruebas de determinación de la carga viral para detectar o confirmar el fracaso del tratamiento y el cambio de régimen ARV en adultos, adolescentes y niños



Consideraciones especiales en niños

Estas directrices tienen por objetivo armonizar las estrategias de monitorización en los niños con las recomendadas para los adultos. A medida que aumenta el número de niños que empiezan el TAR antes y con mayores cifras de células CD4, aumentarán también los beneficios derivados de la utilización de las determinaciones de la carga viral para detectar el fracaso y la falta de observancia del tratamiento. Además, la carga viral puede ser decisiva para poner en práctica estrategias terapéuticas para reservar las opciones de segunda línea a medida que aumenta la edad del niño (por ejemplo, el cambio del LPV/r a un INNRT una vez que se logra una supresión virológica sostenida) (véase la sección 7.2.3).

Los datos de un ensayo aleatorizado controlado realizado en varios países (entre ellos los EE.UU., varios países europeos, Brasil y Tailandia), denominado PENPACT1 (158), indican que el cambio de tratamiento con menores umbrales de carga viral no proporciona mejores resultados clínicos y virológicos, pero minimiza la aparición de resistencia del VIH, especialmente a los INRT cuando se utiliza un régimen basado en INNRT. En este contexto es recomendable la armonización con los umbrales de carga viral recomendados para los adultos. Pese a todo, los resultados de la carga viral obtenidos en los primeros 6 meses tras el inicio del TAR deben interpretarse con cautela, dado que los lactantes y los niños pequeños pueden necesitar tratamientos más prolongados para alcanzar la supresión virológica, dada su mayor carga viral inicial.

La recomendación de instaurar un TAR en todos los menores de 5 años, independientemente de los criterios clínicos e inmunológicos significa que no es necesario un recuento de células CD4 en condiciones basales para iniciar el TAR. No obstante, cuando la capacidad de determinación de la carga viral es limitada o inexistente, la cuantificación de las células CD4 (incluida la determinación de su número y su porcentaje en los menores de 5 años) sigue siendo importante para monitorizar la respuesta terapéutica.

En el caso de los adultos, la imposibilidad de determinar la carga viral o el número de células CD4 no debe ser obstáculo al inicio del TAR. Los resultados de un ensayo clínico finalizado recientemente muestran que la mortalidad y la progresión de la enfermedad son similares con la monitorización clínica y la monitorización de laboratorio, especialmente en el primer año de tratamiento (163).

Consideraciones clínicas en relación con la expansión de las pruebas de determinación de la carga viral

En la sección 10.6 (Consideraciones relativas a la aplicación de recomendaciones clave, recuadro 10.6) se comentan las consideraciones de carácter clínico y las relacionadas con la aplicación que son importantes para los gestores de los programas. Otras consideraciones relacionadas con la aplicación que deben tener en cuenta los clínicos y los profesionales sanitarios son las siguientes.

- **La primera prioridad debe ser el acceso al TAR.** La inexistencia de pruebas de laboratorio para monitorizar la respuesta al tratamiento no debe obstaculizar el inicio del TAR.
- **Establecimiento de prioridades.** Si hay limitaciones para proceder a la determinación de la carga viral, debe introducirse gradualmente, utilizando una estrategia selectiva de confirmación del fracaso del tratamiento. Esto puede ser especialmente relevante en poblaciones que estén recibiendo ARV para reducir la transmisión del VIH, como las embarazadas y las mujeres lactantes o las parejas serodiscordantes, en las que la supresión sostenida de la carga viral es fundamental para el éxito de la estrategia.

7.4 Farmacovigilancia de los ARV y su sustitución debido a efectos tóxicos



7.4.1 Principios rectores

- Para iniciar el TAR no es necesario disponer de capacidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio.
- En los casos que estén recibiendo TAR, la seguridad y la toxicidad se pueden monitorizar con pruebas de laboratorio cuya realización esté dirigida por los síntomas que presente el paciente.

7.4.2 Principales tipos de toxicidad de los ARV

En las directrices OMS de 2010 sobre el TAR se recomendaba una monitorización de laboratorio de la seguridad y la toxicidad de los regímenes ARV dirigida por los síntomas que presente el paciente. Al mismo tiempo se aconsejaron (aunque no se exigieron) varias pruebas de laboratorio para monitorizar la toxicidad de los ARV en grupos de alto riesgo tratados con determinados fármacos. En el cuadro 7.15 se enumeran los principales tipos de efectos tóxicos de los principales ARV y sus factores de riesgo.

Hay que investigar mejor la farmacovigilancia con un enfoque dirigido por los síntomas que presente el paciente, a fin de optimizar el tratamiento. Son necesarios más datos para determinar si es necesaria una vigilancia sistemática o periódica de determinados tipos de efectos tóxicos mediante pruebas de laboratorio (por ejemplo, la función renal en pacientes tratados con TDF) en todos los casos o solo en los pacientes con mayor riesgo.

Cuadro 7.15 Tipos de efectos tóxicos de los ARV de primera, segunda y tercera línea

ARV	Principales tipos de toxicidad	Factores de riesgo	Medidas propuestas
ABC	Reacción de hipersensibilidad	Presencia del gen HLA-B*5701	Si el ABC se está utilizando en el TAR de primera línea, cámbiese por TDF o AZT o d4T Si el ABC se está utilizando en el TAR de segunda línea, cámbiese por TDF
ATV/r	Alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo PR)	Trastornos de la conducción preexistentes Uso simultáneo de otros fármacos que puedan prolongar el intervalo PR	LPV/r o DRV/r. Si los IP potenciados están contraindicados y los INNRT han fracasado en el TAR de primera línea, pensar en utilizar inhibidores de la integrasa
	Hiperbilirrubinemia indirecta (ictericia clínica)	Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos	
	Nefrolitiasis y riesgo de prematuridad	Factores de riesgo conocidos	
AZT	Anemia, neutropenia, miopatía, lipoatrofia o lipodistrofia	Anemia o neutropenia en condiciones basales ≤ 200 células CD4/mm ³	Si la AZT se está utilizando en el TAR de primera línea, cámbiese por TDF o ABC
	Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis	IMC > 25 (o peso > 75 kg) Exposición prolongada a análogos de los nucleósidos	Si la AZT se está utilizando en el TAR de segunda línea, cámbiese por d4T

Cuadro 7.15 (continuación)

ARV	Principales tipos de toxicidad	Factores de riesgo	Medidas propuestas
d4T	Neuropatía periférica, lipoatrofia o lipodistrofia	Edad avanzada ≤ 200 células CD4/mm ³ Uso simultáneo de isoniazida o ddl	Si la d4T se está utilizando en el TAR de primera línea, cámbiese por TDF o AZT o ABC Si la d4T se está utilizando en el TAR de segunda línea (después de que se haya utilizado TDF o ABC en el TAR de primera línea), cámbiese por AZT
	Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis, pancreatitis aguda	IMC > 25 (o peso > 75 kg) Exposición prolongada a análogos de los nucleósidos	
DRV/r	Hepatotoxicidad	Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos	Si el DRV/r se está utilizando en el TAR de segunda línea, se puede pensar en sustituirlo por ATV/r o LPV/r. Cuando se esté utilizando en el TAR de tercera línea, las alternativas disponibles son escasas
	Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves	Alergia a las sulfonamidas	
EFV	Toxicidad persistente del sistema nervioso central (por ejemplo, sueños anormales, depresión o confusión mental)	Depresión u otros trastornos mentales (pasados o en condiciones basales) Administración durante el día	NVP. Si el paciente no tolera los INNRT, utilícese IP
	Hepatotoxicidad	Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos	
	Convulsiones	Antecedentes de convulsiones	
	Reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson	Desconocidos	
	Riesgo de defectos del tubo neural (muy bajo en humanos) (122,140) Ginecomastia		
ETV	Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves	Desconocidos	Las alternativas disponibles son escasas



Cuadro 7.15 (continuación)

ARV	Principales tipos de toxicidad	Factores de riesgo	Medidas propuestas
LPV/r	Alteraciones electrocardiográficas: prolongación de los intervalos PR y QT, taquicardias helicoidales («torsades de pointes»)	Trastornos de la conducción preexistentes Uso simultáneo de otros fármacos que puedan prolongar el intervalo PR	Si el LPV/r se está utilizando en el TAR de primera línea en niños, cámbiese por un INNRT adecuado para la edad (NVP en menores de 3 años y EFV en mayores de 3 años). En mayores de 6 años se puede utilizar el ATV
	Prolongación del intervalo QT	Síndrome de QT largo congénito Hipopotasemia Uso simultáneo de otros fármacos que puedan prolongar el intervalo QT	
	Hepatotoxicidad	Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos	Si el LPV/r se está utilizando en el TAR de segunda línea en adultos, cámbiese por ATV/r o DRV/r. Si los IP potenciados están contraindicados y ha fracasado el TAR de primera línea con INNRT, se puede pensar en utilizar inhibidores de la integrasa
	Pancreatitis	Enfermedad avanzada por VIH	
	Riesgo de prematuridad, lipoatrofia o síndrome metabólico, dislipidemia o diarrea grave	Desconocidos	
NVP	Hepatotoxicidad	Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos > 250 células CD4/mm ³ en mujeres > 400 células CD4/mm ³ en hombres Primer mes de tratamiento (si no se instaura un periodo de prueba con una dosis reducida)	EFV. Si el paciente no tolera los INNRT, utilícese IP
	Erupciones cutáneas graves y reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson)	Desconocidos	
RAL	Rabdomiolisis, miopatía, mialgias	Uso simultáneo de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiolisis	Las alternativas disponibles son escasas

Cuadro 7.15 (continuación)

ARV	Principales tipos de toxicidad	Factores de riesgo	Medidas propuestas
TDF (169)	Disfunción tubular renal, síndrome de Fanconi	Nefropatía subyacente Edad avanzada IMC < 18,5 (o peso < 50 kg) Diabetes mellitus no tratada Hipertensión no tratada Uso simultáneo de otros fármacos nefrotóxicos o de IP potenciados	Si el TDF se está utilizando en el TAR de primera línea, cámbiese por AZT o d4T o ABC Si el TDF se está utilizando en el TAR de segunda línea (después de que se haya utilizado d4T + AZT en el TAR de primera línea), cámbiese por ABC o ddI
	Disminución de la densidad mineral ósea	Antecedentes de osteomalacia y fracturas patológicas Factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea	
	Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis	Exposición prolongada a análogos de los nucleósidos Obesidad	
	Exacerbación (brotes) de la hepatitis B	Suspensión del TDF por toxicidad	Utilícese un fármaco alternativo para tratar la hepatitis (entecavir, por ejemplo)

7.4.3 Farmacovigilancia del TDF

La nefrotoxicidad del TDF se caracteriza por disfunción tubular proximal, que se puede asociar a lesiones renales agudas o nefropatías crónicas (130).

De acuerdo con una revisión sistemática (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes), no hay estudios que hayan comparado adecuadamente las estrategias de farmacovigilancia en pacientes tratados con TDF, tales como la monitorización sistemática, la atención sin monitorización o la monitorización incidental si la clínica plantea su necesidad. En un ensayo clínico (DART) en el que se comparó la monitorización clínica con la monitorización mediante pruebas de laboratorio se observó que los pacientes tratados con TDF tienen mayor riesgo de reducción de la FGe, pero no mayor riesgo de insuficiencia renal a lo largo de una mediana de 5 años de seguimiento (evidencias de calidad baja). En algunos estudios observacionales de cohortes se ha observado que el uso del TDF se asocia a un aumento del riesgo de nefropatía crónica. No obstante, el tiempo de exposición al TDF en todos estos estudios se ha considerado demasiado breve para mostrar un aumento a largo plazo del riesgo de insuficiencia renal, fracturas o alteraciones de la distribución de la grasa.

Queda por evaluar cuál es el mejor parámetro para monitorizar la nefrotoxicidad relacionada con el TDF; mientras tanto, la determinación de la creatinina no es obligatoria para iniciar el tratamiento con TDF. No obstante es aconsejable en pacientes de alto riesgo (los de edad más avanzada, con nefropatías subyacentes, diabetes de larga duración o hipertensión no controlada tratados simultáneamente con IP potenciados o fármacos nefrotóxicos) para detectar y limitar una mayor progresión de la disfunción renal. También se ha observado una alta frecuencia de glucosuria en pacientes sin diabetes biopsiados por nefrotoxicidad del TDF con elevación de la creatinina sérica, en comparación con los pacientes tratados con TDF que presentan una filtración glomerular normal, lo cual indica que la determinación de la glucosuria con tiras reactivas puede ser una prueba costoefectiva de detección de lesiones renales graves inducidas por el TDF (215).

En niños se han observado reducciones de la densidad mineral ósea relacionadas con el TDF, aunque no está claro cuál podría ser el impacto de esas reducciones en el crecimiento y el riesgo de fracturas en el futuro. Además, aun no se ha hallado un método exacto y viable de medición de la densidad mineral ósea, y sigue habiendo dudas importantes sobre la mejor forma de monitorizar la toxicidad ósea del TDF en niños. La absorciometría de rayos X de energía dual no resulta posible en la mayoría de los entornos, pero se recomienda una monitorización cuidadosa del crecimiento mientras el niño este recibiendo tratamiento con TDF (169).

Consideraciones clínicas

- La monitorización de laboratorio no es obligatoria para iniciar el tratamiento con TDF.
- La medición sistemática de la tensión arterial puede ser útil para evaluar la hipertensión.
- Se pueden utilizar tiras reactivas para detectar la glucosuria o la nefrotoxicidad grave por TDF en pacientes sin diabetes que estén tomando regímenes que contengan TDF.
- Si es posible determinar la creatinina de forma sistemática, se utilizará la FGe^a en condiciones basales antes de instaurar regímenes con TDF.
- No se deben instaurar tratamientos con TDF cuando la FGe sea < 50 ml/min, ni en caso de diabetes de larga duración, hipertensión no controlada o insuficiencia renal.
- Se debe seguir el crecimiento de los niños tratados con TDF.

^a Las estimaciones se harán con las fórmulas de Cockcroft-Gault (CG) o de Modificación de la Dieta en las Nefropatías (MDRD). Existen calculadoras en línea en <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>.

Fórmula CG: $FGe = (140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times 0,85$ (para las mujeres) / (72 x creatinina en mg%).

Fórmula MDRD: $FGe = 175 \times \text{creatinina sérica} - 1,154 \times \text{edad} - 0,203 \times 1,212$ (para los pacientes de raza negra) x 0,742 (para las mujeres).

Principales lagunas de la investigación

Son necesarios más datos sobre la mejor forma de monitorizar la función renal en pacientes tratados con regímenes que contengan TDF (monitorización sistemática o selectiva en grupos de alto riesgo, administrando fármacos alternativos a los pacientes de alto riesgo). Además, hacen falta más datos para conocer la frecuencia y la importancia clínica de las reducciones de la densidad mineral ósea en niños. Hay que encontrar métodos más exactos y más asequibles para monitorizar la toxicidad ósea en este grupo de población.

7.4.4 Farmacovigilancia de otros ARV

AZT

La AZT se asocia a un riesgo de toxicidad hematológica, y se recomienda determinar la hemoglobina antes de iniciar el TAR, sobre todo en adultos y niños con bajo peso al nacer, cifras de células CD4 bajas y enfermedad avanzada por VIH. En pacientes infectados por VIH con anemia grave en condiciones basales (hemoglobina < 7,0 g/dl) debe evitarse la AZT como tratamiento de primera línea.

NVP

La determinación de las enzimas hepáticas tiene muy bajo valor predictivo en los regímenes que contienen NVP. No obstante, se recomienda su realización siempre que sea viable, sobre todo en mujeres infectadas por VIH con > 250 células CD5/mm³ y en pacientes coinfectados por VIH y VHB o VHC. En la sección 7.2.1 se ofrece más información sobre la seguridad de la NVP en pacientes con cifras elevadas de células CD4.

EFV

Los principales efectos tóxicos del EFV afectan al sistema nervioso central y habitualmente se resuelven al cabo de algunas semanas. Sin embargo, en algunos casos pueden persistir durante meses o no resolverse en absoluto. Pese a la preocupación por un posible riesgo de efectos teratogénos asociados al uso del EFV durante el embarazo, en un metanálisis reciente no se observó un aumento global de la incidencia de defectos congénitos con la exposición al EFV durante el primer trimestre, en comparación con otros ARV (122). En la sección 7.3.2 se aporta más información sobre la seguridad del EFV en las embarazadas.

7.4.5 Sustituciones de fármacos debido a los efectos tóxicos de los ARV

Pueden ser necesarios cambios de régimen o de un único fármaco debido a su toxicidad o para evitar interacciones farmacológicas. En las secciones 7.4.3 y 7.4.4 se ofrece orientación sobre la monitorización de algunos tipos específicos de efectos tóxicos de los ARV.

Consideraciones clínicas

- El retraso de las sustituciones o cambios cuando los fármacos producen efectos adversos graves puede causar daños y afectar la observancia, además de generar resistencia y fracaso del tratamiento.
- Cuando es necesario suspender un fármaco, como ocurre en caso de efectos adversos graves o potencialmente mortales, es importante tener en cuenta las diversas semividas de los ARV. Por ejemplo, cuando hay que suspender un INNRT se debe seguir un procedimiento escalonado, prolongando el uso de los INRT básicos durante 2 o 3 semanas. Otra alternativa consiste en sustituir temporalmente el INNRT por un IP potenciado.

7.4.6 Principales interacciones farmacológicas de los ARV

Los profesionales deben conocer todos los fármacos que estén tomando los pacientes infectados por VIH cuando se inicie el TAR, así como todos los nuevos fármacos que se añadan a lo largo del tratamiento de mantenimiento. Son varias las principales interacciones farmacológicas (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes).

En las directrices de la OMS para el tratamiento de la TB se examinan las consideraciones fundamentales para tratar la coinfección por el bacilo de la TB y el VIH (216). Una combinación fundamental de fármacos que está contraindicada es la de rifampicina con IP. Cuando las personas con TB y VIH están recibiendo un IP potenciado puede ser necesario sustituir la rifampicina por rifabutina. Si no se dispone de rifabutina, se pueden utilizar el LPV/r o el SQV/r mientras dure el tratamiento de la TB, siempre que se aumente la dosis potenciadora de RTV o se duplique la dosis habitual de LPV/r (véase la sección 7.6.1). En los niños también se puede utilizar un régimen con tres INRT (AZT + 3TC + ABC, por ejemplo).

La ribavirina y el interferón alfa-2a pegilado se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la infección por VHC. La administración de estos fármacos con la AZT se ha asociado a un aumento del riesgo de anemia y de descompensación hepática. En pacientes coinfectados por VHC y VIH tratados con AZT puede ser necesario el cambio a TDF.

El itraconazol y el ketoconazol se utilizan a menudo para tratar las infecciones fúngicas. Algunos estudios han demostrado que la NVP puede reducir las concentraciones de estos antifúngicos hasta niveles subterapéuticos. Se pueden utilizar antifúngicos alternativos (como el fluconazol) para asegurar un tratamiento adecuado de las infecciones fúngicas en pacientes infectados por VIH.

Para el paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum*, la OMS recomienda los tratamientos combinados basados en la artemisinina (217). Uno de ellos consiste en la combinación de artesunato y amodiaquina. El EFV incrementa la concentración de amodiaquina y se ha asociado a elevaciones importantes de las transaminasas hepáticas. En pacientes infectados por VIH se pueden utilizar otros tratamientos combinados basados en la artemisinina (por ejemplo, artemetero más lumefantrina, artesunato más mefloquina o artesunato más sulfadoxina-pirimetamina) para evitar la toxicidad grave.

La OMS recomienda la metadona y la buprenorfina para tratar la dependencia de los opioides (218). La administración de EFV reduce las concentraciones de metadona, y esto puede producir síntomas de abstinencia, con el consiguiente aumento del riesgo de recurrencia del consumo de opioides. Los pacientes tratados con metadona y EFV deben ser monitorizados cuidadosamente, y los que presenten síntomas de abstinencia de opioides pueden necesitar ajustes de sus dosis de metadona.

Los ARV pueden aumentar o disminuir la disponibilidad de las hormonas esteroideas de los anticonceptivos hormonales (219). Hay un número reducido de datos que señalan posibles interacciones farmacológicas entre muchos ARV (especialmente algunos INNRT y los IP potenciados con RTV) y los anticonceptivos hormonales a base de estrógenos. Estas interacciones pueden alterar la seguridad y la eficacia tanto de los anticonceptivos hormonales como de los ARV. Si una mujer que está recibiendo TAR decide empezar a tomar o seguir tomando anticonceptivos hormonales, se recomienda que utilice sistemáticamente preservativos y otros métodos anticonceptivos tanto para prevenir la transmisión del VIH como para compensar cualquier posible reducción de la eficacia de la anticoncepción hormonal.

El tratamiento con IP potenciados e INNRT junto con algunos antihistamínicos (por ejemplo, astemizol y terfenadina) se ha asociado a reacciones graves y potencialmente mortales, como las arritmias cardíacas. Entre los antihistamínicos alternativos se encuentran la loratidina y la cetirizina.

La OMS recomienda el uso de estatinas en personas con un riesgo cardiovascular superior al 30% a los 10 años (220). Los IP potenciados pueden aumentar las concentraciones de lovastatina y simvastatina, y por consiguiente el riesgo de eventos adversos graves, tales como la miopatía (incluso con rabdomiolisis). En pacientes infectados por VIH se deben utilizar fármacos alternativos para tratar la dislipidemia, con el fin de evitar la toxicidad grave.¹

Cuadro 7.16 Principales interacciones farmacológicas de los ARV y medidas propuestas^a

ARV	Interacciones principales	Medidas propuestas
AZT	Ribavirina y peg-interferón alfa-2a	Primera línea: sustituir la AZT por TDF Segunda línea: sustituir la AZT por d4T
IP potenciados (ATV/r, LPV/r)	Rifampicina	Sustituir la rifampicina por rifabutina Ajustar la dosis de IP o sustituirlo por tres INNRT (en niños)
	Lovastatina y simvastatina	Utilizar antilipídicos alternativos (pravastatina, por ejemplo)
	Anticoncepción hormonal a base de estrógenos	Utilizar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales
	Metadona y buprenorfina	Ajustar las dosis de metadona y buprenorfina según proceda
	Astemizol y terfenadina	Utilizar antihistamínicos alternativos
	TDF	Controlar la función renal
EFV	Amodiaquina	Utilizar antipalúdicos alternativos
	Metadona	Ajustar la dosis de metadona según proceda
	Anticoncepción hormonal a base de estrógenos	Utilizar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales
	Astemizol y terfenadina	Utilizar antihistamínicos alternativos
NVP	Rifampicina	Sustituir la NVP por EFV
	Itraconazol y ketoconazol	Utilizar antifúngicos alternativos (fluconazol, por ejemplo)

^a Este cuadro se elaboró con las fichas de interacciones farmacológicas de la Universidad de Liverpool, recurso disponible en línea en www.VIH-druginteractions.org. En el anexo web figura (www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) un cuadro más completo de las interacciones farmacológicas de los ARV.

Recuadro 7.2 Farmacovigilancia de los ARV

Para refundir y actualizar las orientaciones técnicas, la OMS ha encargado revisiones sistemáticas sobre tipos específicos de efectos tóxicos asociados a ARV fundamentales y sobre estrategias de monitorización con pruebas de laboratorio (140,169). Dichas revisiones destacaron las deficiencias que todavía quedan con respecto al potencial aumento del riesgo de toxicidad asociado al uso prolongado de ARV, al uso de estos fármacos en embarazadas y mujeres lactantes, en niños y adolescentes y en grupos de población con factores de riesgo, y también con respecto al papel de las pruebas de laboratorio en la farmacovigilancia.

Las evidencias disponibles se limitan a estudios de corta duración o con muestras reducidas. Es esencial monitorizar el uso de los ARV en países con escasos recursos donde los efectos tóxicos pueden presentar características diferentes relacionadas con factores ambientales o conductuales, la prevalencia de otras afecciones o el uso simultáneo de otros fármacos. La puesta en práctica de la farmacovigilancia brindará oportunidades para obtener evidencias sobre tipos específicos de efectos tóxicos, aumentar la confianza en el uso de los fármacos, identificar grupos de población con factores de riesgo y planificar estrategias preventivas.

El Grupo de elaboración de las directrices alentó a la OMS a que refuerce las actividades de farmacovigilancia para ampliar las evidencias en aspectos clave, tales como el posible aumento del riesgo de toxicidad asociado al uso prolongado de los ARV, la toxicidad renal y ósea del TDF en adultos y niños, la seguridad de los regímenes con EFV y TDF en embarazadas y mujeres lactantes o el uso del TDF en niños, adolescentes y grupos de población con factores de riesgo asociados. El desarrollo de marcadores de laboratorio para monitorizar la función renal en pacientes tratados con TDF es otro tema de investigación importante.

Ya se han iniciado varias actividades de farmacovigilancia con el respaldo de la OMS, utilizando para ello estrategias estandarizadas, como los sitios centinela en entornos con escasos recursos. En Côte d'Ivoire se están llevando a cabo actividades sistemáticas y selectivas de farmacovigilancia de la toxicidad renal del TDF en regímenes de primera y segunda línea, y se están evaluando las necesidades de la farmacovigilancia mediante pruebas de laboratorio en tres sitios centinela. En Viet Nam se está poniendo en práctica una estrategia similar para evaluar la toxicidad renal del TDF y la toxicidad neurológica del EFV en personas que utilizan los ARV para prevenir la infección por VIH, como las parejas serodiscordantes. En la República Popular Democrática Lao se está llevando a cabo una farmacovigilancia de la anemia asociada a la AZT y la hipersensibilidad asociada a la NVP mediante actividades selectivas y sistemáticas. En Malawi se implantará un programa de vigilancia del crecimiento del lactante mediante el seguimiento de las madres lactantes tratadas con TDF.

Cuando sea factible se recomienda la puesta en funcionamiento de un registro de embarazos que incluya un programa de vigilancia de los defectos congénitos para evaluar la seguridad de los ARV y de otros medicamentos durante el embarazo y los factores de riesgo de diferentes desenlaces adversos del embarazo, como los resultados sanitarios maternos, los partos prematuros, las muertes fetales, el bajo peso al nacer o los defectos congénitos. La OMS, el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del Sida, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. y los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. están prestando su apoyo al establecimiento de registros de ARV en el embarazo y de sistemas de vigilancia de defectos congénitos en sitios centinela de Malawi, Sudáfrica y Uganda para evaluar el uso a gran escala de regímenes que contienen EFV en embarazadas.

La farmacovigilancia de los ARV ayudará a conocer mejor el riesgo a largo plazo de toxicidad del TAR y a optimizar la gestión de los ARV para el tratamiento y la prevención del VIH en todas las poblaciones.

7.5 A qué régimen ARV cambiar (TAR de segunda línea)

La combinación de un IP potenciado + dos INRT es la combinación recomendada como estrategia preferida para el TAR de segunda línea en adultos, adolescentes y niños cuando en el TAR de primera línea se utilizaron regímenes con INNRT. En niños en los que se haya utilizado un régimen basado en IP como TAR de primera línea, se recomienda cambiar a INNRT o mantener el régimen con IP, dependiendo de la edad (cuadro 7.17).

Cuadro 7.17 Resumen de los regímenes ARV de segunda línea preferidos para adultos, adolescentes, embarazadas y niños

TAR de segunda línea			Regímenes preferidos	Regímenes alternativos
Adultos y adolescentes (≥ 10 años), incluidas las embarazadas y las mujeres lactantes			AZT + 3TC + LPV/r ^a AZT + 3TC + ATV/r ^a	TDF + 3TC (o FTC) + ATV/r TDF + 3TC (o FTC) + LPV/r
Niños	Si se utilizó un régimen de primera línea basado en INNRT		ABC + 3TC + LPV/r ^b	ABC + 3TC + LPV/r ^b TDF + 3TC (o FTC) + LPV/r ^b
	Si se utilizó un régimen de primera línea basado en IP	< 3 años	Ningún cambio con respecto al régimen de primera línea en uso ^c	AZT (o ABC) + 3TC + NVP
		3 a 10 años	AZT (o ABC) + 3TC + EFV	ABC (o TDF) + 3TC + NVP

^a Como IP alternativo se puede utilizar el DRV/r, y en situaciones especiales el SQV/r; ninguno de los dos está disponible en CDF termoestables, pero se está desarrollando una combinación de DRV + RTV con esas características.

^b En niños mayores de 6 años se puede utilizar el ATV/r como alternativa al LPV/r.

^c A no ser que el fracaso se deba a falta de observancia causada por el sabor desagradable del LPV/r.

7.5.1 TAR de segunda línea para adultos y adolescentes



Nuevas recomendaciones

NUEVO

- El TAR de segunda línea para adultos debe consistir en dos INRT + un IP potenciado con ritonavir.
 - Se recomienda la siguiente secuencia de INRT como opciones de segunda línea:
 - Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en TDF + 3TC (o FTC), se utilizará AZT + 3TC como los INRT básicos de los regímenes de segunda línea.
 - Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en AZT o d4T + 3TC, se utilizará TDF + 3TC (o FTC) como los INRT básicos de los regímenes de segunda línea.
 - Como método preferido se recomienda el uso de los INRT básicos en CDF (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Los IP potenciados preferidos para el TAR de segunda línea son el ATV/r y el LPV/r en CDF termoestables (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).

Cuadro 7.18 Resumen de los regímenes ARV de segunda línea preferidos para adultos y adolescentes

Población destinataria	Régimen de segunda línea preferido ^a	
Adultos y adolescentes (≥ 10 años)	Si en el TAR de primera línea se utilizó d4T o AZT	TDF + 3TC (o FTC) + ATV/r o LPV/r
	Si en el TAR de primera línea se utilizó TDF	AZT + 3TC + ATV/r o LPV/r
Embarazadas	Mismos regímenes recomendados para adultos y adolescentes	
VIH y TB	Si se dispone de rifabutina	Regímenes convencionales con IP recomendados para adultos y adolescentes
	Si no se dispone de rifabutina	Mismos INRT básicos recomendados para adultos y adolescentes, más dosis doble de LPV/r (es decir, LPV/r 800 mg/200 mg dos veces al día) o dosis convencional de LPV con dosis ajustada de RTV (es decir, LPV/r 400 mg/400 mg dos veces al día)
Coinfección por VIH y VHB	AZT + TDF + 3TC (o FTC) + (ATV/r o LPV/r)	

^a El ABC y la ddl se pueden utilizar como INRT de apoyo, pero añaden complejidad y costos en ausencia de ventajas clínicas. Como IP alternativo se puede utilizar el DRV/r, y en situaciones especiales el SQV/r; ninguno de los dos está disponible en CDF termoestables, pero se está desarrollando una combinación de DRV + RTV con esas características.

Antecedentes

En las directrices OMS de 2010 sobre el TAR se recomendaba que los regímenes de segunda línea para adultos incluyeran un IP potenciado más dos INRT (determinados por el fármaco utilizado en el tratamiento de primera línea). Esas directrices daban gran valor a la utilización de regímenes de segunda línea más sencillos, a ser posible en CDF con formulaciones termoestables administradas una sola vez al día.

Las recomendaciones de 2013 no han cambiado con respecto a las de 2010, excepto en lo que se refiere a la recomendación para los pacientes con VIH y TB.

Fundamentos y evidencias justificativas

IP opcionales para el TAR de segunda línea

Dado que el TAR de primera línea debe basarse preferentemente en un INNRT, para el tratamiento de segunda línea se recomiendan regímenes basados en IP. Los preferidos son el ATV/r y el LPV/r. Otra alternativa es el DRV/r, pero todavía no está disponible en CDF, aunque hay una en fase de desarrollo. Los otros IP (FPV/r, IDV/r y SQV/r) no están disponibles en CDF termoestables o requieren la toma de muchas pastillas y tienen efectos colaterales más frecuentes.

El Grupo de elaboración de las directrices destacó la importancia de la simplificación del TAR de segunda línea reduciendo el número de pastillas y limitando el número de regímenes de segunda línea a aquellos que se pueden utilizar en los diferentes grupos de población (adultos, adolescentes, niños, embarazadas y pacientes con VIH y TB, VIH y VHB o VIH y VHC). También se consideró fundamental la utilización de CDF termoestables menos tóxicas, más prácticas y más eficaces.

En una revisión sistemática (anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) de los datos de seis ensayos clínicos en los que se compararon fármacos utilizados en el TAR de segunda línea (ATV/r, LPV/r y DRV/r) se concluyó que no había evidencias que respaldaran el cambio de la recomendación hecha en las directrices de 2010 (221–226). Esos estudios aportaron evidencias de calidad baja o muy baja (rebajadas en

NUEVO



la evaluación GRADE principalmente por su imprecisión y carácter indirecto) para utilizar como IP potenciados preferidos el ATV/r o el DRV/r (una vez al día) en vez del LPV/r (dos veces al día), o viceversa. El ATV/r se consideró similar al LPV/r en un ensayo clínico en pacientes que ya habían recibido TAR (221). En un ensayo clínico en pacientes que nunca habían recibido TAR, el ATV/r proporcionó mejor respuesta virológica y mejor permanencia asistencial, en comparación con el LPV/r (224). En dos estudios, los pacientes tratados con regímenes que contenían DRV/r también presentaron mejor respuesta virológica y mejor permanencia asistencial que los tratados con LPV/r, tanto entre los ya tratados con TAR como en los que nunca habían estado expuestos al TAR (222,226). El DRV/r se ha utilizado en el tratamiento de segunda línea en entornos con ingresos elevados. Sin embargo hay dos factores fundamentales que impiden que el DRV/r sea la opción preferida en estas directrices: el alto costo y el hecho de que no esté disponible en CDF termoestables. Son necesarias más investigaciones sobre las estrategias de secuenciación de los IP en los tratamientos de segunda y tercera línea. Los diferentes perfiles de toxicidad del ATV/r y el LPV/r, la contraindicación del ATV/r con rifampicina y el hecho de que no esté aprobado por la OMS para menores de 6 años son otros argumentos para mantener a ambos IP como opciones equivalentes (cuadro 7.19). El Grupo de elaboración de las directrices recomendó mantener el DRV/r como fármaco de tercera línea preferido. No obstante, se puede considerar su utilización como alternativa al LPV/r o al ATV/r en el tratamiento de segunda línea, especialmente cuando existan CDF a precios competitivos.

INRT básicos

El Grupo de elaboración de las directrices mantuvo el razonamiento adoptado en 2010, recomendando una secuenciación de los fármacos acorde con los principios de optimización del TAR (en particular, su disponibilidad en CDF y su tolerabilidad) y el riesgo de mutaciones de resistencia, y dependiente de los INRT utilizados en el régimen de primera línea. En caso de haberse utilizado un INRT análogo de la timidina (AZT o d4T) en el régimen de primera línea fracasado, se utilizará el TDF en el régimen de segunda línea. En caso de haberse utilizado un INRT análogo de otro nucleósido distinto de la timidina en el TAR de primera línea (es decir, TDF), se utilizará AZT en el TAR de segunda línea. Otros INRT como el ABC y la ddl son aceptables como posibles opciones de reserva en situaciones especiales, pero no se recomiendan como alternativas preferidas, dado que no aportan ventajas específicas, pero aumentan la complejidad y el costo.

En pacientes coinfectados por VIH y VHB cuyo régimen de primera línea haya contenido TDF + 3TC (o FTC), se debe continuar con estos INRT en el régimen de segunda línea por su actividad anti-VHB y para reducir el riesgo de agudizaciones hepáticas, independientemente del régimen de segunda línea que se seleccione, que deberá consistir en AZT + TDF + 3TC (o FTC) + un IP potenciado.

En pacientes con TB activa tratados con rifampicina están contraindicados todos los IP potenciados a las dosis habituales, dadas sus interacciones, que reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de IP (227–230). En esta situación, se pueden utilizar el LPV/r o el SQV/r, pero con una dosis de RTV ajustada al alza (LPV/r 400 mg/400 mg dos veces al día o SQV/r 400 mg/400 mg dos veces al día) o con el doble de la dosis diaria de LPV/r (LPV/r 800 mg/200 mg dos veces al día), aunque esto se asocia a una elevada toxicidad y requiere una estrecha vigilancia clínica y de laboratorio. La recomendación del uso de LPV/r 800 mg/200 mg dos veces al día se basa en evidencias consideradas de calidad baja, y se asocia a un nivel de toxicidad similar al del LPV/r 400 mg/400 mg dos veces al día (230,231). No obstante, esta opción puede ser menos compleja y más viable, dada la amplia disponibilidad del LPV/r en una formulación única, al contrario de lo que ocurre con el RTV. Por otra parte, si se utiliza rifabutina en vez de rifampicina, se puede administrar simultáneamente cualquier IP potenciado a sus dosis habituales (cuadro 7.19).

Consideraciones clínicas

En la secuenciación del TAR de primera y de segunda línea se puede fomentar la simplificación clínica y programática. Si fracasan regímenes basados en la AZT o la d4T, se debe adoptar un régimen de segunda línea con una sola toma diaria de IP potenciados e INRT (por ejemplo, TDF + 3TC (o FTC) + ATV/r). Si fracasa un régimen basado en el TDF, se debe adoptar un régimen con dos tomas diarias de IP potenciados e INRT (por ejemplo, AZT + 3TC + LPV/r).

Principales lagunas de la investigación

Se están realizando varios estudios comparativos de diversos ARV y clases de ARV (232–236), los cuales proporcionarán más datos sobre los regímenes de segunda línea apropiados, entre ellos los regímenes ahorradores de INRT y con limitación de INRT (sus resultados se esperan para después de 2014). Son necesarias más investigaciones sobre el papel del DRV en los regímenes de segunda y tercera línea (posología óptima en adultos y niños, administración una o dos veces al día, CDF con otros fármacos potenciadores y con inhibidores de la integrasa, y estrategias de secuenciación). Se están realizando varios ensayos clínicos en los que se examina la inducción y el mantenimiento, utilizando la monoterapia con IP/r en el mantenimiento. También habría que explorar el potencial de la inclusión de la rifabutina en las CDF para el tratamiento de la TB.

Cuadro 7.19 Análisis comparativo: ATV/r frente a LPV/r frente a DRV/r

Parámetros principales	ATV/r	LPV/r	DRV/r
Coherencia con los regímenes pediátricos	No ^a	Sí	No ^b
Número de pastillas diarias (dosis convencional en CDF)	1	4	2 a 4
Comodidad (una o dos tomas al día)	Una al día	Dos al día	Una o dos al día
Seguridad en el embarazo	Sí	Sí	Sí
Intolerancia gastrointestinal (diarrea)	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente
Disponibilidad de formulaciones conjuntas (en CDF termoestables)	Sí	Sí	No ^d
Uso con un régimen antituberculoso que contenga rifampicina	No	Sí ^c	No
Hiperbilirrubinemia	+	–	–
Dislipidemia	±	+	±
Potencial para futuras reducciones del costo	Bajo	Bajo	Alto
Accesibilidad en los países (registro)	Baja	Alta	Baja
Disponibilidad de formulaciones genéricas	Sí	Sí	No

^a Aprobado solo para niños > 6 años.

^b Aprobado solo para niños > 3 años.

^c Solo si se utilizan dosis más altas.

^d Se está desarrollando una CDF termoestable.

7.5.2 TAR de segunda línea para niños (incluidos los adolescentes)



Nuevas recomendaciones

NUEVO

- Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en INNRT, se recomienda un IP potenciado más dos INRT como régimen de segunda línea; el IP potenciado preferido es el LPV/r (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en LPV/r, los menores de 3 años deben continuar con su régimen de primera línea, pero se deben adoptar medidas para mejorar la observancia (*recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja*).
- Tras el fracaso de un régimen de primera línea basado en LPV/r, los niños mayores de 3 años deben cambiar a un régimen de segunda línea que contenga un INNRT más dos INRT; el INNRT preferido es el EFV (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).
- Tras el fracaso de un régimen de primera línea consistente en ABC o TDF + 3TC (o FTC), los INRT básicos preferidos para el TAR de segunda línea son AZT + 3TC (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Tras el fracaso de un régimen de primera línea que contenga AZT o d4T + 3TC (o FTC), los INRT básicos preferidos para el TAR de segunda línea son ABC o TDF + 3TC (o FTC) (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

Cuadro 7.20 Resumen de los regímenes ARV de primera y segunda línea para niños (incluidos los adolescentes)

	Niños (incluidos los adolescentes)	Régimen ARV de primera línea	Régimen ARV de segunda línea
Régimen de primera línea basado en el LPV/r	Menores de 3 años	ABC + 3TC + LPV/r	Ningún cambio ^a
		AZT + 3TC + LPV/r	
	Mayores de 3 años	ABC + 3TC + LPV/r	AZT + 3TC + EFV
		AZT + 3TC + LPV/r	ABC o TDF ^b + 3TC + EFV
Régimen de primera línea basado en INNRT	Todas las edades	ABC + 3TC + EFV (o NVP)	AZT + 3TC + LPV/r ^c
		TDF ^b + 3TC (o FTC) + EFV (o NVP)	
		AZT + 3TC + EFV (o NVP)	ABC o TDF + 3TC ^c (o FTC) + LPV/r ^c

^a No se recomiendan cambios, a no ser en presencia de progresión de enfermedad clínica avanzada o de inobservancia debida específicamente al sabor desagradable del LPV/r. En tal caso se debe pensar en cambiar a un régimen de segunda línea basado en la NVP. Basándose en la aprobación reciente del uso del EFV en menores de 3 años, se puede pensar en un régimen alternativo basado en el EFV. No obstante, son necesarios más datos para determinar el uso óptimo del EFV en este grupo de población.

^b El TDF solo se puede administrar a niños > 2 años.

^c El ATV/r se puede utilizar como alternativa al LPV/r en niños > 6 años.

Antecedentes

Dada la falta de experiencia existente en entornos con escasos recursos y las pocas formulaciones disponibles, resulta particularmente difícil recomendar regímenes de segunda línea potentes y efectivos para los lactantes y los niños. Esto resalta lo importante que es elegir regímenes de primera línea potentes y efectivos y garantizar su durabilidad y efectividad optimizando la observancia.

En las directrices OMS de 2010 se recomendaba un régimen basado en un IP potenciado con RTV y combinado con dos INRT como tratamiento de segunda línea para niños en los que hubiera fracasado un régimen con dos INRT más un INNRT (105). Para los lactantes y los niños pequeños expuestos a un INNRT en el contexto de la PTMI y que hubieran recibido un TAR de primera línea basado en IP, la recomendación para la segunda línea era utilizar dos nuevos INRT y un INNRT, dado que esta era la única clase nueva de fármacos disponible.

Las recomendaciones actuales están mejor fundamentadas por datos procedentes de ensayos clínicos pediátricos (156,158,237) y datos observacionales (157). El Grupo de elaboración de las directrices tuvo en cuenta consideraciones de carácter operacional y programático, como la disponibilidad de formulaciones termoestables y de CDF para niños.

Fundamentos y evidencias justificativas

Después de examinar los datos referidos a adultos y niños y de tener en cuenta factores como la disponibilidad de una CDF termoestable, la posología diaria óptima, la armonización del régimen con el de los adultos, el alto costo y la disponibilidad de las alternativas, se han mantenido las principales recomendaciones establecidas en las directrices de 2010.

Para los niños en los que haya fracasado un régimen de primera línea basado en el LPV/r, los INNRT siguen siendo la única nueva clase de fármacos que se puede introducir. Los datos de estudios aleatorizados obtenidos en niños mayores (158) aportan evidencias indirectas a favor de la seguridad del uso de un régimen de segunda línea basado en INNRT, pero sigue habiendo dudas sobre este tratamiento en lactantes y niños pequeños. Teniendo en cuenta el rendimiento subóptimo de los regímenes basados en la NVP (y los escasos datos sobre el uso del EFV) en menores de 3 años (153,154) y la potencial reaparición rápida de VIH resistentes a los INNRT, es de prever que los regímenes de segunda línea basados en INNRT tengan una escasa durabilidad en este grupo etario (238).

Pruebas cada vez más numerosas indican que en los niños pequeños en los que hayan fracasado regímenes basados en el LPV/r es rara la selección de mutaciones IP importantes y que la acumulación de mutaciones inducidas por los análogos de la timidina es muy limitada (156,237,239,240). En este contexto y en ausencia de alternativas de segunda línea sólidas, como los regímenes con DRV/r, el Grupo de elaboración de las directrices ha recomendado que los menores de 3 años se mantengan con LPV/r hasta los 3 años, pese al fracaso del tratamiento. No obstante, se puede pensar en un cambio más rápido en situaciones en las que el fracaso se deba a una mala observancia debida al sabor desagradable del LPV/r o en casos de enfermedad avanzada por VIH. En esos casos, los menores de 3 años deben pasar a recibir un régimen basado en la NVP, con un estrecho seguimiento para garantizar una observancia adecuada.

Para los niños que hayan tenido un TAR de primera línea con un régimen basado en INNRT, los regímenes de segunda línea recomendados siguen siendo los basados en IP. La opción preferida es el LPV/r, pero también se podrían considerar el ATV/r y el DRV/r si se llegara a disponer de formulaciones más apropiadas.

Pese a su perfil de toxicidad y a su papel limitado en los pacientes con VIH y TB, el ATV/r representa una alternativa prometedora al LPV/r en niños de más de 6 años. El ATV/r tiene algunas ventajas sobre el LPV/r, como su menor costo y la posibilidad de administrarlo una sola vez al día. El DRV/r es el IP de elección tras el fracaso del tratamiento con LPV/r o ATV/r y debería ser valioso como fármaco de tercera línea o como tratamiento de segunda línea en niños pequeños en los que el TAR de primera línea con LPV/r haya fracasado. Sin embargo, el uso del ATV/r solo está aprobado en la actualidad para niños mayores de 6 años, y el DRV/r solo para niños mayores de 3 años.



Ni el ATV/r ni el DRV/r están disponibles en CDF coformuladas para niños. El Grupo de trabajo sobre ARV de uso pediátrico ha identificado las dosis apropiadas de ambos medicamentos utilizando para ello las bandas de peso actuales de la OMS y reduciendo los actuales comprimidos de CDF para adultos. Es urgente la realización de estudios de validación para desarrollar formulaciones pediátricas adecuadas.

Los IP no potenciados, tales como el fosamprenavir (FPV), el DRV y el ATV, y otros IP, tales como el IDV/r, SQV/r, FPV/r y TPV/r), se asocian a una menor supresión virológica, mayor cantidad de pastillas y/o una mayor frecuencia de efectos colaterales, por lo que se desaconseja su uso (241).

Además de tener que guardarse en frío, el RTV líquido tiene un sabor desagradable y una intolerancia gastrointestinal importante, y es mal tolerado por los lactantes y niños. Los comprimidos de la CDF termoestable de 100 mg de LPV/r son mejor tolerados, pero no se pueden cortar ni triturar, y muchos niños tienen dificultades para tragar el comprimido entero. Se espera que un ensayo aleatorizado en curso (242) pronto proporcione datos sobre la posibilidad de administrar el LPV/r una sola vez al día. Las nuevas formulaciones pediátricas termoestables en gránulos espolvoreables parecen ser una alternativa adecuada y estarán disponibles en un futuro cercano (243).

La secuenciación de los INRT se determinó en función de los principios de optimización de los ARV y de la necesidad de maximizar la actividad antiviral pese a la selección de mutaciones de resistencia. Si en el régimen de primera línea fracasado se utilizó un INRT análogo de la timidina (AZT o d4T), en el régimen de segunda línea se debería utilizar ABC o TDF. Si en el régimen de primera línea fracasado se utilizó un INRT análogo de nucleósidos distintos de la timidina (ABC o TDF), en el régimen de segunda línea se debería utilizar AZT. No está claro el valor añadido de la ddl en los regímenes de segunda línea; la opción preferida consiste en mantener la 3TC pese a la probable presencia de resistencia a ella. Los VIH con resistencia a la 3TC por la mutación M184V pueden tener una replicación reducida y, según datos obtenidos in vitro (165,244), también podrían inducir un cierto grado de resensibilización a la AZT o al TDF.

Principales lagunas de la investigación

Son necesarios más datos para fundamentar la elección de los regímenes de segunda línea para niños pequeños en los que haya fracasado un régimen de primera línea basado en el LPV/r. Los estudios de validación de las posologías simplificadas de ATV/r y DRV/r en CDF son esenciales para garantizar la disponibilidad de alternativas efectivas en el futuro. También habría que investigar estrategias de segunda línea innovadoras, tales como IP + inhibidores de la integrasa o la inducción y mantenimiento con monoterapia con IP/r en niños.

7.6 TAR de tercera línea



Nuevas recomendaciones

NUEVO

- Los programas nacionales deben formular políticas sobre el TAR de tercera línea (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).
- Los regímenes de tercera línea deben incluir nuevos fármacos con un riesgo mínimo de resistencia cruzada con los regímenes utilizados con anterioridad, tales como los inhibidores de la integrasa o los INNRT e IP de segunda generación (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).
- Los pacientes cuyo régimen de segunda línea haya fracasado y no tengan opción a nuevos ARV deben continuar con un régimen tolerado (*recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja*).

Antecedentes

En 2010 la OMS hizo recomendaciones sobre el TAR de tercera línea, aunque los datos para orientar las estrategias de tercera línea eran escasos. Aunque había pocos estudios de los fármacos más recientes, los datos de cohortes mostraron una alta mortalidad en personas en las que ha fracasado el TAR de segunda línea (245).

Fundamentos y evidencias justificativas

El Grupo de elaboración de las directrices mantuvo las recomendaciones establecidas en las directrices OMS de 2010, teniendo muy en cuenta el equilibrio entre la necesidad de formular políticas para el TAR de tercera línea y la necesidad de ampliar el acceso al TAR de primera y segunda línea. Asimismo, reconoció que muchos países tienen dificultades económicas que limitan la adopción de los regímenes de tercera línea.

Hay datos de ensayos aleatorizados controlados sobre el DRV/r, la etravirina (ETV) y el raltegravir (RAL), pero la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en países con muchos recursos o de ingresos medios o altos. En su conjunto, esos datos respaldan la eficacia de estos fármacos en pacientes con gran exposición al TAR. En un análisis conjunto de subgrupos que ha sido publicado, el DRV/r combinado con un régimen de fondo optimizado (RFO) elegido mediante genotipificación y fenotipificación demostró ser superior al tratamiento del grupo de control (IP potenciado + RFO, en el que el IP potenciado fue elegido por el investigador) en pacientes con gran exposición al TAR (222). También se ha demostrado que, al cabo de 96 semanas de tratamiento, el DRV/r no es inferior al LPV/r en personas con gran exposición al TAR (223). En personas con escasas opciones terapéuticas, el RAL + RFO proporcionó mejor supresión virológica que el RFO aislado durante un mínimo de 96 semanas (246,247). Del mismo modo, la ETV + RFO proporcionó mejor supresión virológica y una mejor respuesta inmunológica que el RFO aislado durante un mínimo de 96 semanas (248). En pacientes con VIH multirresistente para los que quedan pocas opciones terapéuticas, la combinación de RAL, ETV y DRV/r fue bien tolerada y se asoció a tasas de supresión virológica similares a las previstas en personas no expuestas a tratamiento (249,250).

Los datos de los informes de farmacovigilancia muestran tasas de hipersensibilidad a la ETV superiores a las notificadas con anterioridad (251). El uso de la combinación de ETV + RAL no está aprobada en menores de 16 años. Hay pocos datos sobre el uso de estos nuevos fármacos en lactantes, en niños y en el embarazo, y muy pocos datos farmacocinéticos y sobre la seguridad.

NUEVO


Consideraciones especiales en niños



Hay que explorar estrategias para equilibrar los beneficios y los riesgos para los niños cuando fracasa el tratamiento de segunda línea. En los niños mayores y los adolescentes, que disponen de más opciones terapéuticas, puede ser posible la creación de regímenes de tercera línea con fármacos nuevos utilizados en el tratamiento de los adultos, como la ETV, el DRV o el RAL (véase más información sobre el uso pediátrico de estos fármacos en el anexo web www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). Los niños tratados con un régimen de segunda línea que esté fracasando y para los que no haya la opción de nuevos ARV deben seguir con el régimen tolerado. Aunque se detenga el TAR, sigue siendo necesario prevenir las infecciones oportunistas, paliar los síntomas y tratar el dolor.

Consideraciones clínicas

Los criterios para diagnosticar el fracaso del TAR de segunda línea son los mismos que los utilizados para diagnosticar el fracaso del TAR de primera línea. La demanda de regímenes de segunda y tercera línea aumentará a medida que mejore el acceso a la determinación de la carga viral y se siga expandiendo el TAR de primera línea. Aunque es deseable que se formule una política sobre el acceso al TAR de tercera línea, ello no debería comprometer el acceso a la instauración del TAR de primera línea. Los costos de los potenciales fármacos de tercera línea, como el DRV, la ETV y el RAL, no están bien establecidos en los entornos con escasos recursos, pero es de suponer que serán mayores que los de los regímenes de primera y segunda línea.

Principales lagunas de la investigación

Son muchas las áreas en las que se necesita más información para orientar el TAR de segunda y de tercera línea en entornos con escasos recursos, tales como la monitorización de resultados críticos en pacientes tratados con TAR de segunda línea, el estudio de la administración una sola vez al día de DRV/r y RAL como alternativa a los regímenes basados en INRT en el TAR de segunda línea, o el desarrollo de formulaciones termoestables de DRV/r. También se necesitan investigaciones en el ámbito de la farmacovigilancia; por ejemplo, estudios sobre la seguridad a largo plazo y las posibles interacciones con fármacos utilizados en el tratamiento de la TB, el paludismo o la hepatitis y los utilizados en el tratamiento de sustitución de opioides. La evolución de la epidemia en los países de ingresos bajos y medios crea la necesidad urgente de estudios piloto sobre la aplicación del TAR de tercera línea en entornos cuyos sistemas de salud tienen escasas capacidades y recursos.

ORIENTACIONES CLÍNICAS APLICABLES A LO LARGO
DE TODO EL PROCESO ASISTENCIAL:

CONDUCTA CLÍNICA ANTE LAS COINFECCIONES Y OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES FRECUENTES

08

8.1	Prevención, cribado y tratamiento de las coinfecciones frecuentes	156
8.1.1	Profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol	156
8.1.2	Tuberculosis	158
8.1.3	Criptococosis	165
8.1.4	Hepatitis B y C	166
8.1.5	Paludismo	167
8.1.6	Infecciones de transmisión sexual y cáncer de cuello uterino	168
8.1.7	Vacunas para las personas con VIH	169
8.2	Prevención y tratamiento de otras enfermedades concomitantes y atención crónica de las personas con VIH	170
8.2.1	Cribado y atención de las enfermedades no transmisibles	170
8.2.2	Salud mental	170
8.2.3	Consumo de drogas y trastornos conexos	171
8.2.4	Atención y apoyo nutricionales	172
8.2.5	Cuidados paliativos: tratamiento sintomático y cuidados terminales	173
8.2.6	Otras orientaciones generales sobre la atención	173

Objetivo de este capítulo

Ofrecer una sinopsis de algunas recomendaciones clínicas existentes y de recursos documentales conexos sobre prevención y tratamiento de las infecciones y otras enfermedades concomitantes frecuentes en el contexto de la totalidad del proceso asistencial del paciente con VIH y prestar especial atención a los entornos con escasos recursos y capacidades.

8. ORIENTACIONES CLÍNICAS APLICABLES A LO LARGO DE TODO EL PROCESO ASISTENCIAL: CONDUCTA CLÍNICA ANTE LAS COINFECCIONES Y OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES FRECUENTES

Introducción

Es frecuente que las personas con VIH padezcan otras infecciones, enfermedades y trastornos concomitantes de diversos tipos que repercuten en el tratamiento y la atención que reciben, y en particular en la elección de los ARV y el momento de administrarlos. El presente capítulo ofrece una breve panorámica general de las afecciones más frecuentes e importantes. En él se resumen algunas recomendaciones clave extraídas de directrices de la OMS y de materiales conexos, prestando especial atención al cribado, la profilaxis y el momento de administrar el TAR en dichas afecciones, y sin abordar la atención de estas en términos más generales. Se ofrecen las fuentes y los enlaces para acceder a las citadas directrices y a las evidencias y fundamentos que respaldan las diversas recomendaciones. La firmeza de las recomendaciones y la calidad de las evidencias se clasifican según el sistema GRADE (recomendaciones firmes o condicionales y evidencias de calidad alta, intermedia, baja o muy baja) o según otra categorización utilizada antes de 2008 (de A (muy recomendado) a C (optativo)) y con niveles de calidad de las evidencias comprendidos entre I y IV. En algunos casos solo se ofrecen las fuentes y los enlaces. Estas recomendaciones no se examinaron ni discutieron durante el proceso de elaboración de las directrices de 2013, pero se incluyen como parte de la unificación de las orientaciones relativas a la atención de las personas con VIH y a los ARV.

8.1 Prevención, cribado y tratamiento de las coinfecciones frecuentes

8.1.1 Profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol



Antecedentes

Es preciso incorporar la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (PTS) al conjunto de servicios relacionados con la infección por VIH. Las recomendaciones existentes abordan el inicio de la PTS en adultos, adolescentes, embarazadas y niños para la prevención de la neumonía por *Pneumocystis*, la toxoplasmosis y las infecciones bacterianas, los beneficios para la profilaxis del paludismo y la interrupción de la PTS.

Fuente de las recomendaciones

- *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 (www.who.int/hiv/pub/plhiv/ctx/en/) (1).

Estas recomendaciones se actualizarán en 2014.

Algunas recomendaciones clave ya existentes

Se muestran en el cuadro 8.1. En el anexo web (www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) se describe el método utilizado para calificar la calidad de las evidencias.

Cuadro 8.1 Criterios para iniciar, interrumpir y monitorizar la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol según las directrices de la OMS de 2006

Edad	Criterios para iniciarla	Criterios para interrumpirla ^a	Dosis de trimetoprim-sulfametoxazol	Enfoque de la monitorización
Lactantes expuestos al VIH	En todos, a partir de las 4-6 semanas de vida (A-III)	Hasta que desaparezca el riesgo de transmisión del VIH o se descarte la infección por VIH (A-I)	Véase el anexo 7	Clínica, cada 3 meses (A-III)
< 1 año	En todos ^b (A-II)	Hasta los 5 años de edad, con independencia del % de células CD4 o de los síntomas ^c (A-IV) o Nunca (A-IV)	Véase el anexo 7	
1-5 años	En estadios clínicos 2, 3 y 4 de la OMS, con independencia del % de células CD4 o En cualquier estadio clínico de la OMS, cuando la cifra de células CD4 < 25% (A-I) o En todos ^b (C-IV)	Nunca (A-IV)	Véase el anexo 7	Clínica, cada 3 meses (A-III)
≥ 5 años, incluidos los adultos	En cualquier estadio clínico de la OMS y con < 350 células CD4/mm ³ (A-III) ^d o En estadio 3 o 4 de la OMS, con independencia de las cifras de células CD4 (A-I) o En todos ^b (C-III)	Nunca (A-IV) o cuando la cifra de células CD4 ≥ 350/mm ³ después de 6 meses de TAR ^e (C-IV) o ≥ 200/mm ³ después de 6 meses de TAR ^e (B-I)	Véase el anexo 7: si < 30 kg, 960 mg diarios	Clínica, cada 3 meses (A-III)

^a Interrumpir también si el paciente presenta síndrome de Stevens-Johnson o hepatopatía, anemia o pancitopenia graves, o si es seronegativo para el VIH. Contraindicaciones de la PTS: alergia grave a las sulfamidas, hepatopatía o nefropatía graves y deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD).

^b En todos, con independencia del porcentaje de células CD4 o el estadio clínico, en los entornos de alta prevalencia del VIH, alta mortalidad de menores de un año por enfermedades infecciosas e infraestructuras sanitarias precarias.

^c Si se inició fundamentalmente para prevenir la neumonía por *Pneumocystis* o la toxoplasmosis.

^d Algunos países pueden optar por un umbral < 200 células CD4/mm³.

^e En entornos con alta prevalencia de infecciones bacterianas o paludismo.



8.1.2 Tuberculosis



Antecedentes

La TB es la más frecuente de las infecciones oportunistas que ponen en peligro la vida de las personas con VIH y una de las principales causas de muerte en esta población. Se debe dispensar TAR a todas las personas con VIH y TB activa. Los servicios de atención a personas con VIH deben poner en práctica la estrategia de la OMS llamada «de las tres íes»: intensificación de la detección de casos de TB, profilaxis con isoniazida y control de la infección en todas las consultas clínicas.

Fuente de las recomendaciones

- *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://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789243503004_spa.pdf) (2).
- *Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational "how-to". Practical considerations.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf) (21).

Orientaciones suplementarias

- *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).
- *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (www.who.int/tb/publications/2009/9789241598323/en).
- *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes.* 4ª ed. 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://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_HTM_TB_2007.379_spa.pdf).
- *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).
- *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf).
- *Childhood tuberculosis guidelines.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, de próxima publicación (prevista para 2013).

Algunas recomendaciones clave ya existentes

Detección de casos de TB y tratamiento antituberculoso

- En los adultos y adolescentes con VIH debe llevarse a cabo un cribado de la TB basado en un algoritmo clínico; los pacientes que refieran cualquiera de los signos y síntomas siguientes: tos, fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos, pueden padecer una TB activa, por lo que deben realizarse pruebas de diagnóstico de esta y de otras afecciones (Fig. 8.1) (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*) (2).
- Los niños con VIH que presenten alguno de los siguientes signos o síntomas: escaso aumento de peso, fiebre o tos, o antecedentes de contacto con un caso de TB, puede que padezcan esta, por lo que deben realizarse pruebas de diagnóstico de la TB y de otras afecciones. Si la evaluación no revela una TB, se debe proponer la profilaxis con isoniazida sea cual sea la edad (Fig. 8.2) (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*) (2).
- Los enfermos de TB con seropositividad conocida al VIH o que vivan en entornos con alta prevalencia del VIH deben recibir tratamiento con rifampicina durante al menos 6 meses (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).
- La frecuencia óptima de administración es diaria durante las fases intensiva y de continuación (*recomendación fuerte, evidencias de calidad alta*) (2).
- Debe utilizarse Xpert MTB/RIF como prueba diagnóstica inicial cuando se sospeche TB asociada a infección por VIH o TB multirresistente (*recomendación firme*) (21).

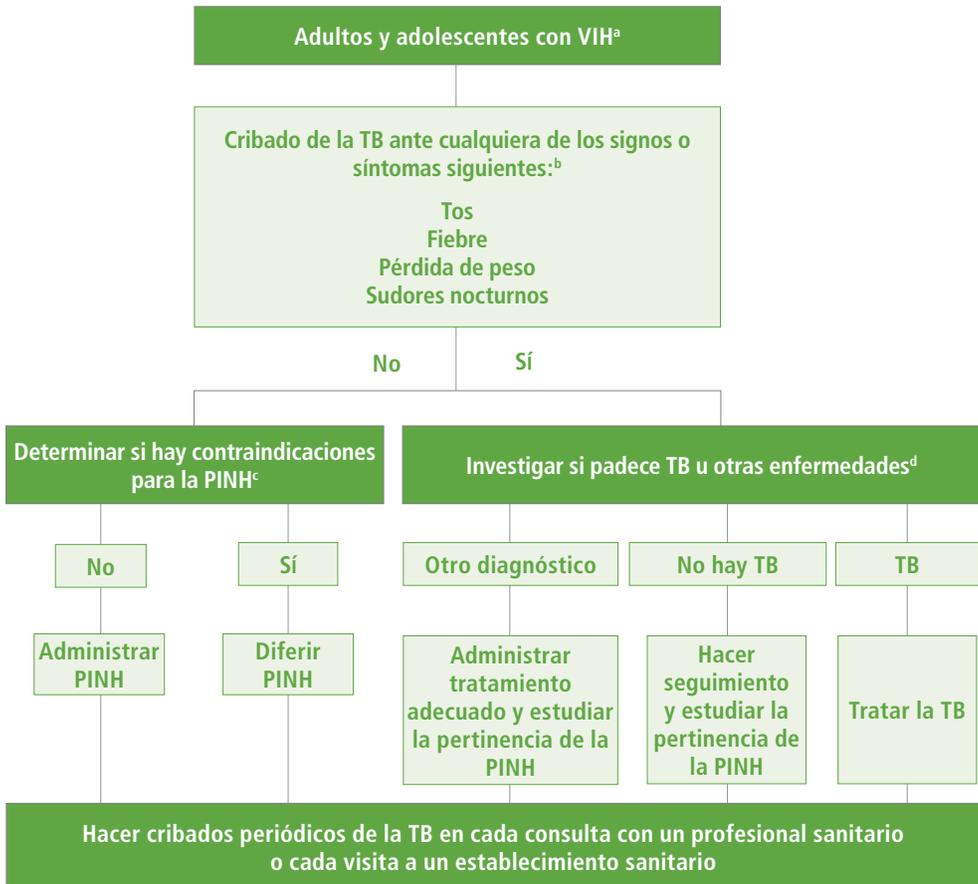


Algunas recomendaciones clave ya existentes

Profilaxis con isoniazida (PINH) (2)

- En los adultos y adolescentes con VIH debe llevarse a cabo un cribado de la TB basado en un algoritmo clínico; los pacientes que no refieran ninguno de los signos y síntomas siguientes: tos, fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos, es poco probable que padezcan una TB activa y se les debe proponer PINH (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- **Duración de la PINH**
 - Los adultos y adolescentes con VIH en los que el resultado de la prueba intradérmica de la tuberculina sea desconocido o positivo y que tengan pocas probabilidades de padecer una TB activa deben recibir PINH durante al menos 6 meses como parte de un conjunto integral de medidas asistenciales de la infección por VIH. Se debe administrar PINH a estas personas con independencia del grado de inmunodepresión, y también a las que estén recibiendo TAR, a las que hayan recibido anteriormente tratamiento antituberculoso y a las embarazadas (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).
 - Los adultos y adolescentes con VIH en los que el resultado de la prueba intradérmica de la tuberculina sea desconocido o positivo y que tengan pocas probabilidades de padecer una TB activa deben recibir PINH durante un mínimo de 36 meses. Se debe administrar PINH a estas personas con independencia del grado de inmunodepresión, y también a las que estén recibiendo TAR, a las que hayan recibido anteriormente tratamiento antituberculoso y a las embarazadas (*recomendación condicional, evidencias de calidad intermedia*).
- No es obligatorio haber realizado una prueba intradérmica de la tuberculina para iniciar la PINH en personas con VIH (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Las personas con VIH en las que la prueba intradérmica de la tuberculina es positiva se benefician más de la PINH; cuando sea factible, se puede utilizar dicha prueba para identificarlas (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).
- La administración de PINH a personas con VIH no aumenta el riesgo de que padezcan una TB resistente a la isoniazida. Por consiguiente, la preocupación por la posible aparición de resistencia a la isoniazida no debe ser un obstáculo para administrar PINH (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Es improbable que los niños con VIH que no presenten un aumento ponderal deficiente, fiebre o tos padezcan TB activa (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Los niños con VIH mayores de 12 meses que, según el cribado basado en los síntomas, es improbable que padezcan TB activa y no tengan contacto con casos de TB deben recibir PINH (10 mg/kg/día) durante 6 meses como parte de un conjunto integral de medidas preventivas y asistenciales para las personas con VIH (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Entre los niños con VIH menores de 12 meses, solo los que tengan contacto con un caso de TB y sean evaluados por una posible TB (mediante pruebas de diagnóstico) deberán recibir 6 meses de PINH si la evaluación no pone de manifiesto la existencia de TB (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Una vez completado el tratamiento antituberculoso, todos los niños con VIH deberán recibir isoniazida durante 6 meses más (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).

Figura 8.1 Algoritmo para el cribado de la TB en adultos y adolescentes con VIH en entornos de prevalencia del VIH y recursos limitados



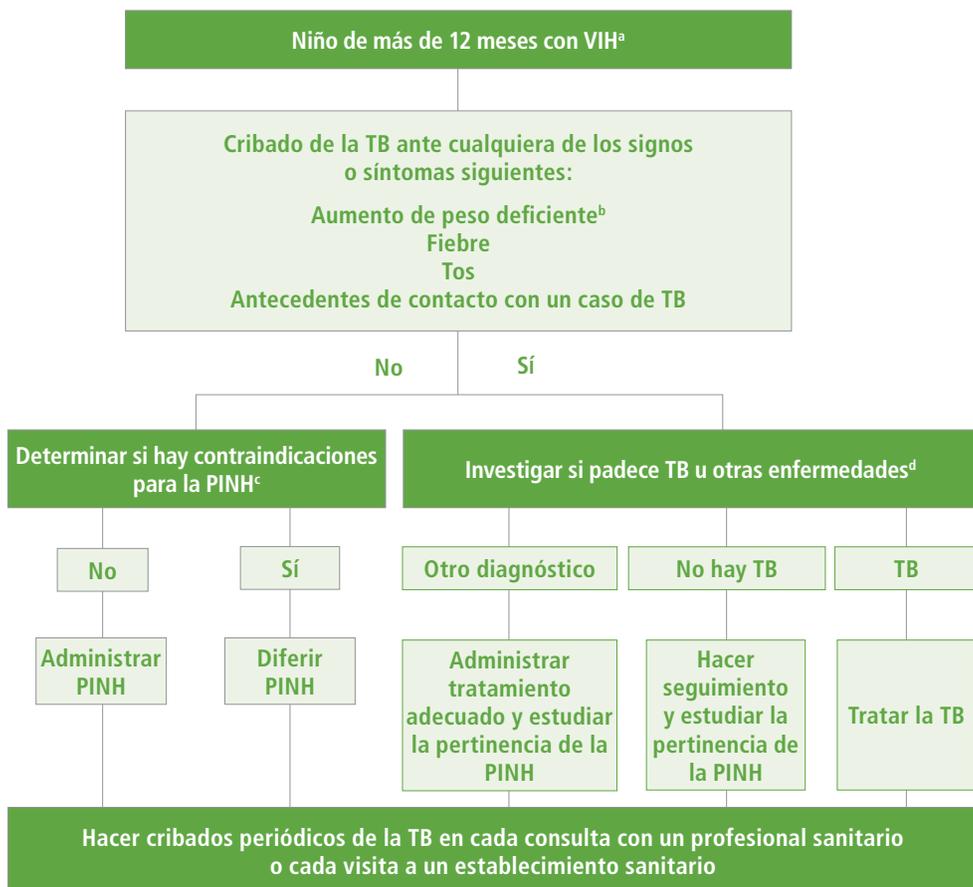
^a En todos los adultos y adolescentes debe determinarse si está indicado el TAR. Se dará prioridad a las medidas de control de la infección para reducir la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* en todos los entornos en los que se dispense atención sanitaria.

^b Se puede hacer una radiografía de tórax si se tiene acceso a ella, pero no es necesaria para clasificar a las personas en grupos con TB y sin TB. En los entornos con alta prevalencia del VIH y alta prevalencia de TB entre las personas con VIH (por ejemplo, superior al 10%), debe considerarse seriamente la posibilidad de recurrir a otras exploraciones complementarias sensibles.

^c Las contraindicaciones comprenden la hepatitis activa (aguda o crónica), el consumo regular y abundante de alcohol, y los signos y síntomas de neuropatía periférica. Los antecedentes de TB y el embarazo en curso no deberían ser contraindicaciones para iniciar la PINH. Aunque no es un requisito para iniciarla, en algunos contextos puede realizarse la prueba intradérmica de la tuberculina como parte del proceso de selección de los pacientes candidatos a la PINH.

^d Los exámenes complementarios de la TB deben llevarse a cabo con arreglo a las directrices nacionales.

Figura 8.2 Algoritmo de cribado de la TB en niños con VIH mayores de un año



^a A todos los niños menores de un año se les debe administrar PINH si tienen antecedentes de contacto en el hogar con una persona con TB.

^b El aumento ponderal deficiente se define como 1) la notificación de una pérdida de peso o un peso corporal muy bajo (puntuación Z de la relación entre el peso y la edad < -3), 2) una insuficiencia ponderal (puntuación Z de la relación entre el peso y la edad < -2), 3) una pérdida de peso confirmada (> 5%) desde la última visita o 4) un aplanamiento de la curva de crecimiento.

^c Las contraindicaciones comprenden: la hepatitis activa (aguda o crónica) y los signos y síntomas de neuropatía periférica. Los antecedentes de TB no deberían ser una contraindicación para iniciar la PINH. Aunque no es un requisito para iniciarla, en algunos contextos puede realizarse la prueba intradérmica de la tuberculina como parte del proceso de selección de los pacientes candidatos a la PINH.

^d Los exámenes complementarios de la TB deben llevarse a cabo con arreglo a las directrices nacionales.

Control de la infección

Antecedentes

Las personas con VIH están muy expuestas a contraer TB en establecimientos sanitarios e instituciones colectivas. Tanto los programas nacionales de tuberculosis como los de sida deben proporcionar orientación gerencial para aplicar los programas de control de la infección tuberculosa. Todos los establecimientos sanitarios deben disponer de un plan para dicho control que comprenda medidas administrativas, ambientales y de protección individual orientadas a reducir la transmisión de la TB en el entorno sanitario y las instituciones colectivas, así como medidas de vigilancia de la TB entre los trabajadores (recuadro 8.1). Se deben dispensar TAR y PINH a los miembros del personal sanitario con VIH en los que esté indicado.

Fuentes de las recomendaciones

- *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (www.who.int/tb/publications/2009/9789241598323/en) (3).
- *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf) (4).
- *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://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789243503004_spa.pdf) (2).
- *Childhood tuberculosis guidelines*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, de próxima publicación (previsto para 2013) (5).

Recuadro 8.1 Resumen de las recomendaciones clave para el control de las infecciones (3)

Medidas administrativas (comité y protocolos de control de las infecciones en los establecimientos sanitarios)

- Establecimiento de un sistema de selección para identificar a las personas presuntamente aquejadas de TB.
- Separación de las personas en las que se sospeche o se confirme la TB.
- Precauciones al toser e higiene respiratoria.
- Diagnóstico rápido con la prueba Xpert MTB/RIF (y tratamiento sin demora de la TB activa) (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

Medidas concernientes al personal sanitario y los cuidadores

- Vigilancia e información.
- Conjunto de medidas asistenciales para los trabajadores seropositivos para el VIH (TAR y PINH).
- Equipo de protección individual (protectores respiratorios con filtro de partículas que cumplen o superan la especificación estadounidense N95).
- Reubicación del personal sanitario con VIH en una zona de menor riesgo (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).

Medidas ambientales

- Ventilación (mecánica).
- Ventilación (natural).
- Emisores de radiación ultravioleta germicida situados en el techo (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

Medidas individuales

- Pasar el mayor tiempo posible al aire libre.
- Tomar precauciones al toser.
- No dormir acompañado mientras la baciloscopia sea positiva.
- Evitar las instituciones colectivas y el transporte público mientras la baciloscopia sea positiva (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).

Algunas recomendaciones clave ya existentes

Momento de administrar el TAR a adultos y niños con TB

- Se debe empezar a administrar TAR a todos los pacientes con TB, incluidos los aquejados de TB farmacorresistente, con independencia del recuento de células CD4 (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*) (4).
- Se debe empezar por el tratamiento antituberculoso, que irá seguido del TAR tan pronto como sea posible dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*). Los pacientes con TB seropositivos para el VIH y con una inmunodepresión profunda (< 50 células CD4/mm³) deben recibir TAR de inmediato, en el plazo máximo de 2 semanas desde el comienzo del tratamiento antituberculoso (2).
- Todos los niños con TB activa deben empezar a recibir TAR lo antes posible, en el plazo máximo de 8 semanas desde el comienzo del tratamiento antituberculoso, con independencia de la cifra de linfocitos CD4 y el estadio clínico (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*) (5).
- En los pacientes que empiecen a recibir TAR durante el tratamiento antituberculoso, el INNRT de preferencia será el efavirenz (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*) (2).

- En el apartado 7.2 se ofrecen información más detallada y recomendaciones sobre el tratamiento simultáneo de la TB y la infección por VIH.
- Asimismo, en el anexo web se ofrecen información más detallada y recomendaciones sobre las interacciones farmacológicas entre los ARV y los antituberculosos (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes>).

TB multirresistente e infección por VIH

Antecedentes

La TB multirresistente (TB-MR) se define como la TB que es resistente como mínimo a la isoniazida y la rifampicina. En los pacientes con TB-MR e infectados por VIH la atención clínica es complicada, hay menos opciones terapéuticas y los resultados son peores. Hay poca información sobre la asociación entre la infección por VIH y la TB-MR a escala poblacional, y la principal razón es que la prueba de VIH solo se realiza en el 40% de las personas con TB activa (6). Se han documentado brotes de TB-MR en personas con VIH en hospitales y otros entornos, sobre todo en Europa oriental y países de África meridional con alta prevalencia del VIH (7).

En las personas con VIH en las que se sospecha una TB farmacorresistente, siempre que sea posible debe realizarse la prueba Xpert MTB/RIF, ya que detecta con más sensibilidad la TB en las personas con VIH y revela rápidamente la resistencia a la rifampicina, con lo que se tarda mucho menos en diagnosticar y tratar la TB-MR.

Se debe reducir la carga de TB-MR mediante el fortalecimiento de la profilaxis de la infección por VIH y la mejora del control de la infección y de la colaboración entre las actividades de lucha contra el VIH y las de lucha antituberculosa, prestando especial atención a los grupos con mayor riesgo de TB-MR y de infección por VIH, como las personas que consumen drogas por vía parenteral y las expuestas en instituciones colectivas.

Fuente de la recomendación

- *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf) (4).

Orientaciones adicionales

- *Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational «how-to». Practical considerations*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf).

Recomendación clave ya existente (4)

- La OMS recomienda que, con independencia de la cifra de linfocitos CD4, todos los pacientes con VIH y TB farmacorresistente que necesiten tratamiento antituberculoso de segunda línea empiecen a recibir TAR lo antes posible una vez iniciado el tratamiento antituberculoso (en un plazo máximo de ocho semanas) (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*).

8.1.3 Criptococosis



Antecedentes

La meningitis criptocócica es una de las infecciones oportunistas más importantes y responsable en gran medida de la alta mortalidad anterior y posterior al inicio del TAR. Las recomendaciones rápidas (*Rapid Advice*) publicadas por la OMS en 2011 abordan el diagnóstico, el cribado y la prevención de las criptococosis, las pautas de inducción, de consolidación y de mantenimiento, la farmacovigilancia y el tratamiento de las reacciones adversas, el momento de iniciar el TAR y la interrupción de las pautas de mantenimiento. A finales de 2013 se publicarán unas directrices completas.

Fuente de las recomendaciones

- *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/) (8).

Algunas recomendaciones clave ya existentes

Cribado y profilaxis (8)

- En el caso de pacientes adultos sin antecedentes de TAR que tengan < 100 células CD4/mm³ y pertenezcan a una población con alta prevalencia de antigenemia criptocócica, cabe sopesar la realización de la prueba sistemática de detección de antígeno de *Cryptococcus neoformans* (AgCr) en suero o plasma, seguida de tratamiento antimicótico anticipatorio si se detecta AgCr y no hay síntomas, con objeto de reducir la frecuencia de aparición de criptococosis (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).
- En las personas con VIH que tengan < 100 células CD4/mm³ y no presenten AgCr o cuyo estado serológico respecto a este antígeno se desconozca, no se recomienda administrar sistemáticamente profilaxis antimicótica primaria para la criptococosis antes de iniciar el TAR (*recomendación firme, evidencias de calidad alta*).
- En niños y adolescentes sin antecedentes de TAR y con < 100 células CD4/mm³ no se recomienda realizar la prueba sistemática de detección de AgCr y administrar tratamiento antimicótico anticipatorio antes de iniciar el TAR (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).



Momento de iniciar el TAR (8)

- No se recomienda iniciar de inmediato el TAR en los pacientes con meningitis criptocócica debido al alto riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) con lesiones del sistema nervioso central, que puede ser mortal (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).
- En las personas con VIH que hayan sido diagnosticadas recientemente de meningitis criptocócica debe aplazarse el TAR hasta que haya pruebas de una respuesta clínica sostenida al tratamiento antimicótico y
 - después de 2 a 4 semanas de tratamiento de inducción y consolidación con pautas que incluyan anfotericina, asociada a flucitosina o fluconazol; o
 - después de 4 a 6 semanas de tratamiento de inducción y consolidación con dosis altas de fluconazol por vía oral (*recomendación condicional, evidencias de calidad baja*).
- Véanse en la fuente mencionada anteriormente las recomendaciones sobre la interrupción de la profilaxis secundaria.

8.1.4 Hepatitis B y C



Antecedentes

La infección crónica por VHB afecta al 5–20% de los 33 millones de personas con VIH que hay en el mundo, y la hepatitis C afecta al 5–15%, aunque puede llegar al 90% entre las personas que consumen drogas por vía parenteral (9,10). La carga de coinfección es mayor en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en Asia Sudoriental y en el África subsahariana en el caso de la hepatitis B. La hepatitis viral es una causa cada vez más importante de morbimortalidad entre las personas con VIH, incluidas las que reciben TAR. Un enfoque integral comprende la prevención, el cribado de la hepatitis B y la hepatitis C, la vacunación contra la hepatitis B y el tratamiento y la atención de las personas con VIH coinfectadas por VHB, VHC o ambos.

Orientaciones suplementarias

- *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).

Orientaciones sobre el momento de iniciar el TAR en las hepatitis B y C

- **Hepatitis B:** cuándo empezar y con qué pauta. Véanse los apartados 7.1.1 y 7.21.
- **Hepatitis C:** cuándo empezar y con qué pauta. En las personas con hepatitis C infectadas por VIH, el inicio del TAR debe atenerse a los mismos principios generales que en la población general de personas con VIH (apartado 7.1).

Está previsto que en 2014 la OMS publique sus directrices para la atención de la hepatitis C, que ofrecerán orientaciones detalladas sobre cribado, tratamiento específico y medidas asistenciales generales.

8.1.5 Paludismo



Antecedentes

Las personas con VIH e inmunodeprimidas que vivan en zonas de paludismo endémico corren un gran riesgo de padecer complicaciones palúdicas, y los lactantes y niños menores de 5 años y las embarazadas están particularmente expuestos a padecer una forma grave de paludismo y sus complicaciones.

Las intervenciones clave de la lucha antipalúdica comprenden un tratamiento rápido y efectivo con una pauta combinada basada en la artemisinina y el control de los mosquitos vectores mediante el uso de mosquiteros tratados con insecticida y el rociado de interiores con insecticidas de efecto residual. En las zonas de transmisión muy activa se recomienda además, en los grupos específicos de alto riesgo, el tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo y la quimioprofilaxis estacional del paludismo.

Las personas con VIH que contraen el paludismo deben recibir sin demora un tratamiento antipalúdico efectivo. En todos los presuntos casos de paludismo se debe proceder a la confirmación parasitológica, ya sea por microscopía o mediante una prueba de diagnóstico rápido.

Los antipalúdicos y los ARV pueden tener efectos adversos comunes (en particular los fármacos basados en sulfamidas) e interacciones farmacocinéticas de importancia clínica (sobre todo las artemisininas, la lumefantrina, los INNRT y los IP). Por esta razón, en las personas que reciben a la vez ARV y antipalúdicos hay que vigilar estrechamente la aparición de reacciones adversas, y quienes reciben AZT o EFV deben evitar, en lo posible, las pautas combinadas basadas en la artemisinina que incluyen amodiaquina, ya que su asociación con la AZT aumenta el riesgo de neutropenia, y con el EFV aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

Fuente de las recomendaciones

- *Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008 (www.who.int/hiv/pub/prev_care/OMS_EPP_AFF_en.pdf) (11).

Orientaciones suplementarias

- *Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 (www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html).
- *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).
- *Technical Expert Group meeting on intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp)*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007 (www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241596640/en).
- *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).
- *Test, treat and track. Scaling up diagnostic testing, treatment and surveillance for malaria*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (www.who.int/malaria/publications/atoz/test_treat_track_brochure.pdf).
- *Información adicional: malaria [sitio web]*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013 (<http://www.who.int/topics/malaria/es/index.html>).



Algunas recomendaciones clave ya existentes (11)^a

- En las zonas de transmisión estable del paludismo (y al igual que ocurre con la población general), las personas con VIH deben utilizar sistemáticamente mosquiteros tratados con insecticida o tener acceso al rociado de interiores con insecticidas de efecto residual para reducir su exposición a la infección palúdica. (A-I)
- No debe administrarse tratamiento ni profilaxis intermitente con sulfadoxina-pirimetamina a pacientes con VIH que estén recibiendo PTS. (A-III)

^a Véase en el anexo web (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes>) el método seguido para calificar la calidad de las evidencias.

8.1.6 Infecciones de transmisión sexual y cáncer de cuello uterino



Antecedentes

Es frecuente que la infección por VIH coexista con otras ITS y con infecciones del aparato reproductor que no se transmiten sexualmente. La mayoría de ellas son asintomáticas, sobre todo en las mujeres. Sin embargo, incluso las ITS asintomáticas pueden causar complicaciones, contagiarse a las parejas sexuales y favorecer la transmisión del VIH. Además, la infección por VIH altera la evolución espontánea de las infecciones de transmisión sexual. Los objetivos del diagnóstico y la atención de las ITS comprenden la identificación de la infección, la administración del tratamiento adecuado y la prevención de la transmisión. Se deben ofrecer sistemáticamente servicios de cribado, diagnóstico y tratamiento de las ITS como parte de la atención integral de la infección por VIH en la población adulta y adolescente.

Está previsto que las directrices de la OMS sobre tratamiento y atención de las ITS se actualicen en 2014. Otras directrices recientes abordan las recomendaciones relativas al cribado periódico y el tratamiento de presunción periódico de las ITS asintomáticas en profesionales del sexo, así como las pruebas periódicas para detectar infecciones uretrales y rectales asintomáticas por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* e infecciones sifilíticas asintomáticas entre trabajadoras del sexo, hombres que tienen relaciones homosexuales y transexuales.

El **cáncer de cuello uterino** es una enfermedad prevenible y curable si se diagnostica y se trata a tiempo. Las mujeres con VIH están más expuestas a padecer lesiones precancerosas y cáncer invasivo de cuello uterino. El riesgo y la persistencia de los papilomavirus humanos (PVH) aumentan al descender la cifra de linfocitos CD4 y aumentar la carga viral del VIH. El cáncer cervicouterino invasivo es una afección que corresponde al estadio clínico 4 de la enfermedad por VIH según la clasificación de la OMS. En las mujeres con VIH debe vigilarse estrechamente la aparición de lesiones precancerosas en el cuello uterino, con independencia de su situación en lo relativo al TAR y a la cifra de linfocitos CD4 y la carga viral. Con el cribado del cáncer cervicouterino se logra detectar precozmente lesiones cervicales precancerosas y cancerosas, lo que previene la morbilidad grave y la mortalidad. Por lo tanto, en todas las mujeres con VIH debe hacerse un cribado del cáncer de cuello uterino, sea cual sea la edad. Las lesiones precancerosas y cancerosas deben tratarse de inmediato. Las orientaciones de la OMS abordan la vacunación contra los PVH y la prevención, el cribado, el tratamiento y los cuidados paliativos del cáncer de cuello uterino. Hasta la fecha, las preocupaciones por la toxicidad o la menor eficacia de la vacuna contra los PVH en las mujeres que pueden estar infectadas por VIH no deben llevar a posponer la inmunización a gran escala. No se debe exigir que se realice la prueba del VIH antes de la inmunización sistemática contra los PVH.

Orientaciones suplementarias

Infecciones de transmisión sexual

- *Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008 (www.who.int/hiv/pub/prev_care/OMS_EPP_AFF_en.pdf).
- *Guías para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004 (www.who.int/hiv/pub/sti/pub6/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/>).
- *WHO meeting report. Report of the expert consultation and review of the latest evidence to update guidelines for the management of sexually transmitted infections.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/rhr_11_37/en).
- Está previsto que en 2014 se actualicen las directrices de la OMS sobre el enfoque sindrómico de la atención de las personas con signos y síntomas de infecciones de transmisión sexual y el tratamiento de infecciones de transmisión sexual específicas.
- *Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/sex_worker/en).
- *Prevención y tratamiento de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual entre hombres que tienen 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/index.html).

Cáncer de cuello uterino

Vacunas contra el virus del papiloma humano. Documento de posición de la OMS. Weekly Epidemiological Record, 2009, 84:118-131 (http://www.who.int/immunization/documents/WER_report_HPV_Spanish.pdf).

Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013 (www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/en/index.html).

WHO guidelines on use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf).

8.1.7 Vacunas para las personas con VIH



Antecedentes

En todas las etapas de la atención de las personas con VIH debe determinarse si está indicado que se vacunen. Los lactantes, los niños y los adultos jóvenes expuestos a la infección por VIH deben recibir todas las vacunas en el marco de la vacunación sistemática y de acuerdo con los calendarios nacionales de inmunización recomendados. Las personas con una inmunodepresión más profunda pueden estar más expuestas a padecer complicaciones de la inmunización con microorganismos vivos. Las vacunas inactivadas son más eficaces en las personas que reciben TAR y las que no están inmunodeprimidas, pero son seguras y pueden utilizarse con cierta eficacia en todos los grupos.



Orientaciones suplementarias

- Calendarios de vacunación completos y orientaciones detalladas: *WHO recommendations for routine immunization – summary tables* [sitio web]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/index.html).
- Documentos de posición sobre vacunas y declaración sobre el uso en personas con VIH: www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html.

8.2 Prevención y tratamiento de otras enfermedades concomitantes y atención crónica de las personas con VIH

8.2.1 Cribado y atención de las enfermedades no transmisibles



Antecedentes

Las personas con VIH están más expuestas a presentar una serie de enfermedades no transmisibles (ENT), entre ellas, enfermedades cardiovasculares, diabetes, neumopatías crónicas y algunos tipos de cáncer (12,13). Con un TAR eficaz, las personas con VIH están viviendo más años y padeciendo ENT propias de edades avanzadas. Tanto la infección por VIH como las ENT necesitan que haya sistemas de salud capaces de dispensar una atención aguda y crónica eficaz y de apoyar la observancia terapéutica.

La atención crónica de las personas con VIH posibilita el cribado, la vigilancia y el tratamiento de las ENT, sobre todo a través de los servicios de atención primaria. La integración de intervenciones tales como la evaluación nutricional, el asesoramiento y el apoyo alimentarios, la deshabituación tabáquica, el fomento del ejercicio físico y la vigilancia de la tensión arterial y, cuando sea posible, del colesterol en el marco de la atención de las personas con VIH brinda oportunidades de reducir los riesgos de ENT en esta población. La OMS ha definido un conjunto de intervenciones esenciales contra las ENT y recomendaciones para el cribado y tratamiento de estas. Está previsto que en 2014 se publiquen más directrices sobre el diagnóstico y tratamiento de las ENT en las personas con VIH.

Orientaciones suplementarias

- *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).
- *Prevention and control of noncommunicable diseases: guidelines for primary health care in low-resource settings*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76173/1/9789241548397_eng.pdf).

8.2.2 Salud mental



Antecedentes

Las personas con VIH y sus cuidadores pueden tener necesidades muy diversas en materia de salud mental. Los problemas psiquiátricos más frecuentes en la población con VIH son la depresión, la ansiedad, la demencia y otros trastornos cognitivos, y los trastornos relacionados con el consumo de drogas psicoactivas. Los servicios de atención a las personas con VIH brindan la oportunidad de garantizar la detección y el tratamiento de los trastornos mentales en esta población. El que estos

trastornos se traten o no puede influir en la observancia del TAR y la permanencia en el sistema asistencial, y suponer que aparezcan efectos secundarios e interacciones farmacológicas.

La OMS no dispone de recomendaciones específicas sobre el cribado y el tratamiento de los trastornos mentales en las personas con VIH. La guía de intervención mhGAP (Programa de acción para superar las brechas en salud mental) para los trastornos mentales, neurológicos y por uso de sustancias, en el nivel de atención de la salud no especializada, formula recomendaciones sobre salud mental en general que pueden ser aplicables a la población con VIH. Está previsto que en 2014 se publiquen más orientaciones sobre el tratamiento de los problemas de salud mental en la población con VIH.

Orientaciones suplementarias

- *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, Organización Mundial de la Salud, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789243548067_spa.pdf).

8.2.3 Consumo de drogas y trastornos conexos



Antecedentes

Las personas con VIH que consumen drogas psicoactivas pueden sufrir diversos trastornos relacionados con este hecho, entre ellos, drogodependencia, intoxicaciones, síndrome de abstinencia y sobredosis. El uso de drogas por vía parenteral se asocia a diversas infecciones locales y transmitidas por la sangre, como hepatitis viral, septicemia y endocarditis bacteriana, además de la infección por VIH.

La OMS ha elaborado orientaciones para el tratamiento de la dependencia de los opioides y la prevención de la hepatitis B y C entre los consumidores de drogas por vía parenteral.

La OMS, la UNODC y el ONUSIDA recomiendan un conjunto integral de nueve intervenciones para la prevención, el tratamiento y la atención de la infección por VIH entre las personas que consumen drogas por vía parenteral, lo que incluye programas de distribución de agujas y jeringuillas, tratamiento de sustitución de opioides, asesoramiento y pruebas del VIH, TAR, prevención y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, programas de distribución de preservativos, comunicación orientada al cambio de comportamientos en poblaciones específicas, prevención y tratamiento de la hepatitis viral, y prevención y tratamiento de la TB.

Orientaciones suplementarias

- *OMS, UNODC y ONUSIDA. Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/en/index.html).
- *Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547543_eng.pdf).
- *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).



8.2.4 Atención y apoyo nutricionales

8.2.4.1 Adolescentes y adultos con VIH



Antecedentes

Una ingesta calórica escasa, unida a un aumento de las demandas energéticas debido a la infección por VIH (14–17) y otras infecciones asociadas, puede causar pérdida de peso y consunción en las personas con VIH. Además, la alteración del metabolismo, la pérdida de apetito y la mayor incidencia de diarrea pueden reducir la ingesta y la absorción de nutrientes y también causan pérdidas de estos. Todos estos efectos pueden agravarse en contextos de ingresos bajos e inseguridad alimentaria. Una masa corporal baja en los adultos (índice de masa corporal⁷ inferior a 18,5 kg/m²) y, en los niños, la pérdida de peso y la consunción son factores de riesgo independientes de progresión de la enfermedad por VIH y de mortalidad (18,19). La evaluación (antropometría, evaluación clínica y alimentaria), el asesoramiento y el apoyo en materia de nutrición deben formar parte de la atención de las personas con VIH, y han de llevarse a cabo cuando el paciente se incorpore al sistema asistencial y a lo largo de todo el proceso de atención y tratamiento de la infección por VIH. En especial en contextos de inseguridad alimentaria, es probable que, además del TAR, los pacientes con VIH malnutridos necesiten recibir suplementos alimentarios que les garanticen que consumen los alimentos adecuados para recuperar su estado nutricional. Si en un estadio cualquiera de la infección por VIH o del TAR el paciente pierde peso o no logra recuperar o mantener un peso saludable, deberán realizarse más evaluaciones y se adoptarán las medidas pertinentes.

La OMS está revisando las recomendaciones para la atención y el apoyo nutricionales de los adolescentes y los adultos con VIH, incluidas las embarazadas y las madres lactantes.

8.2.4.2 Niños con VIH



Antecedentes

La evaluación nutricional es fundamental para identificar precozmente los casos de malnutrición y de retraso del crecimiento. En los lactantes y los niños debe realizarse una evaluación nutricional inicial (del estado nutricional, la alimentación y los signos y síntomas), medir el peso y la talla en cada visita y seguir la evolución de ambos según las curvas de crecimiento nacionales o de la OMS. También debe incluirse la vigilancia del crecimiento en la evaluación de la respuesta al TAR (20). Si se detecta un crecimiento deficiente, deben realizarse más evaluaciones para determinar la causa y planificar la respuesta adecuada. Las directrices de 2009 para un enfoque integrado de la atención nutricional de los niños con VIH ofrecen información sobre las intervenciones nutricionales.

Orientaciones suplementarias

- *Guidance on Nutrition assessment, education, counselling and support for adolescents and adults living with HIV.* Ginebra, Programa Mundial de Alimentos y Organización Mundial de la Salud, 2013.
- *Guidelines on HIV and infant feeding.* 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.* Versión preliminar para la presentación a los países. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597524_eng_Handbook.pdf).
- *OMS y 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/hivaids/9789241591898/en/index.html).

⁷ Índice de masa corporal: indica el grado de adecuación del peso a la talla en niños mayores, adolescentes y adultos. Se calcula como el peso en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado. En el adulto se consideran aceptables valores comprendidos entre 18,5 y 24,9, y en el niño este intervalo varía con la edad.

8.2.5 Cuidados paliativos: tratamiento sintomático y cuidados terminales



Antecedentes

Las personas con VIH pueden padecer diversos tipos de dolor y otras molestias en todos los estadios de la enfermedad por VIH y cuando están recibiendo tratamiento. Los prestadores de atención de salud deben identificar y tratar la causa subyacente cuando sea posible, al tiempo que alivian el dolor. Además, es importante tratar eficazmente los efectos secundarios del TAR para favorecer la observancia terapéutica.

Orientaciones suplementarias

- *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/imai/imai2011/en).

8.2.6 Otras orientaciones generales de interés sobre la atención

8.2.6.1 Planificación familiar, asesoramiento y anticoncepción



Orientaciones suplementarias

- *Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos.* 4ª ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/es/index.html).
- *La anticoncepción hormonal y el VIH. Informe técnico. 16 de febrero de 2012.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2012/WHO_RHR_12.08_spa.pdf).

8.2.6.2 Proporcionar agua salubre, servicios de saneamiento e higiene



Orientaciones suplementarias

- *Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008 (www.who.int/hiv/pub/prev_care/OMS_EPP_AFF_en.pdf).
- *Evaluating household water treatment options: health-based targets and microbiological performance specifications.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/evaluating_water_treatment.pdf).
- *Guidelines for drinking-water quality.* 4ª ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151_eng.pdf).



ORIENTACIONES RELATIVAS A LOS ASPECTOS OPERACIONALES Y LA PRESTACIÓN DE SERVICIOS

09

9.1	Introducción	176
9.2	Observancia del TAR	176
9.2.1	Obstáculos a la observancia	176
9.2.2	Intervenciones para optimizar la observancia del TAR	178
9.2.3	Vigilar la observancia del TAR en los programas rutinarios y los centros sanitarios	181
9.3	Permanencia en el proceso asistencial	182
9.3.1	Antecedentes	182
9.3.2	Buenas prácticas para promover la permanencia en el proceso asistencial	182
9.4	Prestación de servicios	185
9.4.1	Buenas prácticas en la prestación de atención a pacientes crónicos	185
9.4.2	Integración y vinculación de los servicios	186
9.4.3	Descentralización del tratamiento y la atención del paciente con VIH	190
9.5	Recursos humanos	192
9.5.1	Desarrollo de la capacidad de los recursos humanos	192
9.5.2	Delegación de funciones en la prestación de tratamiento y atención a los pacientes con VIH	192
9.6	Servicios de laboratorio y diagnóstico	194
9.6.1	Perspectiva general	194
9.6.2	Consideraciones relativas a la aplicación y buenas prácticas	194
9.6.3	Fortalecimiento y ampliación de los servicios de laboratorio y diagnóstico	194
9.6.4	Apoyo a la creación de un sistema dedicado exclusivamente a la remisión de muestras	195
9.6.5	Aumento del acceso a las pruebas de la carga viral del VIH	195
9.6.6	Ampliación de los servicios de diagnóstico a los lugares donde se presta la atención	195
9.6.7	Orientación para el desarrollo de la capacidad de los profesionales sanitarios, incluidas la capacitación y la certificación del personal	196
9.6.8	Implantación de sistemas integrales de gestión de la calidad	197
9.7	Sistemas de gestión de compras y suministros	197
9.7.1	Perspectiva general	197
9.7.2	Fundamentos y evidencias justificativas	197
9.7.3	Consideraciones relativas a la aplicación y buenas prácticas	198

Objetivo de este capítulo

Proporcionar orientaciones sobre cuestiones fundamentales relacionadas con los aspectos operacionales y la prestación de servicios que deben tenerse en cuenta para fortalecer el proceso asistencial y seguir integrando la administración de ARV en los sistemas de salud.

9. ORIENTACIONES RELATIVAS A LOS ASPECTOS OPERACIONALES Y LA PRESTACIÓN DE SERVICIOS

9.1 Introducción



Los ARV y los servicios conexos han de proporcionarse con la mayor efectividad y de la forma más equitativa y eficiente posible, mediante la optimización de los recursos humanos y financieros disponibles, garantizando la existencia de vínculos adecuados entre los entornos asistenciales y los servicios de salud, prestando apoyo a la observancia del tratamiento de por vida, y potenciando al máximo la permanencia de los pacientes en el proceso asistencial. El presente capítulo proporciona orientaciones generales en seis ámbitos operacionales y de la prestación de servicios, en los que resulta fundamental adoptar medidas que garanticen la efectividad y sostenibilidad a largo plazo de los programas de TAR. Esas áreas son las siguientes:

- observancia del TAR;
- permanencia en el proceso asistencial;
- prestación de servicios, incluida la integración y vinculación de los servicios, y la descentralización de la atención al paciente con VIH y su tratamiento;
- recursos humanos, incluida la delegación de funciones;
- servicios de laboratorio y diagnóstico; y
- sistemas de gestión de compras y suministros

En las secciones sobre observancia, prestación de servicios y recursos humanos figuran nuevas recomendaciones elaboradas con arreglo al método GRADE. Estas incluyen: el envío de mensajes de texto para promover la observancia; la integración del TAR en los servicios de salud materno-infantil, los servicios de tratamiento antituberculoso y los servicios de tratamiento de sustitución con opioides, y su vinculación a estos; la descentralización del TAR; y la delegación de funciones.

9.2 Observancia del TAR

9.2.1 Obstáculos a la observancia

La OMS define la observancia del tratamiento como el grado en que la conducta de un individuo que esté tomando medicación, siga una dieta o trate de introducir cambios en su estilo de vida se ajusta a las recomendaciones de un profesional sanitario (1). El TAR requiere que el grado de observancia sea elevado y continuo a fin de: 1) suprimir la replicación viral y mejorar los resultados inmunológicos y clínicos; 2) reducir la probabilidad de desarrollar resistencia a los ARV; y 3) reducir el riesgo de transmisión del VIH.

Existen diversos factores relacionados con los sistemas de salud, la medicación y el paciente a quien se administran ARV que pueden afectar a la observancia del TAR. Entre los factores individuales, cabe mencionar olvidarse de tomar las dosis, estar lejos de casa, los cambios en la rutina cotidiana, la depresión u otras enfermedades, la falta de interés o de deseo de tomar medicamentos, y el consumo de sustancias o de alcohol. Los factores relacionados con la medicación pueden incluir eventos adversos, la complejidad de los regímenes posológicos, la cantidad de pastillas y las restricciones en la dieta. Los factores relacionados con el sistema sanitario pueden incluir tener que visitar con frecuencia los servicios de salud para recibir atención y obtener la medicación; tener que desplazarse largas distancias para acudir a los servicios de salud, y sufragar los gastos directos e indirectos de la atención sanitaria. La falta de información o de instrucciones claras con relación a la medicación, la falta de conocimiento sobre la evolución de la infección por VIH, el tratamiento y los efectos adversos también pueden ser obstáculos que dificulten la observancia del TAR. Por otra parte, el suministro ininterrumpido de ARV y la continuidad de la atención

son esenciales para que los pacientes puedan observar el tratamiento. La falta de continuidad de la atención es un importante indicador para predecir la no observancia a largo plazo. La ausencia de un entorno propicio en el que las personas con VIH puedan apoyarse, la estigmatización y la discriminación también pueden ser un obstáculo a la observancia del TAR (2,3).

Embarazadas y puérperas

El embarazo y el puerperio presentan dificultades biológicas, sociales y económicas que pueden afectar a la observancia del tratamiento. Las afecciones relacionadas con el embarazo, como las náuseas y los vómitos, pueden influir negativamente en la observancia. Otros problemas que pueden surgir durante ese período son el hecho de tener que afrontar el diagnóstico de la infección por VIH (muchas mujeres descubren que están infectadas por el VIH durante las pruebas sistemáticas realizadas en el embarazo); la preocupación sobre cómo el TAR puede influir en la salud del feto; la cantidad de pastillas; el número de visitas clínicas durante el embarazo; el miedo de la mujer a que su pareja conozca su estado serológico; las largas esperas en los dispensarios; la falta de seguimiento y el traslado a otros centros sanitarios después del parto (4,5).

Adolescentes

Las dificultades relacionadas con la observancia a que se enfrentan los adolescentes incluyen la posibilidad de que la cantidad de pastillas sea elevada, cuando ya llevan tiempo expuestos al tratamiento; la estigmatización y el miedo a que se divulgue su estado; las preocupaciones relacionadas con la seguridad de la medicación; los efectos adversos; la presión de los compañeros o de los amigos y la necesidad percibida de amoldarse a las normas del grupo; no acordarse de tomar la medicación; y una rutina diaria irregular. La transición de la atención pediátrica a la atención al adolescente presenta varias dificultades que pueden afectar a la observancia del tratamiento en la adolescencia, entre las que figuran la necesidad de asumir una mayor responsabilidad con relación a la atención requerida (lo que puede dar lugar a interrupciones en el tratamiento debido a olvidos); la incapacidad de moverse adecuadamente por el sistema de salud; la ausencia de vínculos entre los servicios pediátricos y los servicios de salud para adultos; y la falta de seguro de enfermedad y de profesionales sanitarios debidamente cualificados (6,7). También se ha demostrado que la depresión y el consumo de sustancias pueden plantear problemas a los adolescentes.

Lactantes y niños

La observancia del tratamiento es especialmente problemática en el caso de los niños. El reducido número de formulaciones pediátricas, el mal sabor de las formulaciones líquidas, la gran cantidad de pastillas o el gran volumen de líquido que hay que ingerir; el gran tamaño de los comprimidos; la necesidad de tomar dosis frecuentes; las restricciones en la dieta; la pérdida del cuidador principal; la dificultad para tragar los comprimidos y los efectos adversos, son factores que pueden afectar a la observancia del tratamiento (3,8,9). Para tratar a un niño con éxito es necesario el compromiso y la participación de una persona responsable que tenga al menor a su cargo. Los padres y otros familiares del niño con el VIH pueden padecer la enfermedad ellos mismos, y el hecho de que éstos no reciban una atención y un tratamiento óptimos podría tener por consecuencia que la atención y el tratamiento que recibe el niño con VIH tampoco sean óptimos.

Trastornos mentales

La observancia del TAR se ve dificultada por la coexistencia de trastornos mentales, que se traduce en olvidos, mala organización y falta de comprensión de los planes terapéuticos. Algunos estudios han vinculado los síntomas de depresión no tratada con niveles insuficientes de observancia del TAR y malos resultados del tratamiento. En consecuencia, se han puesto en marcha distintas estrategias terapéuticas destinadas a combatir la depresión y el estrés psicosocial, a fin de mejorar la observancia del TAR. Esas estrategias van desde proporcionar al paciente asesoramiento conjunto en relación con el VIH y la depresión, hasta la administración de tratamiento médico adecuado para pacientes con trastornos mentales (10–13).

Trastornos por consumo de sustancias

Las personas que padecen trastornos por consumo de sustancias pueden tener problemas a la hora de observar el TAR. El consumo de alcohol y otras drogas puede estar ligado a los olvidos, la mala organización y el empleo del tiempo y el dinero en cosas que no son prioritarias (10,14–16).



Poblaciones de mayor riesgo (en particular, trabajadores del sexo, hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales y consumidores de drogas inyectables)

En algunos medios, las poblaciones de mayor riesgo se enfrentan a múltiples obstáculos para acceder a los servicios de salud. Los enfoques de prestación de servicios encaminados a mejorar la atención longitudinal y mantener la observancia de las poblaciones de mayor riesgo siguen teniendo deficiencias importantes en muchos entornos. Hay experiencias de intervenciones ideadas para ser realizadas por iguales o con su participación que han dado resultados alentadores. Estas se basan en prestar un gran apoyo social mediante equipos de proximidad, iniciativas de educación entre iguales y profesionales sanitarios que presten una atención multidisciplinaria, respetuosa y sin prejuicios.

Encarcelamiento

El encarcelamiento puede tener efectos negativos en la continuidad de la atención, reducir la confianza y ser causa de que el individuo reciba una ayuda financiera y social deficiente durante el período que pase en prisión y después de este. Los trastornos relacionados con el consumo de sustancias también pueden ser una complicación añadida para este grupo de población. Las personas que están en la cárcel corren el riesgo adicional de contraer la TB, lo que, en ausencia de un tratamiento eficaz contra el VIH y la TB, puede dar lugar a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad (17). Ahora bien, en los entornos penitenciarios, pueden conseguirse excelentes resultados con programas de tratamiento bien estructurados y con el apoyo adecuado.

9.2.2 Intervenciones para optimizar la observancia del TAR

No hay una única intervención o un único conjunto de intervenciones en materia de observancia que sean efectivos con todas las poblaciones y en todos los entornos. Además, las necesidades y las circunstancias de la gente pueden cambiar con el tiempo, y, por tanto, los programas y los profesionales sanitarios han de confeccionar un conjunto de intervenciones viables que permitan potenciar al máximo la observancia del TAR teniendo en cuenta los distintos obstáculos y posibilidades individuales.

Entre las intervenciones programáticas para mejorar la observancia del TAR figuran: 1) evitar la imposición de los pagos directos en el lugar de consulta, 2) utilizar regímenes con CDF en el TAR, y 3) fortalecer los sistemas de gestión de suministro de medicamentos para poder prever, comprar y distribuir de forma fiable los fármacos ARV y evitar que se agoten las existencias.

La recomendación de realizar una intervención dirigida al individuo para fomentar la observancia del TAR contenida en esta sección se refiere al uso de mensajes de texto por telefonía móvil. Se han llevado a cabo estudios sencillos, si bien robustos, para demostrar la importancia de tales intervenciones, que constituyen uno de los muchos medios existentes para mejorar la observancia. Ese tipo de intervenciones, incluido el envío de mensajes de texto, deberían aplicarse integradas con otras. Muchas de las intervenciones dirigidas al individuo no se recomiendan únicamente para mejorar la observancia del TAR. Así por ejemplo, el apoyo nutricional, el apoyo de los compañeros y amigos, el tratamiento de la depresión y de los trastornos por consumo de sustancias, y la educación del paciente son componentes fundamentales de la atención básica prestada a los pacientes con VIH.

Los esfuerzos para apoyar y potenciar al máximo la observancia han de comenzar antes de iniciar el TAR. Elaborar un plan para fomentar la observancia y educar al paciente son pasos preliminares importantes. La educación inicial del paciente debe incluir información básica sobre el VIH, los ARV, los posibles efectos adversos, la preparación para el tratamiento y la observancia del TAR. La preparación de la observancia no debe retrasar el inicio del tratamiento cuando sea necesaria una acción inmediata.

Educación y asesoramiento del paciente y apoyo entre iguales

La educación y el asesoramiento del paciente son esenciales cuando se inicia el TAR y a lo largo de este. Informar y alentar a las personas que reciben TAR y a sus familiares y compañeros es una parte esencial de la atención crónica al paciente con VIH. Algunos estudios realizados ponen de manifiesto que el asesoramiento mejora la observancia del TAR, y en algunos entornos se ha observado que hay una relación entre el apoyo entre iguales, y la existencia de tasas de observancia y permanencia elevadas (18–23).

Intervenciones relacionadas con el consumo de sustancias y la salud mental

Diversos estudios indican que mejorar el bienestar del paciente mediante el tratamiento de la depresión y de los trastornos por consumo de sustancias mejora los resultados del tratamiento del VIH. En la revisión sistemática se encontraron evidencias de calidad muy baja procedentes de un estudio observacional en el que se evaluó el tratamiento de sustitución con opioides para mejorar la observancia. Después de 12 meses, las tasas de carga viral no suprimida eran similares entre los consumidores de drogas inyectables que recibían tratamiento de sustitución con opioides, y las personas que consumían drogas inyectables y no recibían tratamiento de sustitución con opioides (24). En la revisión sistemática también se hallaron evidencias de calidad muy baja procedentes de un ensayo aleatorizado en el que se evaluó el grado en que el tratamiento para la depresión mejora la observancia. Tras 12 meses, el riesgo de no observancia era similar entre quienes recibieron tratamiento para la depresión y quienes no lo recibieron (25). La OMS recomienda el tratamiento conjunto de la depresión y los trastornos por consumo de sustancias, con independencia del estado serológico del paciente; además, el tratamiento concomitante deberá evaluarse con relación a la observancia del TAR. Otros servicios dirigidos a las personas con VIH que consumen drogas, como los programas sobre agujas y jeringuillas, el tratamiento de las drogodependencias y las actividades de divulgación entre iguales, ofrecen la posibilidad de apoyar la observancia del tratamiento.

Apoyo nutricional

La evaluación, la asistencia y el apoyo nutricionales son elementos esenciales de la atención al paciente con VIH. Los programas de sida deben velar por el cumplimiento de las políticas nacionales vigentes en materia de apoyo nutricional cuando sea necesario y posible, a fin de potenciar al máximo la observancia del TAR y obtener resultados sanitarios óptimos en situaciones de inseguridad alimentaria.

El apoyo nutricional puede incluir el asesoramiento nutricional, las transferencias de efectivo, la subvención de los gastos de alimentos o los cupones de alimentos. El TAR administrado conjuntamente con la prestación de apoyo nutricional puede acelerar la recuperación. En la revisión sistemática se encontró un estudio procedente de países de ingresos bajos y medios con evidencias de calidad baja que ponía de manifiesto que, después de un año, el apoyo nutricional prestado por los agentes de salud comunitarios a las personas que reciben TAR reduce el riesgo de no observancia entre personas que padecen inseguridad alimentaria, en comparación con la asistencia habitual (26).

Apoyo financiero

El apoyo financiero puede incluir el reembolso de los gastos derivados de recibir atención relacionada con el VIH (incluidos los medicamentos, los medios de diagnóstico, los servicios clínicos y los vales de transporte) y puede reducir la carga del VIH en entornos desfavorecidos. En la revisión sistemática se hallaron evidencias de muy baja calidad que indicaban que el apoyo financiero reduce el riesgo de no observancia un año después de la intervención, en comparación con la asistencia habitual (27). Los programas y los profesionales sanitarios deben considerar la posibilidad de adoptar un enfoque programático más amplio para reducir el costo de la atención prestada a las personas con el VIH que incluya evitar los pagos directos en el lugar donde se recibe la asistencia, la descentralización y la coordinación de la atención, y un examen de distintas posibilidades que permitan reducir al mínimo las visitas a establecimientos sanitarios. Los programas han de tener en cuenta las consecuencias éticas y las cuestiones de equidad derivadas de proporcionar alimentos, apoyo financiero y otras intervenciones similares a las personas con VIH, en lugar de a otros grupos. Podría ser necesario elaborar un conjunto de criterios estándar que guíaran la prestación de apoyo a las personas que reciben TAR, tomando como base los niveles nacionales de pobreza.

Instrumentos que sirven de recordatorio y promueven el compromiso

Nueva recomendación

NUEVO

- Los mensajes de texto por telefonía móvil pueden utilizarse como recordatorios, integrándolos en un paquete de intervenciones para fomentar la observancia del TAR (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).



Antecedentes

Los olvidos y los cambios en la rutina cotidiana suelen citarse entre las principales razones de la mala observancia del TAR en la mayoría de los entornos, si bien las razones concretas por las que se olvida tomar la medicación pueden variar. El envío de recordatorios y mensajes que hagan que el paciente tome los ARV puede ser una importante intervención para mejorar la observancia mediante cambios en la conducta.

El uso de mensajes de texto por telefonía móvil para promover la observancia y, en general, en el sistema de salud, ha aumentado a medida que se ha ampliado el acceso a la tecnología telefónica (28). Ahora bien, su utilización requiere la existencia de una normativa nacional adecuada que proteja la intimidad de las personas que reciben los mensajes de texto (29,30). Los programas pueden estudiar la posibilidad de crear alianzas público-privadas para acelerar la expansión de las intervenciones basadas en la telefonía móvil.

Fundamentos y evidencias justificativas

La telefonía móvil puede ser un medio cómodo de enviar recordatorios que permitan lograr que las personas con VIH se comprometan a seguir en el proceso asistencial. Es más, dado que los teléfonos móviles se utilizan ampliamente a nivel mundial, su uso puede no requerir grandes cambios en la vida cotidiana de los pacientes. Además, el envío de mensajes de texto por telefonía móvil es relativamente barato o no tiene costos marginales; es una manera rápida de enviar un mensaje sin necesidad de hablar y permite tener un registro de mensajes.

En la revisión sistemática se hallaron cinco ensayos aleatorizados y dos estudios observacionales sobre el envío de mensajes de texto por telefonía móvil para mejorar la observancia del TAR. Las evidencias de calidad alta procedentes de dos ensayos aleatorizados señalaron que los mensajes de texto contribuían a reducir la carga viral no suprimida después de un año (31,32). Esos resultados son congruentes con las evidencias de calidad alta procedentes de tres ensayos aleatorizados, que hallaron niveles reducidos de falta de observancia después de un año (31,33,34).

El uso de mensajes de texto fue examinado en cuatro estudios observacionales durante un periodo inferior a un año. Las evidencias de calidad muy baja de uno de los estudios observacionales pusieron de manifiesto la existencia de cargas virales no suprimidas reducidas después de 9 meses (35). Si bien las evidencias de calidad intermedia de dos ensayos aleatorizados mostraron niveles de no observancia similares después de 4 a 6 meses (36,37), las evidencias de calidad muy baja procedentes de dos estudios observacionales indican niveles de no observancia reducidos después de 6 a 9 meses (35,38). En términos generales, las conclusiones de la revisión sistemática permiten apoyar el envío de recordatorios mediante mensajes de texto, pese a que la calidad de los datos es variable y la duración del seguimiento, corta (1 año como máximo).

Otros medios de enviar recordatorios al paciente

Otros medios de enviar recordatorios al paciente son las alarmas, las llamadas telefónicas, las agendas y los calendarios electrónicos, que se utilizan para enviar breves recordatorios sobre el calendario de la medicación ARV, la dosis de los medicamentos y las citas. Los datos no demuestran que esas intervenciones ayuden a la observancia del tratamiento en mayor grado que la asistencia habitual.

En la revisión sistemática se hallaron cuatro ensayos aleatorizados. Las evidencias de calidad intermedia procedentes de uno de ellos indican que, en comparación con la asistencia habitual, el riesgo de carga viral no suprimida era similar después de 18 meses de seguimiento utilizando alarmas (19). Las evidencias de calidad baja procedentes de un ensayo aleatorizado también pusieron de manifiesto que, frente a la asistencia habitual, las tasas de no observancia y de carga viral no suprimida eran similares después de 3 meses utilizando llamadas telefónicas (39). Las evidencias de calidad muy baja procedentes de un ensayo aleatorizado indicaron, además, que, con relación a la asistencia habitual, el riesgo de carga viral no suprimida y el riesgo de no observancia eran similares después de 15 meses utilizando agendas (40). Por último, las evidencias de baja calidad de un ensayo aleatorizado señalaron que, en comparación con la asistencia habitual, la no observancia era similar tras 1 año de seguimiento utilizando calendarios (41). El uso de esas intervenciones requiere un análisis más a fondo en los diferentes grupos de población y los distintos entornos.

9.2.3 Vigilar la observancia del TAR en los programas rutinarios y los centros sanitarios

Para planificar el tratamiento y la prestación de apoyo con eficacia y eficiencia es preciso vigilar de forma objetiva la observancia del TAR. Cada visita del paciente a los servicios de salud ofrece la oportunidad de evaluar y apoyar la observancia del tratamiento. Para vigilar con eficacia la observancia se requiere una combinación de estrategias basadas en la capacidad de los recursos humanos y financieros, la aceptación de las personas con VIH y el personal sanitario, y el contexto local.

Determinación de la carga viral

Estas directrices recomiendan que se determine la carga viral para diagnosticar y confirmar la respuesta al tratamiento y su fracaso. Si bien el fracaso del tratamiento suele deberse a una observancia deficiente del TAR, también puede ser consecuencia de otros factores (como el desabastecimiento de fármacos, las interacciones con otros medicamentos o una absorción insuficiente). Ahora bien, la determinación de la carga viral no permite al personal sanitario hacer un seguimiento en tiempo real de la falta de observancia y evitar el fracaso del tratamiento. Por consiguiente, la determinación de la carga viral debe combinarse con otros métodos que permitan supervisar la observancia.

Registros de dispensación de medicamentos

Los registros de dispensación de medicamentos proporcionan información sobre el momento en que las personas con VIH recogen los ARV (42,43). Si bien la recogida de los medicamentos a intervalos irregulares puede indicar falta de observancia, hay muchos centros de atención ordinaria donde los pacientes recogen su medicación en el momento de recibir asistencia, con independencia de su nivel de observancia. Ese comportamiento puede hacer que el personal sanitario sobrestime la observancia, si únicamente utiliza los registros de dispensación de medicamentos. En un estudio de validación realizado recientemente para evaluar la utilidad de las distintas estrategias empleadas para vigilar la observancia se puso de manifiesto que los registros de dispensación de medicamentos son más fiables que la información facilitada por el paciente (44). En muchos lugares, los registros de dispensación de medicamentos forman parte de las estructuras nacionales de vigilancia y evaluación, y pueden proporcionar información adicional sobre la observancia del TAR cuando se utilizan junto con otros instrumentos.

Información facilitada por el paciente

Preguntar a los pacientes con VIH o a sus cuidadores cuántas dosis de la medicación se han saltado desde la última visita (o en un número determinado de días) puede contribuir a estimar la falta de observancia. No obstante, si bien ese método se emplea de forma generalizada, puede haber pacientes que no recuerden con exactitud las dosis que no han tomado o que no lo digan, porque quieren dar la impresión de que siguen el tratamiento y no deseen ser censurados. Proporcionar asesoramiento sobre la importancia de recordar y documentar la toma de las dosis de ARV, y crear un ambiente que promueva y permita ser honestos acerca de la falta de observancia son componentes esenciales para vigilar la observancia del TAR en el ámbito de la asistencia ordinaria (45).

Recuento de pastillas

Contar los comprimidos que quedan en los frascos puede contribuir a determinar la observancia. El recuento de comprimidos suele realizarse durante las visitas médicas periódicas. No obstante, algunas personas pueden tirar parte de los comprimidos antes de acudir a la consulta, lo que podría hacer que se sobrestime la observancia (45,46). Si bien presentarse en el domicilio del paciente sin previo aviso para realizar una visita permitiría obtener estimaciones más precisas, ese método plantea problemas financieros, logísticos y éticos. El recuento de comprimidos también requiere una importante inversión de tiempo del personal de salud, lo que podría no ser viable en el ámbito de la asistencia ordinaria.

9.3 Permanencia en el proceso asistencial

9.3.1 Antecedentes

Lograr que las personas con VIH permanezcan en el proceso asistencial es fundamental para obtener resultados sanitarios óptimos. En el caso de las personas que no muestran signos que indiquen la necesidad inmediata de recibir TAR, las consultas médicas ofrecen la oportunidad de detectar, prevenir y tratar otras afecciones y enfermedades comórbidas; ello incluye la administración de PTS, la PTMI del VIH, la administración de PINH, la realización periódica de pruebas de detección de la TB, y la monitorización clínica y de laboratorio, con el fin de iniciar el TAR en el momento oportuno, una vez que aparezcan signos. En el caso de las personas que necesitan recibir TAR desde el momento en que las pruebas de detección indican que son VIH-positivos es fundamental que la relación con los servicios asistenciales sea ágil: el aplazamiento de unos días o unas semanas aumenta el riesgo de mortalidad, si el paciente padece TB u otras infecciones oportunistas (47,48). En el caso de las personas con VIH que reciben tratamiento, la administración ininterrumpida del TAR y su monitorización continua son esenciales para lograr una supresión viral sostenida y obtener resultados óptimos.

Es muy difícil conseguir que las personas con VIH permanezcan en los programas asistenciales, en especial si no son candidatas al TAR o lo son, pero aún no han iniciado el tratamiento. En una síntesis de las publicaciones disponibles sobre el África subsahariana se ponía de manifiesto que el 54% de las personas que todavía no eran candidatas al TAR faltaron a las consultas antes de convertirse en candidatas, mientras que el 32% de las personas con VIH que sí eran candidatas abandonaron el seguimiento antes de iniciar el tratamiento (49,50). Los resultados entre las personas con las que se perdió el contacto durante el seguimiento pueden variar, ya que las pérdidas de contacto notificadas en los establecimientos sanitarios pueden incluir a personas que se autotransfieren a otro centro, defunciones no identificadas y bajas reales. Las personas que interrumpen la asistencia – sobre todo quienes no son candidatas al TAR tras un examen inicial – suelen volver a solicitar asistencia solamente cuando ya padecen una afección avanzada causada por el VIH, momento en que la mortalidad precoz una vez iniciado el TAR es considerable (51,52). Los datos relativos al porcentaje de personas que permanecen en TAR de forma prolongada en los países de ingresos bajos y medios ponen de manifiesto que la mayoría de las interrupciones del tratamiento se producen en el primer año desde el inicio de este. En algunos entornos, muchas de las personas con VIH con las que se ha perdido contacto durante el seguimiento en los primeros meses tras iniciar el TAR han fallecido (53). En 2011, la tasa media de permanencia a los 12 meses de haber iniciado el TAR ascendió al 81% (92 países notificantes), a los 24 meses ascendió al 75% (73 países notificantes) y a los 60 meses se situó en el 67% (46 países notificantes) (53).

Existe toda una variedad de factores relacionados con los sistemas de salud y con el paciente que pueden facilitar o dificultar la permanencia en los programas de atención relacionada con el VIH. Las intervenciones encaminadas a mejorar la vinculación a esos programas y la permanencia en ellos, empezando por el diagnóstico y siguiendo con el resto del proceso asistencial, han de tener en cuenta las cuestiones mencionadas por los pacientes que reciben asistencia y las relativas a los sistemas de salud, que deben ser evaluadas de forma más específica con relación a los distintos entornos y grupos de población (54–57).

9.3.2 Buenas prácticas para promover la permanencia en el proceso asistencial NUEVO

Optimizar la permanencia del paciente en los programas de asistencia relacionados con el VIH requiere intervenciones a varios niveles del sistema de salud, así como investigaciones sobre la aplicación. Dada la diversidad de las dificultades y la heterogeneidad de los obstáculos a que se enfrentan los distintos entornos, no es probable que un único enfoque funcione en todos los ámbitos y con todo el mundo. Mejorar la comprensión de los obstáculos y de las estrategias innovadoras que permitan hacerles frente son prioridades importantes en la investigación sobre la aplicación y la salud pública.

Algunos estudios ponen de manifiesto que los gastos directos e indirectos relacionados con la prestación de asistencia sanitaria afectan a la capacidad de las personas con VIH de permanecer en los programas de atención. Los pacientes afirman sistemáticamente que la distancia a los centros de salud es un obstáculo a la permanencia en distintos entornos y en el proceso asistencial relacionado con el VIH. Los gastos

de transporte conexos y la pérdida de ingresos mientras se acude a los establecimientos sanitarios son factores desincentivadores cuando estos se encuentran lejos del domicilio del paciente. Acercar los servicios de salud a las comunidades, cuando sea posible, reduce los gastos indirectos que deben afrontar las personas con VIH y sus familiares y mejora la permanencia en el sistema asistencial.

Los tiempos de espera en los establecimientos sanitarios durante la consulta suelen ser elevados, en especial en entornos con una alta carga de VIH (58,59). Reorganizar servicios tales como los sistemas de asignación de citas y triaje, separar las visitas clínicas de las visitas para recoger medicamentos, integrar y vincular los servicios, y centrar la atención en la familia permitirían reducir los tiempos de espera en el centro sanitario (59,60).

Cabe la posibilidad de que muchas personas con VIH que aún no sean candidatas al TAR no asistan a las consultas clínicas y no se reincorporen a los programas de asistencia hasta que no tengan síntomas. Es importante hacer un seguimiento regular de esas personas para garantizar que los pacientes estén vigilados de forma continua y que inicien el TAR en el momento oportuno. Distintos países han adoptado estrategias que han permitido obtener resultados positivos, tales como la administración gratuita de PTS, la realización inmediata de recuentos de células CD4 in situ, con la entrega de los resultados el mismo día, y la prestación de apoyo entre iguales para mejorar la permanencia de los pacientes en los programas de atención (22,61,62).

Por lo general, las poblaciones clave tienen más obstáculos para acceder a los servicios de salud. Las intervenciones destinadas a aprovechar el apoyo social son una estrategia prometedora para contrarrestar las restricciones estructurales, económicas, psicosociales y las relativas a la prestación de servicios que afectan a la permanencia en el sistema asistencial.

En el cuadro 9.1 se resumen los factores relacionados con el sistema de salud y las personas que reciben TAR que influyen en la permanencia y la observancia, y las posibles intervenciones.

Cuadro 9.1 Factores relacionados con el sistema de salud y las personas que reciben TAR que afectan a la permanencia y la observancia, y posibles intervenciones

Factores relacionados con el sistema de salud	Posibles intervenciones
Gastos directos e indirectos derivados de la prestación de atención	<ul style="list-style-type: none"> ● Administrar gratuitamente el TAR, los medios de diagnóstico y los servicios conexos en el lugar de consulta. ● Descentralizar el TAR siempre que sea factible. ● Programar las visitas a los servicios de salud. ● Reducir los tiempos de espera en los establecimientos sanitarios. <ul style="list-style-type: none"> • Establecer un sistema de citas. • Separar las visitas clínicas de las citas para recoger medicamentos. • Vincular, integrar y coordinar la atención. • Prestar la atención teniendo en cuenta a la familia del paciente (organizar los servicios en torno a las necesidades de la familia) cuando corresponda.
Desabastecimiento de ARV	Optimizar los sistemas de gestión de suministro farmacéutico para prever, comprar y distribuir ARV. Utilizar CDF para simplificar los sistemas de gestión de previsión y suministro.
Falta de un sistema para vigilar la permanencia en el sistema asistencial	Implantar sistemas que permitan seguir de cerca al paciente a lo largo de todo el proceso asistencial, e incluyan el análisis de cohortes y los sistemas de seguimiento de pacientes.

Cuadro 9.1 (continuación)

Factores relacionados con el sistema de salud	Posibles intervenciones
Falta de un sistema para la transferencia de pacientes entre los distintos lugares de consulta	Interconectar el sistema de seguimiento de pacientes entre los distintos servicios relacionados con el VIH, la TB, la salud maternoinfantil y la PTMI; los sistemas para pasar de los servicios pediátricos a los servicios para adolescentes y adultos, y de los servicios de salud maternoinfantil y los relacionados con la TB, a los servicios de atención crónica relacionados con el VIH.
Cantidad de pastillas y regímenes ARV complejos	Utilizar CDF para reducir la cantidad de pastillas y simplificar los regímenes.
Falta de información exacta para los pacientes y sus familias, y apoyo entre iguales	Involucrar e integrar a los agentes de salud comunitarios, a voluntarios y a personas con el VIH en los programas de apoyo entre iguales, la educación y el asesoramiento del paciente y el apoyo comunitario.
Apoyo a la observancia	<p>Delegación de funciones para contar con la participación de los agentes de salud comunitarios.</p> <p>Vincular las intervenciones comunitarias y los recursos comunitarios, como, por ejemplo, los programas de apoyo entre iguales a la observancia.</p> <p>Utilizar recordatorios de efectos conocidos (como, por ejemplo, el envío de mensajes de texto). El apoyo entre iguales también puede funcionar a modo de recordatorio en persona.</p>
Mala relación entre el paciente y el profesional sanitario	Capacitar a los profesionales sanitarios con relación al modo de reducir la estigmatización; mejorar la preparación para el tratamiento, la observancia y la permanencia en la asistencia; proporcionar apoyo a la observancia y atención a las poblaciones clave; y elaborar estrategias simplificadas para educar a los pacientes y sus familias.
Falta de tiempo para educar a las personas que reciben atención relacionada con el VIH	<p>Delegar funciones entre los miembros del equipo clínico.</p> <p>Utilizar a las personas con VIH como pacientes expertos y agentes de apoyo entre iguales.</p> <p>Adoptar un enfoque de equipo con relación a la atención.</p>
Efectos adversos de la medicación	Preparar y facilitar información acerca de cómo y cuándo manejar los efectos adversos personalmente, y explicar cuándo acudir al centro de salud.

Cuadro 9.1 (continuación)

Factores relacionados con el sistema de salud	Posibles intervenciones
Olvidos, estrés, estigmatización y discriminación	<p>Enviar mensajes de texto para promover el compromiso de los pacientes.</p> <p>Apoyo de compañeros y familiares.</p> <p>Vinculación con el grupo de apoyo comunitario.</p>
Comorbilidad, trastornos por consumo de sustancias y alcohol, y trastornos mentales	Tratar el VIH junto con los trastornos mentales, los trastornos por consumo de alcohol y otras sustancias, y establecer un vínculo con los programas de apoyo social comunitario.
Conocimientos y creencias de los pacientes relacionados con la infección por VIH, su evolución y tratamiento	Integrar la educación y el asesoramiento de los pacientes y sus familias; ampliar los conocimientos, la educación y la participación de la comunidad.

9.4 Prestación de servicios

9.4.1 Buenas prácticas en la prestación de atención a pacientes crónicos (63)

En muchos países los servicios de salud están organizados fundamentalmente para prestar atención aguda y episódica. Dado que el VIH empieza a convertirse en una enfermedad crónica y manejable, los gestores de programas y los profesionales sanitarios han de estudiar el modo de reorganizar los actuales sistemas de salud para prestar atención crónica.

Una vez que se diagnostica al paciente y este empieza a recibir asistencia para pacientes crónicos, deben programarse y planificarse visitas de seguimiento. Esperar a que aparezcan síntomas o complicaciones prevenibles resulta costoso e ineficiente. Las personas con VIH requieren una atención sanitaria que se adelante a sus necesidades en cada una de las etapas del proceso asistencial. Frente al modelo de atención aguda, los modelos de atención crónica planificada ofrecen la posibilidad de prevenir, detectar problemas de forma anticipada e intervenir en el momento oportuno.

Los servicios de atención crónica requieren que las personas con VIH cuenten con el apoyo de sus comunidades y de los equipos de atención sanitaria para que permanezcan en el sistema asistencial, observen el tratamiento y hagan frente a la estigmatización. Es necesario informar a las personas con VIH y a sus familiares acerca de la infección por VIH y de los efectos secundarios de la medicación, y brindarles apoyo para que puedan observar el tratamiento. Los equipos de atención sanitaria desempeñan una importante función a la hora de dirigir a las personas con VIH hacia las intervenciones, los recursos y el apoyo de ámbito comunitario.

Para garantizar la continuidad de la atención crónica es indispensable disponer de un sistema donde registrar la información de las personas que reciben asistencia en los establecimientos sanitarios. Un registro de pacientes sirve de recordatorio a los servicios de seguimiento. Los equipos de atención de salud pueden utilizarlo para definir las necesidades de la población, hacer un seguimiento de la asistencia y planificarla, vigilar la respuesta al tratamiento, y evaluar los resultados de cada paciente individual y de la cohorte a que se administra tratamiento. Dependiendo del contexto local, los sistemas de información pueden utilizar el soporte papel o servirse de un registro electrónico. Los programas han de elaborar una estrategia sistemática para recopilar y agregar información clave que contribuya a mejorar el manejo del paciente y garantice una atención de calidad. La existencia de un sistema sólido de información del paciente también es esencial para vigilar y evaluar los programas con eficiencia y para el buen funcionamiento de los sistemas de gestión de suministros.

Siempre que en los sistemas existentes se detecten soluciones operacionales eficientes, como por ejemplo modelos de prestación de servicios y procesos de atención eficaces, los programas han de considerar la posibilidad de ampliar esos modelos asistenciales.

9.4.2 Integración y vinculación de los servicios

La atención crónica requiere la integración y vinculación de los servicios conexos para asegurar una gestión integral y congruente del paciente a largo plazo. Ello incluye la prestación de servicios conexos en entornos concretos, la existencia de sistemas que permitan intercambiar información, y la derivación de los pacientes de forma eficiente a otros entornos asistenciales y a otros profesionales sanitarios. La integración y vinculación de servicios puede contribuir a reducir el número de oportunidades desaprovechadas para iniciar el TAR, potenciar el apoyo a la observancia prolongada del tratamiento y optimizar la permanencia de los pacientes en el proceso asistencial. Para implantar con buenos resultados el TAR y los servicios conexos en los distintos niveles del sistema sanitario es preciso que haya una colaboración eficaz entre los programas de atención y tratamiento de las personas con VIH, los programas de salud sexual y reproductiva y de salud materno-infantil, y los servicios relacionados con la TB y el consumo de drogas. Algunas de las cuestiones que han de tenerse en cuenta son la movilización y asignación de recursos, la capacitación, el asesoramiento y la supervisión del personal sanitario; la adquisición y gestión de medicamentos y otros suministros médicos, la vigilancia y la evaluación.

9.4.2.1 Administración de TAR en el ámbito de los servicios de atención prenatal y de salud materno-infantil



Nueva recomendación

NUEVO

- En las epidemias generalizadas, el TAR de las embarazadas y puérperas, así como de los lactantes, se debe iniciar y mantener en los entornos donde se proporcione la atención sanitaria materno-infantil, con vinculación y derivación a la atención continua relacionada con el VIH y el TAR, cuando proceda (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*).

Antecedentes

En 2011, la cobertura de los regímenes farmacoterapéuticos efectivos con ARV para la PTMI del VIH alcanzó un 57% en los países de ingresos bajos y medios. No obstante, ese mismo año únicamente el 30% de las embarazadas que necesitaban TAR por motivos relacionados con su propia salud recibió tratamiento en esos países, mientras que la cobertura entre los adultos candidatos al TAR fue del 54% (53). Garantizar el acceso al TAR a embarazadas con VIH candidatas al tratamiento sigue planteando problemas, como también los plantea la administración de ARV para prevenir la TMI entre adolescentes embarazadas con VIH, trabajadoras del sexo y consumidoras de drogas inyectables.

Debido a que muchas mujeres con VIH únicamente acceden a los servicios de salud cuando están embarazadas, los entornos de atención sanitaria materno-infantil ofrecen una oportunidad única para ampliar el acceso al TAR entre quienes lo necesitan (56,57). En la mayoría de las epidemias generalizadas, los servicios de atención primaria suelen ocuparse de la asistencia materno-infantil. Ese es el nivel a través del que las embarazadas y los niños suelen acceder al sistema sanitario. Las directrices vigentes de la OMS recomiendan que, en las epidemias generalizadas, las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento relacionado con este practicados a instancias del profesional sanitario se lleven a cabo en todos los entornos de atención prenatal y materno-infantil, y que se considere su implantación en esos entornos en el caso de poblaciones clave, en epidemias concentradas y epidemias de bajo nivel (64).

Las directrices de 2013 recomiendan que se inicie la administración de un régimen farmacoterapéutico con tres ARV o bien profilaxis con ARV a todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH, independientemente del recuento de células CD4, y que los países decidan si mantienen esa política con todas esas mujeres, o únicamente con las que son candidatas a recibir el tratamiento por motivos relacionados con su propia salud. Por consiguiente, el TAR deberá estar disponible en todas las clínicas materno-infantiles, o bien ser fácilmente accesible mediante un sistema que vincule a las distintas clínicas.

Los países con epidemias generalizadas podrían considerar la posibilidad de adoptar un enfoque en varias etapas para proporcionar TAR en los entornos donde se preste atención de salud maternoinfantil, y transformarlos en centros de TAR, dando prioridad a los establecimientos con la mayor carga de VIH y creando sistemas sanitarios que garanticen la administración ininterrumpida del TAR, su observancia y la permanencia de los pacientes en el proceso asistencial.

La ampliación del TAR una vez transcurrido el período de riesgo de TMI constituye un reto. No todos los centros de atención maternoinfantil tienen capacidad para proporcionar de forma prolongada atención y tratamiento contra el VIH a las mujeres, sus parejas e hijos lactantes. En esos entornos, deberá evaluarse cuál es el momento más adecuado para derivar a las mujeres y a sus hijos lactantes a centros donde se proporcione atención a pacientes crónicos con VIH. En la evaluación podrá tenerse en cuenta la evolución de la mujer a quien se administra tratamiento, la capacidad y calidad de la atención relacionada con el VIH en el ámbito de la salud maternoinfantil, y la aceptación y proximidad de otros entornos asistenciales relacionados con el VIH.

Fundamentos y evidencias justificativas

En la revisión sistemática se evaluaron los efectos de proporcionar atención y tratamiento contra el VIH en el ámbito de la atención prenatal y de la salud maternoinfantil en lo que respecta al acceso al TAR, la mortalidad, la morbilidad y la permanencia en los programas de TAR en los entornos de epidemia generalizada. Los efectos de administrar TAR en el ámbito de la atención prenatal y la salud maternoinfantil se evaluaron mediante un ensayo aleatorizado por conglomerados y tres estudios observacionales, y se compararon con los efectos de derivar a los pacientes a centros de TAR. Se registró una influencia positiva en la observancia del TAR durante el embarazo, el acceso a asistencia y la utilización del TAR entre las mujeres con VIH. También se observaron resultados equiparables en cuanto a la mortalidad, la morbilidad y la respuesta inmunitaria maternas, la utilización de pruebas de detección del VIH para lactantes, la TMI y la satisfacción con la atención recibida. La calidad de algunos de esos estudios se vio afectada negativamente debido a que el número de eventos era relativamente bajo (65–70).

La alternativa a la administración de TAR en el ámbito de la atención prenatal y de salud maternoinfantil consiste en derivar a las mujeres y los lactantes candidatos a centros de atención especializados en el VIH para que reciban tratamiento. Los sistemas de derivación de pacientes pueden contribuir a la baja cobertura del TAR entre las mujeres embarazadas y lactantes y en los niños lactantes (57). Además, en los modelos basados en la derivación de pacientes, puede ocurrir que la asistencia sanitaria de las mujeres y los lactantes se administre en lugares diferentes, y que las embarazadas tengan que desplazarse y deban esperar largas colas para recibir atención y tratamiento contra el VIH. Estudios realizados en Malawi (55), Uganda (56) y Zimbabwe (57) indican que las largas colas en los centros donde se proporciona tratamiento contra el VIH y el costo del desplazamiento hasta esos centros son dos de los principales motivos por los que las embarazadas y los lactantes dejan de acudir a las consultas.

Aunque los programas de sida inviertan para ampliar el acceso y reducir los tiempos de espera en los establecimientos sanitarios, la administración del TAR en entornos donde las embarazadas y los lactantes reciben atención sanitaria podría mejorar el acceso y brindar la oportunidad de iniciar un proceso asistencial integral que permita administrar desde las pruebas de detección del VIH hasta el TAR en un único lugar donde también se preste atención prenatal y posnatal.

Según un estudio realizado recientemente, la experiencia de las mujeres en los centros de salud prenatal que ofrecen TAR es positiva. Las pacientes afirmaron que el personal las había «tratado bien» y les había «dado orientaciones útiles», y que sus hijos habían recibido una «atención adecuada», gracias a lo cual no estaban infectados por el VIH. Otros estudios han examinado la viabilidad operacional de ofrecer TAR en entornos donde se presta atención maternoinfantil y su aceptación por el personal sanitario de los centros de atención prenatal. Los profesionales sanitarios afirmaron que la integración aumentaba la eficiencia, disminuía el tiempo que los pacientes pasaban en los establecimientos sanitarios, mejoraba la relación con el personal sanitario y la observancia del TAR gracias a una menor estigmatización y a un aumento de la confidencialidad. Todos esos factores permitieron aumentar el grado de satisfacción de las personas que recibieron atención sanitaria y pueden haber contribuido a mejorar la calidad de la atención (66,71).



9.4.2.2 Administración de TAR en el ámbito del tratamiento de la TB y tratamiento de la TB en entornos asistenciales relacionados con el VIH



Nuevas recomendaciones

- En medios con gran carga de VIH y TB, el TAR del paciente con VIH se debe iniciar en entornos donde se proporcione el tratamiento de la TB, vinculándolo a la atención continua relacionada con el VIH y el TAR (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*).
- En medios con gran carga de VIH y TB, el tratamiento de la TB en pacientes con VIH podrá proporcionarse en entornos asistenciales relacionados con el VIH donde también se haya hecho el diagnóstico de TB (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*).

Antecedentes

En 2011, el 79% de las personas con TB de las que se tenía constancia de que estaban infectadas por el VIH recibía PTS, mientras que un 48% recibía TAR (72). El porcentaje de personas con TB que había obtenido un resultado positivo en la prueba de detección del VIH y recibía TAR únicamente superó el 75% en 6 de los 41 países con la mayor carga de VIH y TB.

La OMS recomienda desde 2010 que se administre TAR a todas las personas con TB infectadas por el VIH, independientemente del número de células CD4. Primero debe iniciarse el tratamiento de la TB y en las 8 semanas siguientes a su inicio debe administrarse el TAR, lo antes posible. También se recomienda la PTS en todos los pacientes con TB y VIH. Esas recomendaciones para la prestación de servicios tienen por objeto extender la cobertura del TAR a las personas con VIH y TB, así como fomentar el diagnóstico y el tratamiento precoz de la TB en los pacientes con VIH.

Si bien en la mayoría de los entornos el tratamiento de la TB se ha descentralizado hacia el nivel comunitario, en muchos lugares el acceso al tratamiento del VIH sigue siendo difícil. Según datos de una encuesta realizada por la OMS, la relación entre el número de establecimientos sanitarios que proporcionan tratamiento antituberculoso y el número de establecimientos que ofrece TAR oscila entre 1,3 y 30,2 (72). Por otro lado, pese a la elevada carga de coinfección por el VIH y la TB, los servicios que ofrecen atención y tratamiento contra el VIH y los que lo ofrecen contra la TB pueden estar ubicados en lugares diferentes. Aunque los programas de TB y sida inviertan recursos económicos y humanos para mejorar el acceso a tratamiento y reducir el tiempo de espera para recibirlo, si el TAR y el tratamiento de la TB se dispensaran en un mismo lugar se ampliaría el acceso a ambos tratamientos y mejoraría su observancia, al ofrecer en un solo punto un proceso asistencial integral que abarcara desde las pruebas de detección del VIH hasta el tratamiento simultáneo del VIH y la TB.

Es esencial adoptar medidas para combatir la TB en los entornos sanitarios relacionados con el VIH, a fin de reducir al mínimo el riesgo de transmisión nosocomial (en entornos asistenciales) de la enfermedad. Véase la sección 8.1.2 para consultar las recomendaciones de la OMS sobre el control de la TB en entornos asistenciales.

Fundamentos y evidencias justificativas

Dada la elevada mortalidad entre las personas con VIH y TB que no reciben TAR y PTS, y teniendo en cuenta que la combinación del TAR y el trimetoprim-sulfametoxazol aumenta la supervivencia (73–75), es probable que la ampliación de la cobertura del TAR y del trimetoprim-sulfametoxazol sea crucial para reducir el elevado número de personas que mueren a consecuencia del VIH y la TB. En la

revisión sistemática realizada para evaluar la efectividad de administrar TAR en entornos asistenciales relacionados con la TB, se encontraron 19 estudios observacionales que en su mayoría indicaban que el TAR se utilizaba con más frecuencia y se iniciaba más a menudo en el momento oportuno. No obstante, los datos sobre mortalidad y sobre la eficacia del tratamiento de la TB no eran congruentes. En la revisión sistemática realizada para evaluar los efectos de administrar tratamiento contra la TB en entornos asistenciales relacionados con el VIH se hallaron cinco estudios observacionales: dos de ellos indicaban que había habido una reducción de la mortalidad y un tercero registraba tasas de mortalidad equiparables. Las tasas de éxito del tratamiento de la TB y el grado de utilización del TAR eran similares en los distintos estudios. Se sopesaron la calidad de las evidencias, los riesgos y los beneficios de los programas, el grado de aceptación, los valores, las preferencias, las repercusiones financieras, la viabilidad, las limitaciones contextuales críticas y la pertinencia contextual. Se acordó por consenso que aunque la calidad de las evidencias no era alta según el método GRADE, existían suficientes argumentos para emitir recomendaciones firmes (76–96).

9.4.2.3 Administración de TAR en entornos asistenciales donde se proporciona tratamiento de sustitución con opioides



Nueva recomendación

NUEVO

- En pacientes con VIH candidatos al TAR, este se debe iniciar y mantener en entornos asistenciales donde se proporcione tratamiento de sustitución con opioides (*recomendación firme, evidencias de calidad muy baja*).

Antecedentes

Los datos procedentes de 49 países indican que el consumo de drogas inyectables aumenta 22 veces el riesgo de contraer el VIH, en comparación con el riesgo de la población general, y que en los países de Europa oriental hasta el 40% de las personas que contraen la infección por VIH son consumidores de drogas inyectables, al igual que sus parejas (97). Según las directrices de la OMS vigentes, se debe considerar la posibilidad de recomendar pruebas de detección del VIH y asesoramiento a todas las personas que acudan a los centros de tratamiento de la drogodependencia en epidemias generalizadas, concentradas y de bajo nivel, siempre que sea socialmente aceptable y epidemiológicamente adecuado. La planificación de las pruebas de detección y el asesoramiento practicados a instancias del profesional sanitario en esos entornos debe hacer hincapié en la importancia de contar con un marco social, jurídico y legislativo favorable (64).

Estas directrices recomiendan que se apliquen los mismos criterios para recibir TAR a todos los adultos, con independencia de que sean consumidores de drogas o no. Los datos disponibles sobre la cobertura del TAR en poblaciones clave son limitados; sin embargo, en los casos en que se dispone de datos, a menudo se han observado divergencias entre la cobertura del TAR de los consumidores de drogas inyectables y la cobertura de la población general. Un informe de 2010 que abarca a 19 países de ingresos medios y bajos de Europa y Asia central puso de manifiesto que únicamente el 22% de las personas con VIH que consumen drogas inyectables y son candidatas al TAR recibían tratamiento (53).

Para tratar la dependencia de los opioides, la OMS recomienda el tratamiento de sustitución con opioides (metadona o buprenorfina), combinado con asistencia psicosocial (98). Siempre que haya un gran número de personas con VIH que sean opioidependientes, el tratamiento de la dependencia debe integrarse en el tratamiento del VIH y administrarse conjuntamente. Si bien los resultados del TAR mejoran en las personas con VIH consumidoras de drogas inyectables que reciben tratamiento de sustitución con opioides, haber iniciado dicho tratamiento en un centro que lo proporciona no debe ser requisito para iniciar o mantener el TAR en personas que consumen opioides. No obstante, proporcionar TAR en entornos donde se ofrece tratamiento de sustitución con opioides puede aumentar el acceso al TAR entre las personas que consumen drogas inyectables.

NUEVO



También es preciso tener en cuenta distintas comorbilidades frecuentes, como los trastornos por consumo de alcohol, los trastornos de salud mental, la TB y la hepatitis vírica, dentro de un amplio conjunto de intervenciones de reducción de daños, lo que requiere una plantilla multidisciplinar y una estrecha colaboración dentro del sector sanitario.

Dada la elevada tasa de encarcelamiento entre las personas que consumen drogas inyectables, deben desplegarse esfuerzos para que el TAR esté disponible como parte de los servicios de salud penitenciarios, así como para garantizar la continuidad del tratamiento del VIH y el TAR durante la transición entre la prisión y la reintegración en la comunidad.

Fundamentos y evidencias justificativas

En muchos países, las personas que consumen drogas inyectables constituyen un grupo de población marginada, cuyo acceso a los servicios de atención de salud es limitado y su utilización reducida. Las sobredosis de drogas y el sida figuran entre las principales causas de mortalidad en ese grupo de población (99). Distintos ensayos aleatorizados han puesto de manifiesto que, frente al placebo, el tratamiento de sustitución con opioides disminuye el consumo de drogas ilícitas y aumenta la permanencia en el sistema asistencial (98). Asimismo, estudios observacionales indican que, frente a no recibir asistencia, el tratamiento de sustitución con opioides reduce la mortalidad (100). Los resultados del TAR también mejoran entre las personas con VIH que consumen drogas inyectables y reciben tratamiento de sustitución con opioides (16). En la revisión sistemática se hallaron un ensayo aleatorizado y tres estudios observacionales donde se evalúan los efectos de administrar TAR en entornos asistenciales en que se proporciona tratamiento de sustitución con opioides. En la mayoría de esos estudios, la muestra era de pequeñas dimensiones, lo que redujo su potencia estadística. En algunos estudios se observó una tendencia que apuntaba hacia una mayor supresión viral y una mortalidad más baja, si bien en otros las tasas de supresión viral y las tasas de mortalidad registradas eran equiparables (101–103).

Esta recomendación se centra en ampliar el acceso al TAR, prestando el servicio en entornos donde se proporcione tratamiento de sustitución con opioides. La cobertura del tratamiento de sustitución con opioides sigue siendo baja en muchos lugares, y las instancias normativas deberían evaluar la viabilidad de administrar ese tratamiento en entornos asistenciales relacionados con el VIH. En el caso de que los servicios de tratamiento de la drogodependencia no estén gestionados por las autoridades sanitarias o el sector sanitario, es necesario que los programas de sida colaboren estrechamente con los departamentos y los servicios de bienestar social, y las organizaciones no gubernamentales encargadas de prestar esos servicios.

9.4.3 Descentralización del tratamiento y la atención del paciente con VIH



NUEVO

Nuevas recomendaciones

Para descentralizar el inicio y el mantenimiento del TAR se considerarán las opciones siguientes:

- Inicio del TAR en hospitales y su mantenimiento en centros sanitarios periféricos (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Inicio y mantenimiento del TAR en centros sanitarios periféricos (*recomendación firme, evidencias de calidad baja*).
- Inicio del TAR en centros sanitarios periféricos, y su mantenimiento en el ámbito comunitario (es decir, fuera de los centros sanitarios, en lugares tales como unidades móviles, puestos de salud, servicios a domicilio u organizaciones comunitarias) entre consultas clínicas periódicas (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).

Antecedentes

Aunque la rápida expansión de los programas de sida ha mejorado considerablemente el acceso al TAR, así como la salud y la supervivencia de las personas con VIH, ello también plantea retos importantes para los sistemas de salud. La descentralización del TAR hacia los centros de atención primaria puede aliviar la carga de la gestión cotidiana en otras partes del sistema de salud y contribuir a mejorar la equidad, al promover el acceso al TAR en zonas rurales. En algunos lugares, los gastos de desplazamiento suponen un obstáculo importante para el acceso al sistema asistencial y la permanencia en este. En muchos medios con una gran carga de VIH, los tiempos de espera en los hospitales son largos debido a la gran afluencia de pacientes que necesitan tratamiento. La descentralización de la atención y el tratamiento de los pacientes con VIH podría reducir la carga de trabajo del personal sanitario, lo que reduciría los tiempos de espera de las personas con VIH y de otros pacientes que reciben atención hospitalaria para otras enfermedades, y acercaría los servicios relacionados con el VIH al domicilio de las personas afectadas. En algunos lugares, los servicios asistenciales relacionados con el VIH, como el tratamiento de la TB y los servicios de salud materno-infantil, se han descentralizado hacia la atención primaria. Las personas con VIH, las comunidades afectadas y las intervenciones basadas en la comunidad desempeñan un papel decisivo a la hora de realizar pruebas de detección del VIH, administrar tratamiento y atención sanitaria, y proporcionar apoyo social. La descentralización de la atención sanitaria y el tratamiento de los pacientes con VIH también pueden fortalecer la participación y el compromiso de la comunidad, vinculando las intervenciones comunitarias con los establecimientos sanitarios; además, puede optimizar el acceso a los servicios de salud, fomentar que se acuda a estos y mejorar la permanencia en el proceso asistencial.

Fundamentos y evidencias justificativas

En la revisión sistemática se hallaron dos estudios observacionales que evaluaban el modo en que la descentralización del inicio y el mantenimiento del TAR hacia establecimientos sanitarios periféricos afecta al abandono del paciente (pacientes que fallecen y pacientes con los que se pierde el contacto durante el seguimiento). La tasa de abandono disminuyó tras 12 meses debido en gran medida a una reducción considerable del número de pacientes con los que se perdió el contacto durante el seguimiento. En la revisión sistemática se encontraron cuatro estudios observacionales en los que se evaluó la influencia del mantenimiento del TAR en centros sanitarios periféricos sobre el abandono. En este caso los abandonos disminuyeron al cabo de 12 meses, debido tanto a la disminución de las pérdidas de contacto durante el seguimiento como de las muertes. En la revisión sistemática también se identificaron dos ensayos aleatorizados por conglomerados en los que se evaluó el modo en que el mantenimiento del TAR basado en la comunidad afecta la tasa de abandono. Tras 12 meses, se observaron tasas de abandono similares (104–115).

A la hora de decidir cuál es la mejor opción para la descentralización, los gestores de programas pueden considerar los siguientes factores: 1) el número de personas con VIH que acudiría a establecimientos sanitarios descentralizados; 2) si la descentralización acercaría los servicios de salud a personas que de otro modo tendrían que recorrer grandes distancias para recibir el TAR; y 3) si la descentralización del TAR reduciría la carga de trabajo en los establecimientos sanitarios centrales. Para mantener la calidad de la atención, esta recomendación requiere que haya vínculos con el suministro de medios diagnósticos y medicamentos, los servicios, y la formación y la supervisión del personal sanitario. Además, en varios entornos, la descentralización del TAR requerirá que se deleguen funciones, a fin de garantizar que los establecimientos sanitarios periféricos cuenten con una combinación adecuada de profesionales.

Pueden encontrarse otras orientaciones en un manual publicado por la OMS sobre los aspectos operacionales de la prestación de atención y tratamiento a pacientes con VIH en centros de atención primaria ubicados en entornos con una alta prevalencia y recursos limitados (116).

Consideraciones sobre la aplicación relativas a la descentralización del TAR

En el recuadro 10.5 se examinan distintas consideraciones sobre la aplicación de utilidad para los gestores de programas.

NUEVO



9.5 Recursos humanos

9.5.1 Desarrollo de la capacidad de los recursos humanos

En el último decenio, en el contexto de la rápida expansión de la atención relacionada con el VIH y su tratamiento, la formación en el servicio ha adquirido un papel clave a la hora de mejorar con celeridad las competencias del personal sanitario.

Todos los profesionales sanitarios, incluidos los agentes de salud comunitarios, han de realizar con regularidad cursos de capacitación, recibir asesoramiento y orientación, y someterse a supervisión, a fin de garantizar una atención de máxima calidad y la aplicación de las recomendaciones nacionales actualizadas. Dada la rápida evolución de los conocimientos sobre la atención relacionada con el VIH y su tratamiento, los países deben considerar la implantación de un sistema de apoyo a la formación continua de los profesionales sanitarios que incluya un programa de orientación y asesoramiento clínico y ofrezca supervisión de apoyo con regularidad. El uso de las nuevas tecnologías, como los sistemas de autoaprendizaje por computador, la educación a distancia, los cursos en línea y las consultas telefónicas podrían complementar la formación en el servicio, y favorecer un uso eficiente del tiempo de los profesionales sanitarios y de otros recursos (116,117).

Ahora bien, también es importante integrar plenamente y fortalecer la atención relacionada con el VIH y su tratamiento en la formación previa al empleo existente, que culmina en la graduación de los profesionales sanitarios y en la obtención de titulación en distintas disciplinas. Los profesionales sanitarios también deben estar preparados para manejar el VIH como una enfermedad crónica y para trabajar en equipo, y han de estar familiarizados con las directrices nacionales y los protocolos de atención. En varios países, las personas con VIH, otros agentes de la comunidad y voluntarios ya están participando en la administración de pruebas de detección, prestación de asesoramiento, atención, tratamiento y apoyo social. Además, las personas con VIH participan en la capacitación de los profesionales sanitarios como formadores expertos. La participación de las personas con VIH en la formación del personal sanitario y la prestación de servicios relacionados con éste puede tener la ventaja adicional de contribuir a superar la estigmatización relacionada con el VIH.

Los países deberían considerar la posibilidad de introducir una reforma a largo plazo que apoye las estrategias de recursos humanos relacionadas con la delegación de funciones y la creación de nuevos tipos de profesionales sanitarios (por ejemplo, los agentes para las pruebas de detección del VIH o la figura del paciente asesor) con una base sostenible y en un marco normativo integral que goce de apoyo nacional (leyes y decretos, normas y reglamentos, políticas y directrices). Si bien los voluntarios pueden hacer una valiosa contribución a corto plazo y a tiempo parcial, todo profesional sanitario capacitado, incluidos los agentes de salud comunitarios, que preste servicios básicos de salud ha de recibir un salario adecuado y otros incentivos apropiados y proporcionados (116).

9.5.2 Delegación de funciones en la prestación de tratamiento y atención a los pacientes con VIH

NUEVO

Nuevas recomendaciones

- Los clínicos no médicos y el personal de enfermería y partería capacitado pueden iniciar el TAR de primera línea (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Los clínicos no médicos y el personal de enfermería y partería capacitado pueden mantener el TAR (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).
- Los agentes de salud comunitarios capacitados pueden, bajo supervisión, dispensar el TAR entre consultas clínicas periódicas (*recomendación firme, evidencias de calidad intermedia*).

Antecedentes

La reorganización, integración y descentralización de la atención relacionada con el VIH y su tratamiento requieren un examen y una revisión de las funciones y los cometidos de los equipos de profesionales sanitarios que participan en la prestación de atención crónica relacionada con el VIH. La delegación de funciones implica la redistribución racional de las funciones entre los equipos del personal sanitario. Este enfoque permite transferir, cuando proceda, tareas concretas asignadas a profesionales sanitarios con un alto nivel de capacitación, a profesionales de la salud con una formación más breve y menos capacitación complementaria, con el fin de hacer un uso más eficiente y eficaz de los recursos humanos disponibles. La delegación de funciones debe aplicarse junto con otras estrategias concebidas para aumentar el número total de los distintos tipos de profesionales sanitarios y la capacidad global.

En muchos entornos con una gran carga de VIH, el personal sanitario sigue siendo insuficiente. Si bien es esencial aumentar la capacidad de los países para que puedan capacitar a más profesionales sanitarios, las funciones clínicas han de compartirse y delegarse a fin de garantizar que haya suficientes profesionales disponibles para atender a las personas con VIH. La delegación de funciones mejora el acceso al TAR en lugares donde no hay médicos (como los centros de salud rurales, los servicios relacionados con la TB y los servicios de salud maternoinfantil). Asimismo, permite que los médicos puedan pasar más tiempo ocupándose de situaciones clínicas más complejas, como las coinfecciones y otras afecciones comórbidas, la toxicidad del TAR o el fracaso del tratamiento.

Las orientaciones de la OMS de 2008 (118) recomiendan que las enfermeras y los clínicos no médicos inicien y mantengan el TAR de primera línea, y que los agentes de salud comunitarios puedan vigilar la evolución de las personas que reciben TAR durante un seguimiento prolongado. Dado que esas recomendaciones se basan en gran parte en la revisión de los programas y en las buenas prácticas vigentes, las evidencias relacionadas con la delegación de funciones respecto del TAR fueron revisadas durante la elaboración de las presentes directrices unificadas.

Según las presentes directrices, **el inicio del TAR** incluye determinar si el paciente necesita TAR (con arreglo a criterios clínicos e inmunológicos); evaluar las infecciones oportunistas; prestar asesoramiento sobre la observancia y prescribir el TAR de primera línea. **El mantenimiento del TAR** incluye llevar a cabo una evaluación clínica permanente, vigilar la toxicidad, el fracaso del tratamiento (clínico, inmunológico y virológico) y las infecciones oportunistas y otras coinfecciones; prestar asesoramiento sobre la observancia; y seguir prescribiendo el TAR. **Dispensar el TAR** incluye determinar si hay nuevos signos y síntomas, vigilar y apoyar la observancia, y dispensar medicamentos a los pacientes que ya siguen el tratamiento entre consultas clínicas periódicas.

Fundamentos y evidencias justificativas

En la revisión sistemática se encontraron tres ensayos aleatorizados y seis estudios observacionales relativos a la delegación de funciones. En conjunto, los datos no indicaron diferencias en la mortalidad y las bajas habidas durante la administración de asistencia cuando eran enfermeras o clínicos no médicos quienes iniciaban el TAR o se ocupaban de mantenerlo, o bien eran agentes de salud comunitarios quienes lo mantenían, frente a cuando eran médicos quienes prestaban ese tipo de atención. La calidad de la atención referida en esos estudios quedó garantizada mediante: 1) la capacitación, el asesoramiento y la supervisión de las enfermeras, los clínicos no médicos y los agentes de salud comunitarios, y el apoyo prestado a estos; 2) el establecimiento de indicaciones claras para la derivación de pacientes; 3) la implantación de sistemas de derivación de pacientes; y 4) la implantación de sistemas de vigilancia y evaluación. La educación del paciente puede ayudar a que los pacientes y sus familiares comprendan que la atención prestada por las enfermeras y los agentes de salud comunitarios no es de menor calidad que la que proporcionan los médicos (106–108,111,113,114,119–121).

Delegar el inicio y el mantenimiento del TAR a enfermeras y agentes de salud comunitarios debidamente capacitados y supervisados puede generar un ahorro considerable en los costos mediante: 1) la descentralización de la asistencia, derivándola a los centros de atención primaria; 2) la reducción de los gastos generales, al ser las enfermeras, los clínicos no médicos y los agentes de salud comunitarios quienes presten una atención de calidad (con resultados similares o mejores), en lugar de los médicos; y 3) la reducción de los gastos de agua, luz y demás, y de las instalaciones (si la atención se presta en establecimientos sanitarios y se complementa con la infraestructura de la comunidad).

9.6 Servicios de laboratorio y diagnóstico

9.6.1 Perspectiva general

Las recomendaciones que contienen estas directrices defienden un mayor acceso a la atención relacionada con el VIH y a su tratamiento, lo que, a su vez, requiere un mayor acceso a los servicios de laboratorio y diagnóstico. Para garantizar que los servicios de realización de pruebas sean precisos y fiables, es necesario crear sistemas adecuados de control de la calidad y robustecer los existentes.

Un país puede disponer de una multiplicidad de medios para realizar pruebas, como los laboratorios, los centros de salud materno-infantil, los centros de pruebas de detección del VIH y asesoramiento o las pruebas realizadas en la comunidad, y, por tanto, es preciso planificar y adoptar un enfoque múltiple y en red para seleccionar los sistemas de diagnóstico y laboratorio. Dado que en el mercado está entrando un número cada vez mayor de nuevas pruebas y sistemas de diagnóstico en los lugares de consulta, hay que garantizar que únicamente se utilicen medios de diagnóstico y equipos de máxima calidad. Hay que realizar una planificación estratégica que permita ubicar y armonizar adecuadamente las plataformas de pruebas, a fin de asegurar un uso y una costoefectividad adecuados.

9.6.2 Consideraciones relativas a la aplicación y buenas prácticas

La presente orientación, relativa al fortalecimiento de los servicios de diagnóstico y laboratorio, subraya la importancia de la capacidad de iniciativa y la buena gestión, la existencia de servicios de laboratorio de alta calidad, la expansión de los servicios de realización de pruebas y el perfeccionamiento del personal sanitario. Recomienda:

- fortalecer y ampliar los servicios de laboratorio y de diagnóstico;
- apoyar la creación de un sistema dedicado exclusivamente a la remisión de muestras;
- ampliar el acceso a las pruebas de la carga viral de VIH;
- respaldar la expansión de los servicios de diagnóstico para que incluyan la realización de pruebas en el lugar de consulta;
- capacitar y habilitar al personal sanitario encargado de la realización de pruebas; y
- garantizar el uso de medios de diagnóstico y planes de aplicación de máxima calidad que incluyan métodos de control de la calidad.

9.6.3 Fortalecimiento y ampliación de los servicios de laboratorio y diagnóstico

Las áreas que figuran a continuación son importantes para fortalecer la red de servicios de laboratorio y diagnóstico, y aplicar las recomendaciones de la directriz:

- normalizar los métodos de realización de pruebas, a fin de agilizar las adquisiciones, los controles de la calidad y la formación;
- incorporar nuevos métodos y sistemas de realización de pruebas en los planes y políticas estratégicas nacionales en materia de laboratorios;
- evaluar la eficacia de las pruebas de diagnóstico y sus características operacionales para validar los algoritmos de prueba (con opciones de reserva) antes de su introducción;
- llevar a cabo una planificación estratégica para ubicar y armonizar adecuadamente las plataformas de pruebas, a fin de asegurar un uso adecuado y su costoefectividad;
- ampliar las redes actuales de laboratorios para apoyar y supervisar la descentralización y la integración de los servicios de realización de pruebas, o facilitar el acceso a las pruebas cuando los servicios de diagnóstico no estén disponibles en los puntos de prestación de servicios; y
- asignar recursos suficientes, humanos y financieros, entre otros, que permitan asegurar la disponibilidad de los servicios de realización de pruebas.

9.6.4 Apoyo a la creación de un sistema dedicado exclusivamente a la remisión de muestras

Los sistemas de referencia de laboratorios y los procedimientos para la recogida y el procesamiento de muestras deben reforzarse, a fin de aumentar el acceso a las pruebas de la carga viral y otras pruebas (como el recuento de células CD4 y el diagnóstico precoz de lactantes). Proporcionar y fortalecer un sistema dedicado exclusivamente a la remisión de muestras que sea eficiente, seguro y costoefectivo requiere un transporte fiable de las muestras, que reúna condiciones adecuadas para muestras de sangre entera, plasma y MSS, así como un sistema de notificación rápida y fiable de los resultados de las pruebas al centro de referencia, y su vinculación con los servicios de asistencia. Informar con prontitud de los resultados es esencial para proporcionar la atención pertinente en el momento oportuno.

9.6.5 Aumento del acceso a las pruebas de la carga viral del VIH

Las directrices recomiendan monitorizar la respuesta al tratamiento, y diagnosticar y confirmar el fracaso del tratamiento mediante pruebas que determinen la carga viral. Para ello, es necesario fortalecer los servicios actuales de laboratorio y ampliarlos gradualmente hacia los centros periféricos, lo que puede incluir:

- fortalecer y potenciar las redes de recuento de células CD4 y de diagnóstico precoz de lactantes;
- velar por que los laboratorios dispongan de una infraestructura adecuada, suficiente personal técnico especializado en la realización de las pruebas, y programas de garantía y mejora de la calidad;
- alcanzar un equilibrio adecuado entre la realización centralizada de un volumen elevado de pruebas de laboratorio y su realización en los lugares donde se presta la atención en el caso de los centros de salud de zonas apartadas; y
- utilizar las MSS como medio para aumentar el acceso a las pruebas de la carga viral.

9.6.6 Ampliación de los servicios de diagnóstico a los lugares donde se presta la atención

La descentralización de los servicios de laboratorio y de diagnóstico requiere que todos los aspectos de las pruebas de laboratorio estén dispuestos para su uso antes del inicio de la prestación de servicios; ello incluye:

- utilizar solamente pruebas de diagnóstico de alta calidad, evaluadas y fiables;
- supervisar y monitorizar la calidad y fiabilidad de las pruebas realizadas en el lugar de consulta;
- establecer una estrategia de gestión de la cadena de suministro y del mantenimiento de los equipos; y
- establecer sistemas de gestión de datos que permitan detectar oportunamente los problemas de calidad y presentar informes de datos regionales y nacionales.

En el cuadro 9.2 se ofrecen orientaciones sobre la organización de los servicios de realización de pruebas en distintos niveles del sistema de salud.

Cuadro 9.2 Red estratificada de laboratorios en distintos niveles del sistema de salud

Nivel asistencial	Servicio de laboratorio	Recursos humanos
Nacional	<p>Inmunoanálisis enzimáticos para el diagnóstico.</p> <p>Recuento de alto rendimiento de células CD4.</p> <p>Tecnologías moleculares aplicadas al VIH, como la prueba de la carga viral y el diagnóstico cuantitativo y cualitativo precoz de lactantes.</p> <p>Pruebas de resistencia del VIH.</p>	Especialistas superiores de laboratorio.
Regional o provincial	<p>Inmunoanálisis enzimáticos para el diagnóstico.</p> <p>Recuento de alto rendimiento de células CD4.</p> <p>Tecnologías moleculares aplicadas al VIH, como la prueba de la carga viral y el diagnóstico cuantitativo y cualitativo precoz de lactantes.</p>	Especialistas de laboratorio y técnicos superiores.
Distrital	<p>Inmunoanálisis enzimáticos para el diagnóstico.</p> <p>Recuento de bajo rendimiento de células CD4.</p> <p>Química, hematología y microbiología.</p>	Técnicos y auxiliares de laboratorio.
Atención primaria	<p>Pruebas de diagnóstico rápido del VIH y otras pruebas in situ.</p> <p>Recogida de MMS.</p>	Personal sanitario capacitado de primer nivel, como enfermeras y clínicos no médicos.
Comunitario	Pruebas de diagnóstico rápido del VIH.	Agentes de salud comunitarios

Fuente: adaptado de: *WHO expert meeting report on short, medium, and longer term product development priorities in HIV-related diagnostics*, 6-7 de junio de 2012, Ginebra (Suiza) (122).

9.6.7 Orientación para el desarrollo de la capacidad de los profesionales sanitarios, incluidas la capacitación y la certificación del personal

Todos los países deben disponer de directrices para la cualificación del personal que se ocupará de realizar las pruebas de laboratorio. Las directrices han de incluir requisitos de formación para la realización de determinadas pruebas y el proceso de certificación y revalidación. Es necesario que todos los profesionales sanitarios encargados de realizar pruebas en los lugares de consulta estén capacitados y sean competentes en el procedimiento de realización de las pruebas, la toma de muestras y el control de la calidad, antes de poner en marcha esos servicios.

9.6.8 Implantación de sistemas integrales de gestión de la calidad

Resulta imprescindible establecer un sistema integral de gestión de la calidad que incluya la evaluación externa y el control de la calidad. El sistema de gestión de la calidad debe:

- implantarse en la red de laboratorios y en todos los lugares apartados donde se realicen pruebas;
- incorporarse en los procedimientos ordinarios de realización de pruebas y someterse a supervisión;
- garantizar que en los lugares donde se realizan las pruebas se lleven a cabo controles de la calidad, según proceda;
- garantizar que los lugares donde se realizan las pruebas formen parte de un régimen de evaluación externa de la calidad (programa de pruebas de competencia);
- garantizar el uso de procedimientos operativos normalizados en todos los procesos, incluidos la obtención y el procesamiento de muestras, los métodos de prueba, la interpretación de los resultados y la presentación de informes;
- garantizar que se utilicen diarios normalizados o que se realice una gestión electrónica de datos y de presentación de informes, que incluya la detección de errores y posibles errores de clasificación; y
- garantizar el mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos y las instalaciones.

9.7 Sistemas de gestión de compras y suministros

9.7.1 Perspectiva general

Garantizar en los lugares de consulta la disponibilidad de medicamentos esenciales, medios de diagnóstico y otros materiales fungibles de calidad en cantidades suficientes, de forma continua y a precios asequibles, es una función esencial de los sistemas de gestión de compras y suministros. El creciente número de personas que necesita atención crónica relacionada con el VIH, especialmente en entornos con una gran carga de infección por el virus, requiere un suministro ininterrumpido de productos sanitarios relacionados con el VIH. Para ello es indispensable fortalecer el sistema de gestión de compras y suministros en todos los niveles del sistema de salud. Por otra parte, los regímenes y las formulaciones de los ARV y las recomendaciones de tratamiento del VIH han de actualizarse periódicamente para tener en cuenta los nuevos avances y los nuevos datos científicos. Ello requiere un sistema de gestión de suministros más eficaz y dinámico que evite el desperdicio y el desabastecimiento.

9.7.2 Fundamentos y evidencias justificativas

Los programas de sida únicamente podrán dar los resultados deseados si todos los servicios que proporcionan TAR gozan de un suministro ininterrumpido y sostenido de ARV de gran calidad, preferentemente precalificados por la OMS. Los servicios relacionados con el TAR necesitan otros fármacos de apoyo, como los medicamentos para prevenir o tratar las infecciones oportunistas, así como reactivos, suministros y equipos de laboratorio para diagnosticar la infección por VIH y las infecciones oportunistas, vigilar la evolución de la infección por el VIH y la respuesta al tratamiento y detectar las reacciones adversas a los medicamentos. Dado que posiblemente un único centro de salud no pueda dispensar todos los productos farmacéuticos necesarios, en algunos centros los pacientes deberán poder acceder a los servicios a través de un sistema de derivación.

9.7.3 Consideraciones relativas a la aplicación y buenas prácticas

El apoyo a la gestión forma parte integrante de cada componente del ciclo de gestión de compras y suministros, a saber: selección, adquisición, almacenamiento y distribución, uso y supervisión. Engloba diversas actividades a todos los niveles del sistema de atención sanitaria, desde los programas nacionales, hasta los lugares donde se dispensan los medicamentos y se utilizan los medios de diagnóstico. Las principales actividades engloban la gestión del sistema de información, garantizar un flujo de información adecuado entre las partes interesadas a diferentes niveles, y asegurar los recursos financieros y de otro tipo, incluidos los medicamentos y medios de diagnóstico necesarios para el programa. A continuación, se proporcionan orientaciones generales sobre las actividades fundamentales de cada etapa del ciclo de gestión de suministros.

9.7.3.1 Selección de productos farmacéuticos y medios de diagnóstico

Los países que adapten estas directrices podrían tener que actualizar las listas nacionales de medicamentos, a fin de incluir los regímenes y formulaciones de ARV recomendados más recientemente. La ventaja de utilizar el concepto de lista de medicamentos esenciales es que permite a los sistemas de salud limitar la compra de otros medicamentos y medios de diagnóstico más caros o excluidos de la lista de la OMS y acelerar el registro de productos precalificados por la OMS para facilitar las adquisiciones de calidad garantizada (123). Si una combinación de dosis fija determinada u otro régimen ARV no figuran en la lista nacional o no está registrada en el país, los gestores de programas relacionados con el VIH tendrán que ponerse en contacto con la autoridad nacional en materia de reglamentación farmacéutica y solicitar la inclusión de estos fármacos en la lista y su registro.

El desarrollo pormenorizado de las directrices nacionales sobre el TAR, por ejemplo, para proporcionar recomendaciones sobre cómo gestionar la toxicidad o el fracaso del tratamiento, y sobre formulaciones recomendadas en función del peso y la edad, puede ayudar a normalizar las prácticas de prescripción y dispensación y facilitar la previsión de necesidades de ARV.

La introducción sincronizada de nuevas directrices que incluyan la planificación de la previsión, la adquisición y la distribución durante la incorporación y retirada graduales de ARV nuevos y antiguos, respectivamente, reducirá al mínimo el desperdicio de productos que se estén retirando y la escasez de nuevos productos recomendados.

En algunos entornos, las formulaciones pediátricas no están disponibles de forma generalizada. La lista nacional de medicamentos debería optimizarse en lo que respecta a las formulaciones pediátricas de ARV, a fin de incluir CDF de productos ranurados o dispersables que faciliten la observancia, y la gestión del suministro. Los países pueden estudiar la posibilidad de eliminar los productos menos elegidos y alinear las formulaciones pediátricas con las de adultos, siempre que sea posible.

Los profesionales sanitarios deben recibir capacitación a diferentes niveles en materia de gestión de productos farmacéuticos y medios de diagnóstico, que incluya la previsión, la adquisición y la distribución, así como con relación al modo de garantizar una supervisión adecuada a lo largo de todo el sistema de suministro.

9.7.3.2 Compras

Para adquirir ARV y medios de diagnóstico asequibles y de calidad garantizada de manera eficiente se necesita un sistema nacional de compras uniforme y armonizado (124,125). La adquisición debe basarse en la selección adecuada de los productos y la previsión de las necesidades, teniendo en cuenta el consumo, la expansión de los servicios, la incorporación y eliminación graduales de formulaciones, y la aplicación de nuevas recomendaciones. Habrán de adoptarse procedimientos transparentes para optimizar los precios de las compras y aplicar un sistema que garantice la calidad de la adquisición, el almacenamiento y la distribución de productos farmacéuticos, medios de diagnóstico y otros productos sanitarios de máxima calidad (124,126).

Los sistemas de compras deberán:

- adquirir las formulaciones de ARV en CDF más efectivas, termoestables y de calidad garantizada en cantidades adecuadas, al menor costo posible y en el momento oportuno;
- solicitar a los asociados que apoyan el programa nacional de sida que consoliden y armonicen los sistemas de gestión de compras y suministro de ARV y medios de diagnóstico, y unifiquen la demanda de esos fármacos y medios de diagnóstico, estudiando diferentes posibilidades de unificar la demanda mediante un sistema de licitación común;
- utilizar una base de datos de acceso público para facilitar el acceso a información sobre precios y promover la competencia (127–130); y
- seguir los principios expuestos en las directrices interorganismos de las Naciones Unidas sobre donaciones de medicamentos (131).

9.7.3.3 Almacenamiento y distribución

El adecuado almacenamiento y distribución de los medicamentos, los medios de diagnóstico y otros materiales relacionados con el VIH es un importante componente del sistema de gestión de suministros (véase el cuadro 9.3). La integridad y la calidad del producto han de mantenerse durante el almacenamiento y la distribución (125,132) y deben reducirse al mínimo los descartes por deterioro y caducidad de los productos. Hay que promover sistemas integrados de suministro cuando se planifique la descentralización, partiendo de lo que ya existe y fortaleciendo la capacidad cuando sea necesario. Así por ejemplo, la infraestructura existente de los programas de inmunización, incluidas las cadenas de frío, podría utilizarse para ampliar el suministro de formulaciones pediátricas, como las formulaciones líquidas de LPV/r. Los establecimientos han de disponer de un espacio de almacenamiento adecuado, personal capacitado y herramientas eficaces de gestión de suministros. Hay que racionalizar el número de niveles de almacenamiento para reducir la complejidad del sistema de suministro.

Deberá llevarse un inventario preciso y habrá que crear un sistema de seguimiento de los productos que entren y salgan de ese sistema. También deberá establecerse un ciclo sistemático de reabastecimiento basado en el consumo de los lugares de prestación de servicios. Hay que introducir flexibilidad en el sistema de suministro mediante procedimientos de notificación y redistribución de exceso de suministro de ARV, la realización de pedidos más frecuentes y la emisión de órdenes de compra no sistematizadas para reducir al mínimo la caducidad y el desabastecimiento, entre otras cosas. Los productos farmacéuticos y de diagnóstico deben almacenarse adecuadamente, en especial si la administración del TAR sigue descentralizándose y se aplica en un número cada vez mayor de establecimientos sanitarios periféricos. Será preciso adoptar medidas durante el transporte y el almacenamiento para evitar el robo y el fraude, como por ejemplo mediante sistemas de seguimiento de vehículos, zonas de almacenamiento seguras, auditorías y etiquetado de los ARV adquiridos por los programas de sida.

9.7.3.4 Uso y seguimiento

Disponer de sistemas de información sólidos garantiza la disponibilidad puntual de datos precisos y oportunos sobre el consumo de ARV, 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. Hacer un seguimiento de la gestión de compras y suministros mediante un uso eficaz de indicadores de alerta evitará el desabastecimiento y la acumulación de excedentes que provoca la caducidad de los productos (126).

Cuadro 9.3 Lista resumida de las cuestiones que hay que tener en cuenta en la gestión del suministro de productos farmacéuticos

Fase	Actividad	Medios
Planificación	Selección de productos	Directrices nacionales actualizadas sobre el VIH. Listas nacionales actualizadas que incluyan nuevos regímenes ARV, nuevas formulaciones y nuevos productos diagnósticos recomendados.
	Estimación y cuantificación de las necesidades de ARV	
Adquisición	Selección y localización de proveedores	Comunicación abierta y transparente con la industria. Proveedores precalificados. Establecimiento de mecanismos de examen.
	Garantía de la calidad de los productos y las fuentes	Criterios para la precalificación de fabricantes. Aplicación de un sistema de precalificación. Utilización del sistema de certificación de la OMS, inspección de la calidad de las muestras y realización de pruebas de calidad. Inspección física previa a la expedición junto con un muestreo aleatorio para su examen en laboratorio. Sistemas de control de registros y suministros.
	Organización de la adquisición	Evaluación permanente de las opciones de compra. Uso de un etiquetado y envasado especiales. Disponibilidad de reservas. Gestión de los acuerdos de compra.
Distribución, uso racional	Recepción de los suministros en el país	Trámites portuarios, lo que incluye la necesidad de disponer de fondos para pagar derechos e impuestos. Asegurar un almacenamiento adecuado a todos los niveles necesarios. Inspección física a la llegada de cada envío, con un muestreo aleatorio para la realización de pruebas en laboratorio.
	Distribución en el país	Sistema de logística para la distribución puntual entre los usuarios finales.
	Uso y monitorización racionales de los productos farmacéuticos	Capacitación adecuada de los profesionales. Sistemas de seguimiento y notificación, que incluyan la monitorización de efectos adversos de cara a la selección; prescripción racional; previsión. A nivel central, se deberá dejar constancia de cualquier incidente, como robos, retirada de productos por el proveedor, calidad deficiente y reacciones adversas a los fármacos, e informar a diferentes niveles y a todos los órganos pertinentes. Ello supondrá la elaboración de formularios de notificación de incidencias, en los que deberá indicarse dónde hay que remitirlos y qué medidas han de adoptarse.

ORIENTACIONES PARA LOS GESTORES DE PROGRAMAS

10

10.1	Introducción	202
10.2	Proceso de toma de decisiones	203
10.3	Datos para apoyar el proceso de toma de decisiones	203
10.3.1	Perspectiva general	203
10.3.2	Epidemiología nacional y local del VIH	204
10.3.3	Análisis del desempeño y la respuesta de los programas	204
10.3.4	Contexto socioeconómico, político y jurídico	204
10.4	Parámetros fundamentales de la toma de decisiones	207
10.4.1	Ética, equidad y derechos humanos	207
10.4.2	Impacto y costoefectividad	207
10.4.3	Oportunidades y riesgos	208
10.5	Consideraciones sobre la aplicación relativas al sistema de salud	209
10.6	Consideraciones relativas a la aplicación de recomendaciones clave	211
10.7	Aplicación de las recomendaciones en diferentes contextos	216
10.7.1	Perspectiva general	216
10.7.2	Aplicación de las recomendaciones en diferentes situaciones epidémicas	217
10.8	Instrumentos útiles para el cálculo de costos y la planificación	218

Objetivo de este capítulo

Proporcionar orientaciones programáticas de utilidad para los órganos de decisión y los planificadores de ámbito nacional a la hora de adoptar y aplicar las recomendaciones clínicas y operacionales de las presentes directrices.

10. ORIENTACIONES PARA LOS GESTORES DE PROGRAMAS

10.1 Introducción

Las presentes directrices recomiendan ampliar el número de personas candidatas al TAR y promover nuevos regímenes de primera y segunda línea, y proponen la introducción de cambios en los enfoques y las estrategias relativas a la monitorización de laboratorio, con el fin de potenciar al máximo la efectividad del tratamiento. Las partes interesadas nacionales han de tomar varias decisiones importantes a la hora de trasladar de forma óptima esas recomendaciones a la práctica nacional. Así por ejemplo, si bien las pruebas sobre la eficacia clínica apoyan la adopción de intervenciones, también han de tenerse en cuenta cuestiones como el costo y la costoefectividad, consideraciones éticas y de derechos humanos, las percepciones de los diferentes sectores interesados, y el marco jurídico y regulador (1).

Los gestores de los programas nacionales de sida desempeñan un papel único en la gestión del proceso de adaptación y aplicación de las recomendaciones contenidas en las directrices sobre el VIH en sus respectivos países. En primer lugar, la convocación de un proceso consultivo amplio, incluyente y transparente puede ayudar a definir qué cambios son pertinentes y necesarios en los programas, como por ejemplo, revisar los protocolos, las directrices y los reglamentos nacionales. En segundo lugar, y de manera simultánea, es preciso obtener los recursos financieros y el apoyo político necesarios para aplicar los cambios propuestos. En tercer lugar, hay que disponer de sistemas que garanticen que todos los asociados de todos los niveles se hagan cargo de la aplicación, y que se documente adecuadamente el desempeño a fin de fundamentar las decisiones relativas a la programación y mantener el apoyo político. Por último, debe apoyarse la investigación sobre la aplicación y las operaciones, de manera que puedan evaluarse enfoques innovadores y aplicarse a escala poblacional.

Los derechos humanos y los principios éticos deben guiar la revisión de las políticas nacionales sobre tratamiento, con el fin de velar por su equidad y atender las necesidades específicas de todos los beneficiarios. Las nuevas recomendaciones han de nutrir la visión general de los programas de sida, así como sus metas y sus objetivos, y, por tanto, será necesario adaptar los planes estratégicos vigentes para asegurar la coherencia, evitar duplicaciones y aprovechar posibles economías de escala (2).

Debido a que los programas de sida han ido madurando y se centran cada vez más en la prevención, el tratamiento, la atención y el apoyo a largo plazo, las respuestas nacionales han de plantearse en el contexto más amplio de la salud y el desarrollo. La sostenibilidad y la efectividad de los programas de sida pueden mejorar en gran medida si se crean y fortalecen vínculos con otros programas sanitarios y no sanitarios (3).

10.2 Proceso de toma de decisiones

Las decisiones relativas a la aplicación de las recomendaciones mundiales deben adoptarse mediante un proceso transparente, abierto y bien fundamentado, que reconozca el carácter multisectorial de la respuesta al VIH. Los programas nacionales de sida han de considerar la creación de un grupo de trabajo multidisciplinario, en caso de no existir, que asesore acerca de las opciones existentes y las decisiones necesarias para actualizar y aplicar las directrices nacionales. Algunas de las funciones de ese grupo consultivo sobre la aplicación de las directrices pueden ser: 1) examinar el contexto epidemiológico nacional actual con relación al VIH y la TB, en particular en lo que respecta a la respuesta del sector sanitario y el entorno normativo general; 2) evaluar las evidencias existentes a nivel mundial y local acerca de las nuevas recomendaciones, y asesorar sobre la forma de interpretarlas adecuadamente en el contexto local; y 3) definir cuestiones relacionadas con la aplicación, como los costos estimados, las necesidades de recursos humanos o de infraestructura, y explicar la manera en que han de abordarse esas cuestiones (4). En las secciones 10.3 y 10.5 se tratan estos temas con mayor detalle.

Si bien son los gestores de los programas nacionales quienes deben supervisar el proceso de toma de decisiones, este debe ser representativo. La amplia participación de los sectores interesados en la formulación, la aplicación, la monitorización y la evaluación de las políticas contribuirá a garantizar que la adaptación nacional de las directrices mundiales dé lugar a programas de sida legítimos, aceptables, efectivos y equitativos, que se ocupen de las necesidades de la población (1,5).

La composición del grupo de trabajo podrá variar con el tiempo y dependerá de las recomendaciones específicas que vayan a tratarse. Por ejemplo, al estudiar la forma de mejorar los programas de PTMI, deberá llevarse a cabo una planificación conjunta con los responsables de la salud maternoinfantil. En la lista de verificación 10.1 se enumeran los elementos fundamentales que deben tenerse en cuenta a la hora de establecer un proceso de toma de decisiones transparente e incluyente.

10.3 Datos para apoyar el proceso de toma de decisiones (5)

10.3.1 Perspectiva general

Las decisiones sobre el modo de adaptar y aplicar las presentes directrices deben basarse en una evaluación cuidadosa de la dinámica epidemiológica y el desempeño de los programas, a fin de determinar los aspectos positivos y negativos de estos, y los cambios que es necesario introducir en las políticas, en consonancia con el principio «conoce tu epidemia, conoce tu respuesta» (lista de verificación 10.1) (6,7). En algunos países, esos datos pueden obtenerse a partir de las actividades periódicas de monitorización y evaluación, o mediante evaluaciones más recientes de los programas. Por otra parte, la realización de nuevos análisis, como por ejemplo, estudios sobre las formas de transmisión del VIH, puede estar justificada para obtener información sobre los elementos epidemiológicos o de respuesta de mayor importancia. Siempre que sea posible, los datos cuantitativos y cualitativos han de desglosarse en función del sexo, la edad, las distintas categorías administrativas subnacionales (como regiones y distritos) y otras estratificaciones pertinentes, como por ejemplo poblaciones clave, para lograr que las nuevas políticas puedan combatir las inequidades en el acceso y ampliar la cobertura de las intervenciones. La integración de los sistemas de información sanitaria, incluidos los registros de las historias clínicas, en bases de datos electrónicas es fundamental para poder facilitar la gestión de la creciente cantidad de datos y mejorar su robustez y disponibilidad a la hora de tomar decisiones sobre los programas (véase la sección 11.5).

10.3.2 Epidemiología nacional y local del VIH

El análisis epidemiológico debe informar sobre la prevalencia en la población general y en poblaciones clave específicas, así como sobre la tasa de adquisición de la infección por VIH y sobre quiénes la contraen, incluidos los lactantes, los niños pequeños, las embarazadas y las parejas serodiscordantes. Al medir la prevalencia y la incidencia hay que tratar de determinar cuáles son las poblaciones con mayor riesgo de infección por VIH, en particular en las epidemias generalizadas;⁹ además, es necesario disponer de estimaciones adecuadas del tamaño de esas poblaciones para poder interpretar correctamente los resultados (9). También deberán recopilarse datos sobre la prevalencia y la incidencia de coinfecciones importantes (como la TB y las hepatitis B y C) y otras afecciones comórbidas, a fin de fundamentar la adopción de decisiones.

10.3.3 Análisis del desempeño y la respuesta de los programas

Determinar si los programas actuales de TAR son adecuados para atender las necesidades definidas requiere conocer quién accede a esos servicios en cada momento. Los programas han de evaluar los niveles de cobertura de los ARV en la población general y en las poblaciones clave; la fase de la enfermedad en el momento de acceder a los servicios de atención; el grado en que esos grupos permanecen en los programas de atención y tratamiento; los regímenes ARV utilizados y el efecto del TAR en la supresión de la carga viral; y la morbilidad y mortalidad. Los programas que estén considerando elevar el umbral de células CD4 para iniciar el TAR deberían, si es posible, disponer de datos sobre el recuento mediano de células CD4 y la fase en que está la infección por VIH en el momento de su diagnóstico y en el momento de iniciar el tratamiento. El desglose de datos en función de los distintos grupos permite evaluar las necesidades de ARV y establecer prioridades en la prestación de servicios. Los datos sobre observancia, permanencia y supresión de la carga viral son fundamentales para determinar la calidad de los servicios prestados. La vigilancia de la farmacoresistencia transmitida y adquirida del VIH también puede contribuir a tomar decisiones informadas a la hora de elegir el régimen óptimo (recuadro 11.1). Siempre que sea posible, también deberán examinarse los indicadores de impacto, tales como los cambios en la incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH.

10.3.4 Contexto socioeconómico, político y jurídico

El examen de los datos epidemiológicos y programáticos no estará completo si no se entienden bien los aspectos que aumentan la vulnerabilidad al VIH y cómo diversos factores políticos, sociales, económicos y jurídicos afectan a la capacidad y voluntad de distintos grupos —por ejemplo, hombres, mujeres, adolescentes, trabajadores del sexo, hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales y consumidores de drogas inyectables— para acudir y acceder a los servicios de salud. La estigmatización, la discriminación, la pobreza, las desigualdades entre hombres y mujeres, la educación y la migración son elementos fundamentales que deben tenerse en cuenta para formular programas eficaces contra el VIH. El marco jurídico también puede afectar al acceso a las intervenciones: por ejemplo, las leyes relacionadas con los derechos de propiedad intelectual y las que penalizan la homosexualidad, la exposición al VIH o su transmisión, el consumo de drogas y el trabajo sexual. Esas leyes han de revisarse y reformarse para eliminar las prácticas discriminatorias, reducir la vulnerabilidad al VIH, mejorar el acceso a los servicios de salud y proteger los derechos humanos.

⁹ En algunos países se han elaborado estimaciones de la incidencia en función de los modos de transmisión, que están disponibles en el ONUSIDA (8).

Lista de verificación 10.1. Evidencias y proceso de toma de decisiones

Proceso de toma de decisiones (10,11)

1. ¿Sigue el proceso principios que garanticen que se tomarán decisiones adecuadas y bien fundadas?

- Publicidad. ¿Es transparente y abierto? ¿Están a disposición del público las evidencias y la justificación de las decisiones adoptadas?
- Pertinencia. ¿Conviene los grupos de interés afectados por estas decisiones en que esa justificación se asienta en razones, principios y evidencias pertinentes?
- Posibilidad de revisión y apelación. ¿Pueden revisarse o apelarse las decisiones a la luz de nuevas evidencias y argumentos?
- Cumplimiento. ¿Conocen todas las partes interesadas los medios que garantizan el cumplimiento de esos principios (publicidad, pertinencia y posibilidad de revisión)?

2. ¿Se ha dado cabida a representantes de todos los sectores interesados?

- Expertos y gestores de programas, incluidos expertos y representantes de ámbitos como la salud sexual y reproductiva, la salud maternoinfantil, la TB, los programas de sida (TAR, pruebas de detección del VIH y asesoramiento y PTMI), las drogodependencias y la reducción de daños.
- Personal sanitario, incluidos médicos, personal de enfermería y asesores de dispensarios donde se proporcione atención y tratamiento contra el VIH a niños y adultos, programas de salud en las prisiones, servicios de salud maternoinfantil, establecimientos sanitarios relacionados con la TB y servicios de reducción del daño y tratamiento de las drogodependencias del sector público y el sector privado.
- Sociedad civil, incluidas las personas con VIH, las mujeres y los grupos de jóvenes, los líderes religiosos, las personas con discapacidad y los representantes de poblaciones clave, como hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales, trabajadores del sexo y consumidores de drogas inyectables.
- Especialistas técnicos, incluidos los expertos en áreas técnicas específicas, como los servicios de laboratorio, farmacia, farmacoresistencia, gestión de la toxicidad, cadena de suministro y salud comunitaria.
- Organismos públicos asociados, incluidos los representantes de otros ministerios pertinentes (como el de finanzas y planificación) y los órganos públicos de ámbito no central (por ejemplo, provincial), los organismos internacionales, los grupos confesionales, otras organizaciones no gubernamentales y entidades comunitarias locales, y los proveedores de servicios del sector privado.
- Expertos en finanzas y presupuestos, por ejemplo, funcionarios encargados de presupuestos de programas y especialistas en economía sanitaria, instituciones académicas, incluidos expertos en investigaciones operativas, estudios sobre la aplicación, capacitación y supervisión.
- Asociaciones profesionales que integran a diferentes grupos de profesionales sanitarios (como médicos, personal de enfermería y agentes de salud comunitarios).

3. ¿Pueden todas las partes interesadas participar de forma efectiva, ser escuchadas e influir en la toma de decisiones?

- ¿Pueden las partes interesadas acceder a la información en un lenguaje comprensible y por escrito?
- ¿Está organizado el proceso de modo tal que todos los sectores interesados puedan participar de forma útil y provechosa?
- ¿Se ha establecido la existencia de posibles obstáculos sociales, culturales y jurídicos que impidan una participación real de partes interesadas históricamente marginadas? ¿Se han adoptado medidas al respecto?

4. Transparencia respecto de las razones que han motivado las decisiones adoptadas

¿Son transparentes los criterios utilizados en la toma de decisiones? ¿Se exponen de forma explícita las razones con referencia a lo siguiente?:

- la evidencia científica, incluida la efectividad y los riesgos;
- los costos de oportunidad de las intervenciones, incluida la costoeffectividad;
- los efectos en la equidad (distribución de los beneficios y las cargas sanitarias para los diferentes grupos).

Lista de verificación 10.1 (continuación)

El papel de las evidencias en la toma de decisiones

1. Incidencia y prevalencia del VIH

- ¿En qué grupos de población son más elevadas la incidencia y la prevalencia del VIH? Entre los criterios pertinentes figuran el sexo, el entorno (urbano o rural), la edad, el nivel de ingresos, la población general y las embarazadas, y las poblaciones clave (como los hombres que tienen relaciones homosexuales, los consumidores de drogas inyectables, los trabajadores del sexo y los presos).
- ¿Cuál es la seroprevalencia del VIH entre las parejas de los casos índice? ¿Cuál es la incidencia de la infección por VIH en parejas serodiscordantes?

2. Análisis del programa y de la respuesta

¿Se han tenido en cuenta en el proceso de toma de decisiones las cuestiones siguientes?:

- la cobertura actual de las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento desglosada en función de los estratificadores pertinentes;
- la cobertura actual del TAR desglosada en función de los estratificadores pertinentes;
- la cobertura actual de ARV para la PTMI y el TAR en las embarazadas con VIH;
- el recuento mediano de células CD4 y la fase en que está la infección en las personas que inician el TAR;
- el porcentaje de personas que han iniciado TAR que están vivas y siguen recibiendo TAR al cabo de 12, 24 y 60 meses;
- la prevalencia de la supresión viral (y el porcentaje de fracasos del tratamiento) entre las personas que reciben TAR después de 12 meses;
- la prevalencia de la farmacoresistencia del VIH entre las personas que inician TAR de primera línea y entre los que ya están recibiendo tratamiento.

3. Equidad en el acceso

- Partiendo de la revisión de los datos epidemiológicos y de los programas sobre la respuesta, ¿promueven las recomendaciones un mayor acceso a los ARV y a otros servicios para personas con menor acceso o más necesitadas, incluidas las poblaciones clave?

4. Armonización entre las evidencias y las recomendaciones

- ¿Se adecúan las recomendaciones al contexto epidemiológico en que van a aplicarse?
- ¿Están armonizadas las recomendaciones con la visión, las metas y los objetivos del programa, y sirven de apoyo a su aplicación?
- ¿Han tenido en cuenta las recomendaciones las evidencias de ámbito local y nacional?

5. Cuestiones relacionadas con el contexto

- ¿Se ha tenido en cuenta en el proceso de toma de decisiones cómo afectan la pobreza, las desigualdades entre sexos, la educación, la estigmatización, la discriminación y la migración a la vulnerabilidad al VIH y el acceso a los servicios?
- ¿Existen leyes y prácticas punitivas, a cualquier nivel, con relación a la transmisión del VIH, el trabajo sexual, el consumo de drogas o la homosexualidad?
- ¿Se ha definido el modo en que se responderá ante esos obstáculos y cómo afectarán las respuestas a la planificación de los programas?
- ¿Existen obstáculos jurídicos o de carácter normativo respecto de la posibilidad de que los adolescentes puedan acceder de forma independiente a las pruebas de detección, el asesoramiento, el tratamiento y la atención en relación con el VIH?

10.4 Parámetros fundamentales de la toma de decisiones

10.4.1 Ética, equidad y derechos humanos

La existencia de múltiples obstáculos jurídicos, sociales y normativos ha dado lugar a desigualdades en el acceso al tratamiento y la atención relacionados con el VIH. Así por ejemplo, datos procedentes de 19 países de Europa y Asia Central indican que, si bien las personas que consumen drogas inyectables suponían el 62% de los casos de VIH con una vía de transmisión conocida registrados hasta 2010, solo representaban el 22% de las personas que recibían TAR en los países encuestados (12,13).

Los compromisos adquiridos a nivel mundial y nacional exigen que se proporcione tratamiento y prevención para el VIH a todas las personas que lo necesiten, de conformidad con los principios de derechos humanos de no discriminación, responsabilidad y participación (14–16). Las estrategias nacionales contra el VIH han de planificarse y aplicarse desde el principio con el objetivo final de prestar el conjunto integral de servicios e intervenciones recomendados en las presentes directrices lo antes posible.

En el proceso de revisión y adaptación de las directrices también deberán observarse los principios éticos fundamentales de justicia, equidad y urgencia. Formular políticas eficaces y equitativas implica centrar las estrategias en ofrecer una solución integral con relación a los obstáculos que impiden el acceso a los servicios de pruebas, prevención y tratamiento, en particular en lo que respecta a las poblaciones clave. Un examen de los servicios prestados en los establecimientos sanitarios y en la comunidad puede servir para conocer el grado en que estos son aceptables y están adaptados a las necesidades específicas de las poblaciones clave.

10.4.2 Impacto y costoefectividad

Uno de los objetivos importantes de los programas y políticas de salud pública es lograr que sus actuaciones tengan un impacto positivo en la población. Algunos ejemplos del impacto de los programas de VIH son la reducción de la incidencia, la prevalencia, la morbilidad y la mortalidad del VIH, así como la mejora de la calidad de vida (17). A menudo, esos efectos son el resultado de un complejo conjunto de factores y de la combinación de diferentes insumos y actividades o procesos, y generalmente no pueden atribuirse a una sola intervención o programa (5).

El análisis de costoefectividad es uno de los instrumentos de evaluación económica utilizados para determinar el valor de la prestación de servicios concretos. La evaluación económica permite establecer los costos y las consecuencias de programas alternativos, que posteriormente se comparan para determinar el modo de generar los mayores beneficios para la salud. En el análisis de costoefectividad, el impacto suele medirse mediante indicadores relacionados con un cambio en el estado de salud, como los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) ganados, que incluye el número estimado de muertes e infecciones evitadas. Como se ha demostrado con la ampliación del TAR en los países de ingresos bajos y medios, la costoefectividad de las intervenciones sanitarias también evoluciona a lo largo del tiempo, dado que los costos suelen reducirse a consecuencia del aumento de escala, las mejoras tecnológicas o el diseño de sistemas asistenciales más eficientes.

Durante la elaboración de estas directrices, un consorcio independiente de grupos de investigación creó diversos modelos matemáticos para evaluar el impacto epidemiológico y clínico, así como las relaciones de costoefectividad de diferentes intervenciones, en particular las relacionadas con el inicio precoz del TAR, y después los comparó entre sí (recuadro 10.1).

Si bien la evaluación de la costoefectividad y el impacto sanitario puede ser útil para comparar de forma sistemática diferentes intervenciones de los programas, esos factores han de considerarse desde el punto de vista de las consecuencias éticas, la equidad y los derechos humanos asociados a las diferentes líneas de acción, especialmente en los entornos en que no todos los individuos que cumplen los requisitos para recibir TAR tienen acceso a él.

Las inversiones en programas que funcionan como facilitadores esenciales (como los programas de tratamiento integrado y de educación básica en derechos, los servicios jurídicos, los programas de reducción de la estigmatización y la discriminación, la capacitación del personal sanitario y la aplicación de la ley) pueden desempeñar un papel importante para superar los obstáculos al acceso al tratamiento y a otros servicios relacionados con el VIH, y lograr que los pacientes no interrumpan el contacto con los servicios asistenciales. En sí mismos, esos programas pueden contribuir a la costoefectividad general, además de alcanzar otros objetivos importantes, como reducir la discriminación (18).

Recuadro 10.1 Estimación del impacto y la costoefectividad de determinadas recomendaciones por medio de modelos matemáticos: resultados del consorcio independiente *HIV Modelling Consortium*

Es posible que al aplicar estas directrices, los gestores de los programas de sida tengan que afrontar decisiones complejas sobre cómo asignar de forma óptima los recursos para el tratamiento del VIH: por ejemplo, determinar la distribución relativa de recursos para extender la realización de pruebas de detección del VIH y su vinculación a la asistencia, y aumentar el acceso al TAR, partiendo de la ampliación de los criterios para recibir tratamiento.

El *HIV Modelling Consortium*, un grupo independiente integrado por centros de investigación (www.hivmodelling.org), utilizó varios modelos matemáticos independientes basados en los conjuntos de datos de cuatro países con diferentes tipos de epidemias y distintos grados de cobertura con ARV (India, Sudáfrica, Viet Nam y Zambia), con el fin de examinar los beneficios para la salud, el costo y la costoefectividad de diferentes estrategias para ampliar los criterios para recibir TAR, así como la administración de pruebas y el acceso a la asistencia relacionada con el VIH (19). (Véase el anexo que figura en el sitio web <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes/en/>). En cada uno de los casos, se examinó una serie de opciones; por ejemplo, se estudiaron distintos umbrales para iniciar el TAR (≤ 500 células CD4/mm³, todas las personas con VIH o poblaciones clave específicas), partiendo de configuraciones actuales y ampliadas para la realización de pruebas de detección del VIH y su vinculación a los servicios asistenciales. Se estimaron los costos y los beneficios sanitarios, individuales y de carácter preventivo asociados a cada intervención, incluidos los cambios en la incidencia del VIH, la reducción de la pérdida de años de vida sana y el costo a lo largo del tiempo. Los modelos mencionados también se utilizaron para examinar la costoefectividad relativa de las estrategias, a fin de determinar cuál de ellas permitiría previsiblemente potenciar al máximo los beneficios sanitarios con un presupuesto dado.

Se observó que la ampliación de los criterios para recibir TAR estableciendo el umbral para iniciar el tratamiento en una cifra ≤ 500 células CD4/mm³ resultaba muy costoefectiva en entornos de ingresos bajos y medios. Ahora bien, combinando la ampliación de los criterios con un aumento considerable en la realización de pruebas de detección del VIH y su vinculación a los servicios asistenciales se generaban mayores beneficios, sobre todo en entornos con una baja cobertura de TAR. Ampliar los criterios para recibir TAR e incluir a todos los adultos con VIH (independientemente del recuento de células CD4) resultó ser menos costoefectivo que ampliar el criterio a un recuento de ≤ 500 células CD4/mm³, debido a que las mejoras que se producen en la salud a medida que se incrementa el umbral de células CD4 para iniciar el TAR son menos inmediatas.

Los resultados de los modelos deben interpretarse teniendo en cuenta algunas limitaciones importantes. Muchas de estas conclusiones podrían cambiar de manera sustancial dependiendo de los supuestos de gastos, en particular en lo que respecta a las pruebas y el asesoramiento, y la permanencia en el proceso asistencial previo al TAR. Por otro lado, los modelos no examinaron cómo se verían modificados el impacto estimado y la costoefectividad de distintas intervenciones si se combinaran o se aplicarían únicamente en parte. Los modelos tampoco consideraron la posibilidad de aplicar intervenciones no basadas en los ARV, y no incluyeron varios temas importantes, como el tratamiento de los niños.

10.4.3 Oportunidades y riesgos

Las recomendaciones contenidas en estas directrices ofrecen la posibilidad de seguir reduciendo la mortalidad relacionada con el VIH, mejorando la calidad de vida, reduciendo el número de personas que contrae la infección por VIH y potenciando la efectividad del tratamiento. Los beneficios derivados de su aplicación serán, con toda probabilidad, muy superiores a la inversión inicial necesaria y ofrecen la posibilidad de cambiar radicalmente el curso de la epidemia. Sin embargo, hay factores internos (como los recortes presupuestarios, el robo de ARV, la pérdida de profesionales sanitarios competentes y la aparición de farmacoresistencia), y contingencias externas (como la retirada de apoyo financiero externo, la inestabilidad política y las catástrofes naturales) que podrían afectar negativamente a su aplicación. Es fundamental diseñar estrategias que permitan mitigar ese tipo de situaciones, a fin de asegurar la continuidad de la prestación de servicios, en especial para las personas más necesitadas (20).

10.5 Consideraciones sobre la aplicación relativas al sistema de salud

Al estudiar la forma de aplicar de manera óptima estas directrices, los países deberán analizar los aspectos presupuestarios, las necesidades en materia de recursos humanos y otros factores que puedan afectar al sistema de salud, a fin de determinar cuáles son los insumos y los sistemas disponibles, y qué áreas necesitan nuevas inversiones. Los seis elementos constitutivos de los sistemas de salud definidos por la OMS proporcionan un marco de análisis útil (21). En la lista de verificación 10.2 figura una relación de cuestiones fundamentales clave en esas áreas. Estas consideraciones no deben determinar si una recomendación en particular debe incluirse en las directrices nacionales o no, sino que pueden utilizarse como medio para comprender las repercusiones de una recomendación y el modo más conveniente de adaptarla y movilizar recursos para su aplicación. Al examinar las consecuencias presupuestarias relativas a recomendaciones específicas, también es importante tener en cuenta el costo de la inacción en términos de aumento de la mortalidad, la morbilidad y la transmisión del VIH. En el plan de aplicación deberá definirse claramente el conjunto de actividades que es necesario llevar a cabo en un período de tiempo determinado para lograr los resultados deseados; también deberá establecerse una división clara del trabajo entre todas las partes que intervengan en la ejecución de los programas.

Es preciso disponer de sistemas de gestión de compras y suministros robustos que permitan garantizar la disponibilidad constante de todos los fármacos, medios de diagnóstico y otros productos básicos necesarios en los distintos niveles del sistema de salud. Puede recurrirse a la compra unificada o colectiva a fin de reducir el gasto mediante economías de escala; también es fundamental hacer una cuidadosa previsión de la demanda para reducir al mínimo el desperdicio de productos. Siempre que sea posible deberán utilizarse CDF y regímenes terapéuticos con una sola toma diaria, a fin de fomentar la observancia y hacer que el tratamiento sea lo más cómodo posible para las personas que lo reciben y sus cuidadores. También deberá revisarse la capacidad de los laboratorios y habrá que fortalecer los servicios para hacer frente a una mayor demanda; en todos los contextos deberán utilizarse sistemas de información sanitaria normalizados a nivel nacional y sistemas de seguimiento del paciente. Asimismo, es preciso llevar a cabo intervenciones más enérgicas que permitan potenciar al máximo la observancia del tratamiento y la permanencia en el proceso asistencial. Podría ser necesario realizar intervenciones específicas en determinados contextos, como el seguimiento de madres e hijos tras el parto.

La calidad de la atención sanitaria es una dimensión fundamental que hay que tener en cuenta en el proceso de planificación y adaptación. En ocasiones, la rápida expansión observada durante la última década ha generado deficiencias en la calidad de la prestación de servicios que han afectado negativamente, por ejemplo, las tasas de observancia, el inicio de la atención en el momento adecuado o la permanencia en los programas de TAR. La aplicación de las nuevas directrices ofrece la oportunidad de examinar y buscar soluciones integrales que permitan subsanar esas deficiencias. Fundamentalmente, esto requiere sistemas de monitorización y evaluación eficaces (véase el capítulo 11). Un aspecto clave de los mecanismos de garantía de la calidad es la clara delimitación de cometidos y responsabilidades con relación al ejercicio de las distintas funciones y aportaciones (por ejemplo, el liderazgo, la financiación, la gestión de la cadena de suministro, los recursos humanos, la monitorización y la evaluación necesarias para prestar los servicios con eficacia a nivel nacional, regional y distrital, en los establecimientos sanitarios y por parte de cada uno de los clínicos). La creación de un marco de garantía y mejora de la calidad de las pruebas del VIH y el asesoramiento podrá servir de referencia para otras intervenciones más amplias destinadas a mejorar y garantizar la calidad del proceso asistencial (22).

Los programas eficaces de sida tienen un carácter multisectorial y van más allá de las intervenciones biomédicas. Es esencial evaluar la manera de vincular de forma óptima las intervenciones contra el VIH con otros programas de salud y servicios no sanitarios a fin de aumentar la cobertura y optimizar los recursos. En la planificación también debe tenerse en cuenta la diversidad de proveedores que intervienen en la prestación de servicios de salud, tales como las organizaciones públicas, las organizaciones privadas y las organizaciones sin ánimo de lucro. La participación de la comunidad y las estrategias de divulgación entre iguales son fundamentales para mejorar la forma en que están diseñados los programas, promover su sostenibilidad y potenciar al máximo la cobertura.

Lista de verificación 10.2 Cuestiones clave sobre la aplicación relativas al sistema de salud

La aplicación satisfactoria de las nuevas recomendaciones depende de varias decisiones importantes en áreas clave de los programas.

1. Comunicación, liderazgo y promoción

- ¿Se ha determinado quién se responsabilizará de actualizar los materiales existentes, incluidas las directrices sobre prestación de servicios; los protocolos; los procedimientos operativos clínicos y de laboratorio normalizados; los instrumentos de monitorización y evaluación; los mecanismos o sistemas de seguimiento de pacientes; los manuales de referencia; el material para la capacitación del personal sanitario; los instrumentos de trabajo; las listas de verificación de supervisión; y el material para la información, educación y comunicación pública?
- ¿Se ha decidido cómo se comunicarán las nuevas recomendaciones a: 1) los gestores locales de programas, en particular las instituciones públicas, las instituciones privadas y las organizaciones sin ánimo de lucro; 2) los profesionales sanitarios; y 3) otras partes interesadas, como las personas con VIH?
- ¿Se ha acordado quién se encargará de las labores de promoción y sensibilización ante partes interesadas como los dirigentes políticos, el personal sanitario y los medios de comunicación?

2. Dotación de personal y recursos humanos

- ¿Se ha determinado cuánto personal adicional se necesita para aplicar las nuevas recomendaciones? ¿Qué profesionales sanitarios (médicos, funcionarios de sanidad, personal de enfermería, matronas, trabajadores comunitarios y auxiliares de laboratorio) se necesitan y cómo pueden contratarse?
- ¿Puede recurrirse a la delegación y el reparto de funciones para optimizar los recursos humanos disponibles y ampliar la prestación de servicios? (véase la sección 9.5.2).

3. Fármacos y suministros

- ¿Hay algún nuevo fármaco (por ejemplo, ARV) que se necesite para aplicar las nuevas recomendaciones? ¿En qué cantidades?
- ¿Se ha determinado qué sistemas se necesitan para prever las necesidades y adquirir fármacos y otros productos al mejor precio posible?
- ¿Se ha elaborado un plan de transición para abandonar progresivamente fármacos antiguos (como la d4T) e introducir otros nuevos?
- ¿Deben fortalecerse los sistemas de gestión de suministros –sobre todo nivel periférico– para gestionar un aumento de la demanda?
- ¿Se ha puesto en marcha un proceso regulador para aprobar y registrar nuevos fármacos y medios de diagnóstico de manera periódica?
- ¿Se dispone de sistemas de control de la calidad de los laboratorios y de garantía externa de la calidad? ¿Están en pleno funcionamiento?
- ¿Permite la legislación nacional comprar e importar todos los productos básicos necesarios? ¿Existen problemas de patentes? ¿Pueden aprovecharse las flexibilidades previstas en el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) para promover el acceso?

4. Organización del sistema

- ¿Son adecuados los vínculos y los sistemas de derivación?
- ¿Deben estar los servicios descentralizados o integrados a fin de apoyar la aplicación de las políticas?
- ¿Se han formulado las políticas en consulta con los gestores de otros programas conexos (como los servicios de lucha contra la TB, los servicios de salud materno-infantil y los servicios relacionados con las drogodependencias)?

5. Infraestructura

- ¿Se ha determinado cuál es la infraestructura física necesaria (por ejemplo, almacenes, salas de reuniones, salas de consulta, laboratorios, farmacias, zonas de administración y equipos) y la infraestructura de transporte necesaria (por ejemplo, vehículos) para apoyar la aplicación? ¿Dispone el sistema de salud de esas infraestructuras en algún lugar, o es preciso que los programas de TAR hagan inversiones adicionales?
- ¿Se necesitan nuevas infraestructuras de comunicación, por ejemplo, entre los establecimientos sanitarios, el personal sanitario, los laboratorios y los clientes?

Lista de verificación 10.2 (continuación)

6. Costos

- ¿Se ha estimado la inversión total anual necesaria para aplicar las nuevas recomendaciones, como los servicios auxiliares y otros servicios?
- ¿Se han determinado los costos unitarios de los siguientes componentes de los programas?
 - TAR;
 - PTMI (¿se proporciona el TAR únicamente a las mujeres durante el embarazo y la lactancia, o se administra de por vida?);
 - pruebas y asesoramiento;
 - atención general relacionada con el VIH;
 - monitorización clínica;
 - tutelaje y asesoramiento, control de la calidad y monitorización;
 - servicios prestados a nivel comunitario.

7. Financiación

- ¿Se han definido las fuentes de financiación, por ejemplo, los presupuestos del Estado, la seguridad social o los seguros de enfermedad, el Fondo Mundial, el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos de América para el Alivio del SIDA, el UNITAID y las fundaciones privadas? (Es importante tener en cuenta que los pagos directos de los usuarios pueden limitar el acceso a las intervenciones y su aceptación).
- ¿Se necesitan nuevas estrategias para recaudar fondos a fin de satisfacer las necesidades de inversión estimadas?
- ¿Pueden reducirse los costos a través de economías de escala o de sinergias con otras intervenciones y programas?

8. Monitorización y evaluación

- ¿Están definidos claramente en el plan de monitorización y evaluación los indicadores relativos a los establecimientos sanitarios y los programas, necesarios para hacer un seguimiento adecuado de la cobertura de las intervenciones y el impacto de las nuevas recomendaciones? ¿Se han definido las necesidades en materia de recursos humanos, equipos e infraestructuras?
- ¿Son interoperables los sistemas de monitorización y evaluación (entre los niveles local y central, y entre los distintos donantes), de manera que se evite la duplicación de esfuerzos y se garantice la coherencia?
- ¿Se han definido y puesto en marcha los sistemas de control, garantía y mejora de la calidad necesarios para optimizar la prestación de servicios?

9. Plan de aplicación

- ¿Se establecen en el plan metas u objetivos que deben cumplirse en un plazo determinado?
- ¿Contempla el plan resultados concretos?
- ¿Se definen claramente en el plan las funciones y responsabilidades de las distintas partes interesadas (por ejemplo, el gobierno central y los gobiernos provinciales y locales, las organizaciones no gubernamentales, los asociados técnicos, la comunidad y personas con VIH o afectadas por el VIH) que participan en el proceso de aplicación?

10.6 Consideraciones relativas a la aplicación de recomendaciones clave

En los recuadros 10.2 a 10.7 se examinan distintas consideraciones relativas a la aplicación, dirigidas a los gestores de programas, sobre seis áreas de recomendación clave de las directrices: 1) elevar el umbral para iniciar el TAR en la población adulta y adolescente de 350 a 500 células CD4/mm³; 2) ampliar la realización de pruebas de determinación de la carga viral; 3) administrar TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH; 4) descentralizar los servicios de TAR; 5) ampliar el tratamiento de los niños, y 6) abandonar progresivamente la d4T.

Recuadro 10.2 Consideraciones fundamentales relativas a la aplicación para los gestores de programas: elevar el umbral para iniciar el TAR en adultos y adolescentes de 350 a 500 células CD4/mm³ (sección 7.1.1)



- 1. Tratar primero a los pacientes más enfermos.** Las personas con < 350 células CD4/mm³ tienen un perfil de mortalidad diferente de quienes tienen mayores cifras de células CD4. ¿Qué sistemas se pondrán en marcha para garantizar que se da suficiente prioridad a las personas más enfermas, especialmente en medios donde la cobertura del TAR es baja?
- 2. Abandonar progresivamente la d4T.** Dada la toxicidad a largo plazo y los efectos secundarios de la d4T, los programas que establezcan el umbral para iniciar el TAR en 500 células CD4/mm³ deberán haber avanzado considerablemente con relación al abandono progresivo de la d4T en los regímenes para adultos y adolescentes a fin de optimizar los resultados del tratamiento.
- 3. Tener en cuenta la delegación de funciones y la descentralización.** Los planes de recursos humanos han de elaborarse o ajustarse de forma que respalden la decisión normativa de aumentar el umbral de células CD4 para iniciar el tratamiento, incluso mediante la delegación de funciones y la formación de nuevos cuadros del personal sanitario (véase la sección 9.5.2).
- 4. Reforzar el apoyo a la observancia.** Elevar el umbral de células CD4 para iniciar el TAR significa que habrá más personas que se sientan sanas que serán candidatas para recibir tratamiento. ¿Qué intervenciones se aplicarán para promover y reforzar la observancia entre esas personas?
- 5. Hacer un seguimiento del tratamiento.** A medida que aumente el número de personas que inicia antes el TAR y sigue en tratamiento durante más tiempo, la monitorización de la supresión viral irá adquiriendo más importancia, ya que mantener a los pacientes en regímenes que fracasan puede dar lugar a mayores niveles de farmacoresistencia, lo que podría poner en peligro la eficacia del tratamiento, en especial en lo que respecta a los INRT. ¿Cómo se ampliará el acceso a las pruebas para determinar la carga viral?

Recuadro 10.3 Consideraciones fundamentales relativas a la aplicación para los gestores de programas: extender las pruebas de determinación de la carga viral (sección 7.3.2)



- 1. Considerar las diferentes posibilidades de diagnóstico.** Existen varias estrategias para extender el acceso a las pruebas de determinación de la carga viral, como por ejemplo por medio de MSS y, en un futuro próximo, mediante el uso de tecnologías en el lugar de consulta. Los gestores de programas deben considerar la mejor opción en función de varios factores, como la disponibilidad de la infraestructura existente y el número de personas a las que se presta servicio en los diferentes ámbitos asistenciales (central o periférico).
- 2. Examinar el uso de la determinación de la carga viral en el contexto de la aplicación de estrategias alternativas para el seguimiento del paciente.** Cabe la posibilidad de que sea preciso reevaluar los beneficios relativos de la monitorización de la cifra de células CD4 en contextos donde existe una mayor disponibilidad de pruebas para determinar la carga viral, teniendo en cuenta los diferentes perfiles y la especificidad de esas tecnologías como marcadores de fracaso del tratamiento, su costo y los requisitos técnicos para su aplicación. Por ejemplo, los programas podrían considerar la posibilidad de reducir el número de recuentos de células CD4 en personas cuya carga viral se determine de forma habitual. Los recuentos de células CD4 seguirán siendo necesarios para decidir si se empieza a administrar TAR.
- 3. Proporcionar apoyo a la observancia.** Un porcentaje importante de personas que reciben ARV desarrollan una carga viral detectable debido a la observancia insuficiente del tratamiento, pero con el asesoramiento adecuado pueden volver a presentar niveles indetectables, evitando cambios innecesarios a regímenes de segunda línea.
- 4. Instruir sobre el uso de la carga viral en el tratamiento.** Debido a que la mayoría de los programas de los países de ingresos bajos y medios se han basado históricamente en la monitorización de las células CD4, las personas que reciben ARV y los profesionales sanitarios podrían no estar familiarizados con el concepto y la importancia de la carga viral. Deberá prestarse asesoramiento para que los pacientes a quienes se administran ARV y el personal sanitario entiendan el significado y las consecuencias de tener una carga viral detectable o indetectable, y su relación con la observancia.

Recuadro 10.3 (continuación)

- 5. Asegurar un suministro suficiente de ARV de segunda línea.** Las personas cuya carga viral sigue siendo detectable después de haber recibido apoyo a la observancia podrían haber desarrollado farmacoresistencia y podría ser necesario cambiar de régimen. Los gestores de programas han de estar preparados para ofrecer tratamientos alternativos, como combinaciones de ARV de segunda línea, con el fin de hacer frente a esas situaciones.
- 6. Aplicar estrategias de garantía de la calidad.** Al ampliar las pruebas de la carga viral, debe garantizarse su calidad. Los sistemas centralizados han de someterse a programas externos de garantía de la calidad, mientras que los sistemas descentralizados donde las pruebas se realizan en el lugar de consulta necesitan nuevas estrategias que garanticen la calidad.

Recuadro 10.4 Consideraciones fundamentales relativas a la aplicación para los gestores de programas: administrar el TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH (opción B+) (sección 7.1.2 y anexo 6)

- 1. Estudiar cuál es el enfoque adecuado para la ampliación.** Hay que examinar detenidamente qué repercusiones operacionales y de infraestructura tendrá la prestación de TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH. Los países pueden estudiar la posibilidad de adoptar un enfoque gradual, con una fase de aprendizaje antes de la plena ampliación.
- 2. Asegurar la vinculación a los servicios de atención y la transferencia de pacientes.** Antes de poner en marcha los programas, deberá examinarse y decidirse el lugar donde se proporcionarán los ARV a las embarazadas y las mujeres lactantes, y se administrará TAR a largo plazo. ¿Seguirán las mujeres recibiendo TAR en el centro donde se proporcionan los ARV para la PTMI, o serán transferidas a un centro que ya administre el tratamiento? ¿Qué estrategias se pondrán en marcha para reducir al mínimo el riesgo de perder el contacto con las pacientes durante la prestación de asistencia cuando son transferidas a los distintos centros que administran TAR?
- 3. Examinar las necesidades de recursos humanos.** Gran parte del personal de los centros que prestan servicios relacionados con la PTMI tienen una formación y una experiencia limitadas con relación al TAR, en especial en entornos donde se ha aplicado la opción A para combatir la PTMI. Es posible que para que esos centros sean capaces de asumir con eficacia la responsabilidad adicional de proporcionar TAR de por vida sea necesario aumentar la capacidad, delegar funciones y ampliar el personal sanitario.
- 4. Promover la observancia y la permanencia.** La observancia del tratamiento y la permanencia en el proceso asistencial de la madre y el lactante pueden ser especialmente difíciles en el período puerperal de lactancia materna. ¿Qué estrategias se pondrán en marcha para vigilar y apoyar la observancia y la permanencia en el sistema asistencial, y reincorporar al proceso asistencial a las madres y los hijos expuestos al VIH que hayan dejado de acudir a las consultas?
- 5. Tener en cuenta las cuestiones éticas.** Iniciar la administración de TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes, independientemente del recuento de CD4, puede dar lugar a disparidades temporales en el acceso al tratamiento. Por ejemplo, una embarazada con una cifra elevada de células CD4 puede seguir recibiendo TAR después del parto, en tanto que su esposo, otros familiares, vecinos u otras mujeres que tengan la intención de quedarse embarazadas cuyos recuentos de células CD4 sean inferiores podrían no cumplir los requisitos necesarios para recibir tratamiento. ¿Qué procesos y estrategias se pondrán en marcha en el ámbito normativo y con relación a la prestación de servicios a fin de evitar esas posibles disparidades? ¿Cómo puede aprovecharse la administración de tratamiento de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes para potenciar un enfoque que abarque a toda la familia e incluya la realización de pruebas de detección del VIH a las parejas y otros miembros del núcleo familiar, y su tratamiento?
- 6. Garantizar la calidad de las pruebas de detección del VIH.** Para asegurar la aplicación óptima en todas las zonas del país es importante elaborar programas de garantía de la calidad, en particular de las pruebas rápidas del VIH (que en algunos entornos pueden ser las únicas pruebas utilizadas para determinar el inicio del TAR de por vida), y el uso adecuado de los algoritmos de prueba.



Recuadro 10.4 (continuación)

- 7. Evaluar las necesidades de monitorización de laboratorio.** Si bien en el caso de las embarazadas podría no ser necesario realizar recuentos de células CD4 para iniciar el TAR, debería disponerse de sistemas de farmacovigilancia y de monitorización de la respuesta al TAR, incluida la determinación de la carga viral (que es concluyente para evaluar la supresión viral), al igual que ocurre en todas las demás personas que reciben TAR. El diagnóstico de los lactantes también es fundamental para detectar a los niños infectados por el VIH y vincularlos al tratamiento y la asistencia necesarios. Deberán crearse sistemas de vigilancia (que pueden ser centros centinela) que evalúen el impacto del TAR en los defectos congénitos, los resultados del embarazo, la seguridad de los lactantes y los niños pequeños expuestos a través de la lactancia materna, así como los resultados relacionados con la transmisión y la tolerancia al TAR de primera línea.
- 8. Utilizar marcos de vigilancia y evaluación adecuados.** Se necesitan nuevas estrategias para garantizar la máxima calidad, así como datos longitudinales de cohortes de madres y sus recién nacidos expuestos al VIH, en una amplia diversidad de puntos de acceso a la prestación de servicios y a lo largo del proceso asistencial. En el caso de las madres lactantes y sus hijos, la verdadera efectividad de un programa de PTMI depende del estado serológico del lactante y la supervivencia sin contaminación por el VIH al final del período de lactancia materna, y no del estado serológico a la edad de 6 semanas.
- 9. Proporcionar profilaxis a los lactantes.** La profilaxis de los lactantes es especialmente decisiva para la PTMI en los casos en que a la madre se le diagnostique tardíamente la infección por VIH, en caso de ausencia de TAR o de administración limitada de este antes del parto, o bien en situaciones en que el TAR de la madre queda interrumpido debido a toxicidad, intolerancia o falta de observancia.
- 10. Asegurar la continuidad del suministro de fármacos.** Para prevenir la TMI del VIH, así como para proteger la salud materna, es fundamental suministrar el TAR a la madre ininterrumpidamente durante el embarazo y la lactancia. También es fundamental hacer una previsión suficiente de fármacos y gestionar adecuadamente la cadena de suministro.

Cuestiones contextuales que hay que tener en cuenta respecto de las distintas opciones relacionadas con la PTMI

Si bien los programas nacionales deberán elegir entre administrar TAR: 1) a las embarazadas o mujeres lactantes con VIH durante el período de riesgo de TMI; o 2) de por vida con independencia del recuento de células CD4 y en función de las circunstancias, preferencias y valores locales, hay varios factores contextuales que revisten especial importancia a la hora de decidir.

- Administrar TAR de por vida («opción B+») a todas las embarazadas y mujeres lactantes es especialmente importante en entornos con las siguientes características:
 - epidemias generalizadas;
 - tasas altas de embarazos sucesivos^a y baja cobertura de planificación familiar;
 - tasas bajas de pruebas a las parejas;
 - acceso limitado a los recuentos de células CD4;
 - baja cobertura de TAR entre las embarazadas que cumplen los criterios para recibirlo aplicables a las personas no gestantes, y
 - larga duración de la lactancia materna entre las mujeres con VIH.
- Proporcionar TAR únicamente durante el período de riesgo de TMI («opción B») y administrar TAR de por vida solamente a las mujeres que cumplan los requisitos habituales para recibir tratamiento que se aplican a las personas adultas no embarazadas es especialmente importante en los entornos con las siguientes características:
 - epidemias concentradas;
 - tasas bajas de embarazos sucesivos y cobertura alta de planificación familiar;
 - buen acceso a los recuentos de células CD4;
 - cobertura alta de TAR entre las embarazadas que cumplen los requisitos para recibir el tratamiento que se aplican a las personas no embarazadas; y
 - uso recomendado de leche maternizada, que está disponible y es segura.

^a En entornos con tasas de fecundidad elevadas debe ser prioritaria la implantación de programas de planificación familiar que permitan evitar embarazos no planificados.

Recuadro 10.5 Consideraciones fundamentales relativas a la aplicación para los gestores de programas: descentralizar los servicios de TAR (sección 9.4.3)



- 1. Examinar los modelos y las opciones.** Los programas deberán determinar qué servicios clínicos y de laboratorio estarán disponibles y en qué nivel del sistema de salud. El modelo óptimo de descentralización (parcial o total) del TAR dependerá del contexto local.
- 2. Analizar las políticas de recursos humanos y la delegación de funciones.** Todos los profesionales sanitarios, incluidos los agentes de salud comunitarios, han de recibir periódicamente capacitación, asesoramiento y supervisión con el fin de asegurar una atención de alta calidad y la aplicación de las recomendaciones nacionales actualizadas. En muchos contextos, la descentralización del TAR requiere delegar funciones, con el fin de garantizar que en los establecimientos periféricos haya una combinación adecuada de personal sanitario. Se necesita un marco regulador adecuado (leyes, reglamentos, políticas y directrices) que permita realizar distintas tareas a diferentes profesionales sanitarios, además de normalizar a nivel nacional la capacitación, el asesoramiento y la supervisión destinada a todos los profesionales sanitarios que intervienen en la prestación de atención relacionada con el VIH.
- 3. Aplicar estrategias para fidelizar al personal.** Los gestores de programas deben apoyar la formulación y aplicación de políticas para crear un entorno adecuado que permita contratar, fidelizar y motivar a los profesionales sanitarios en zonas rurales o alejadas, donde la rotación y la pérdida de personal sanitario pueden ser considerablemente más altas que en las zonas urbanas.
- 4. Fortalecer la vinculación y los sistemas de derivación de casos.** Si bien los programas de tratamiento basados en la comunidad ofrecen una excelente oportunidad de descentralizar el TAR, siempre han de estar vinculados a la atención habitual de los establecimientos sanitarios, así como a los laboratorios, los medios de diagnóstico, los sistemas de monitorización y evaluación, y los sistemas de gestión de fármacos y suministros.
- 5. Ponerse de acuerdo con relación a la división del trabajo.** Es esencial establecer una división eficaz de las distintas responsabilidades entre los diferentes niveles del sistema de salud (nacional, provincial o regional, y distrital), con el fin de reducir al mínimo la duplicación de tareas y optimizar el uso de los recursos. Los cometidos de cada nivel deberán ajustarse a su capacidad, y las líneas de autoridad y rendición de cuentas han de estar bien definidas y ser entendidas por todos.
- 6. Crear alianzas.** Los organismos nacionales de reglamentación, las asociaciones profesionales y otras partes interesadas deben intervenir a la hora de definir el campo de acción, las funciones y las responsabilidades de los profesionales sanitarios.

Recuadro 10.6 Consideraciones fundamentales relativas a la aplicación para los gestores de programas: ampliar el tratamiento de los niños; tratar a todos los menores de 5 años y elevar el umbral de 350 a 500 células CD4/mm³ en los niños mayores (secciones 7.1.4 y 7.2.3)



- 1. Ampliar la cobertura del TAR debe ser la primera prioridad.** Dado que está demostrado que todas las opciones terapéuticas permiten reducir la morbilidad y la mortalidad, siempre es mejor utilizar opciones menos preferidas que dejar a los niños sin tratar.
- 2. Los niños más pequeños tienen más riesgo de obtener peores resultados.** Los niños menores de 2 años con VIH presentan mayores tasas de mortalidad y una progresión más rápida de la enfermedad que los niños mayores. El diagnóstico precoz y el pronto inicio del TAR son especialmente importantes para los lactantes y los niños pequeños.
- 3. Fortalecer la vinculación entre el diagnóstico y el tratamiento.** El diagnóstico y el tratamiento de los niños suele llevarse a cabo en establecimientos diferentes, lo que aumenta el riesgo de que se pierda el contacto con el paciente. Mejorar la vinculación entre el diagnóstico precoz de los lactantes y los centros de salud que administran el TAR es esencial para reducir al mínimo esas bajas y aumentar el número de niños que reciben tratamiento. Los métodos de detección del VIH que tienen en cuenta a la familia del paciente y las pruebas de detección y asesoramiento practicados a instancias del profesional son enfoques muy valiosos para aumentar el diagnóstico del VIH y el tratamiento en niños.
- 4. Optimizar y mejorar la elección de las formulaciones de ARV disponibles.** Es fundamental agilizar la aprobación regulatoria de las formulaciones preferidas. El uso de CDF ranuradas y dispersables para niños según diferentes franjas de peso puede favorecer la ampliación de la administración de TAR a los niños de zonas apartadas.



Recuadro 10.6 (continuación)

5. **Aprovechar la infraestructura y los canales existentes.** Para mejorar el acceso y la utilización de la asistencia es fundamental disponer de servicios de TAR para niños allí donde se administre TAR a adultos y haya intervenciones relacionadas con la PTMI, en especial a medida que se descentraliza la prestación de servicios a los establecimientos de salud de nivel inferior.
6. **Promover la permanencia y la observancia.** Los niños dependen de los adultos para recibir tratamiento. Es importante concebir y aplicar estrategias asistenciales que tengan en cuenta a la familia, con el fin de que apoyen y faciliten la permanencia en el sistema asistencial y la observancia del tratamiento de los niños. Las intervenciones también deben tener en cuenta los problemas de observancia especiales de los niños que se trasladan de una familia a otra.

Recuadro 10.7 Consideraciones fundamentales relativas a la aplicación para los gestores de programas: abandonar progresivamente la d4T (sección 7.2)

1. **Elegir una alternativa adecuada.** La OMS recomienda el TDF como alternativa preferida a la d4T en regímenes de primera línea. Además, es probable que el TDF sea más efectivo que la AZT en personas que han desarrollado resistencia mientras tomaban d4T.
2. **Diseñar y presupuestar un plan de abandono progresivo de la d4T.** El plan operacional general para abandonar progresivamente la d4T debe estar presupuestado en su totalidad e incluir cualquier inversión adicional destinada al fortalecimiento de los laboratorios y la creación de capacidad que sea necesaria para apoyar la aplicación.
3. **Definir las prioridades relacionadas con la aplicación.** Debido a restricciones inherentes a los programas, no todos los países podrán transferir con celeridad a todas las personas a quienes se administra d4T a nuevos regímenes. Las prioridades deben definirse claramente y deberán acordarse con todas las partes interesadas.
4. **Evitar la interrupción del tratamiento.** Si bien los nuevos pedidos de d4T deben suspenderse, es fundamental hacer una previsión adecuada y adquirir a su debido tiempo el fármaco alternativo preferido para evitar el desabastecimiento y la interrupción del tratamiento.
5. **Estudiar y comparar precios.** En los últimos años se han producido reducciones considerables del precio del TDF y su acompañante preferido, el EFV. Se recomienda a los países que se cercioren de que compran esos medicamentos al mejor precio posible. El servicio de información de la OMS sobre los precios de los medicamentos (*Global Price Reporting Mechanism*) puede ser una fuente útil de información a ese respecto (23).
6. **Gestionar las reservas.** Una de las opciones es reservar existencias para situaciones en que sea necesario apoyar a personas que pueden necesitar d4T en ausencia de otras opciones.
7. **Formar y educar al personal sanitario y a las personas que reciben TAR.** El personal sanitario debe estar capacitado y preparado para llevar a cabo la transición a nuevos regímenes de TAR e ilustrar a los pacientes al respecto.
8. **Eliminar gradualmente la d4T en los niños cuando se disponga de alternativas.** La recomendación de la OMS de abandonar progresivamente el uso de d4T se aplica por igual a niños y adultos. Sin embargo, teniendo en cuenta la limitada disponibilidad de formulaciones de INRT adecuadas para su edad, la d4T podrá utilizarse en circunstancias especiales, sobre todo en lugares donde no se disponga de formulaciones de ABC para niños (véanse las secciones 7.2.3 y 7.2.4).

10.7 Aplicación de las recomendaciones en diferentes contextos

10.7.1 Perspectiva general

Si bien todos los países han acordado proporcionar acceso universal a la prevención, el tratamiento, la atención y el apoyo relacionados con el VIH antes de 2015, el contexto local, y en particular la epidemiología y la cobertura actual de las intervenciones, determinará el recorrido de cada país

hacia el cumplimiento de ese objetivo. En esta sección se ofrece un amplio resumen de posibles enfoques secuenciales para la introducción progresiva de las recomendaciones clave, teniendo en cuenta los datos científicos disponibles, los resultados de los modelos matemáticos (recuadro 10.2) y las cuestiones éticas y de derechos humanos. Se basa en las opiniones expresadas por el Grupo de elaboración de las directrices relacionadas con cuestiones programáticas y, por tanto, no constituye una recomendación formal. Los sectores nacionales interesados son los responsables del proceso de revisión y adaptación de las directrices, y podrán ser necesarios e igualmente válidos enfoques diferentes.

10.7.2 Aplicación de las recomendaciones en diferentes situaciones epidémicas

Las directrices recomiendan que, en cualquier entorno, deberá ofrecerse TAR a toda persona (adulto, adolescente o niño) que presente < 500 células CD4/mm³. Las personas con ≤ 350 células CD4/mm³ deben recibir TAR de manera prioritaria. Se trata de una intervención muy costoefectiva que puede reducir drásticamente la mortalidad y la morbilidad relacionadas con el VIH, además de la incidencia de la infección. El TAR también debe iniciarse en todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por el VIH, independientemente del recuento de células CD4, y deberá proporcionarse a todas las personas con TB activa o coinfección por VHB con hepatopatía crónica grave, así como a los miembros VIH-positivos de parejas serodiscordantes, con independencia del recuento de CD4. La cobertura del TAR en niños también suele ser baja, por lo que es necesario destinar una inversión específica para garantizar que todos los niños candidatos, incluidos todos los menores de 5 años, puedan acceder al tratamiento en el momento oportuno. Además, las directrices recomiendan el abandono progresivo de la d4T y el aumento del uso de ARV en CDF.

En las epidemias de VIH concentradas con baja cobertura del TAR es fundamental definir las distintas oportunidades de ampliar el acceso a la atención relacionada con el VIH y a su tratamiento, con inclusión de la realización de pruebas y la prestación de asesoramiento, a las poblaciones de mayor riesgo, como hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales, trabajadores del sexo, consumidores de drogas inyectables y presos. Para ello, es necesario combatir los obstáculos estructurales de cualquier tipo que puedan impedir a esas poblaciones solicitar asistencia y acceder a ella. Integrar los servicios relacionados con el VIH en los servicios de tratamiento de las drogodependencias y de reducción de daños, y en los establecimientos de tratamiento de la TB puede ser un método muy eficaz para llegar a estas poblaciones (véase la sección 9.4.2). En esos entornos, dado el número relativamente limitado de embarazadas con VIH, abandonar progresivamente la opción A en el caso de la PTMI y proporcionar TAR durante el embarazo y la lactancia para reducir el riesgo de la TMI del VIH (opción B) es una estrategia muy eficaz que tiene un costo relativamente bajo.

En las epidemias generalizadas con baja cobertura del TAR es prioritario detectar a todas las personas con < 350 células CD4/mm³ para que empiecen a recibir atención y tratamiento, lo que requiere aumentar considerablemente la realización de pruebas de detección del VIH y la prestación de asesoramiento entre la población general. Ello puede lograrse ampliando la adopción de una combinación adecuada de enfoques relacionados con las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento, que incluye la realización de pruebas de detección y la prestación de asesoramiento a instancias de un profesional a cualquiera que solicite asistencia, así como a todas las embarazadas o mujeres lactantes; además, es necesario disponer de sistemas eficaces de derivación de casos y tiene que haber una vinculación adecuada a los sistemas de atención y tratamiento (sección 5.1). Detectar a las personas con recuentos entre 350 y 500 células CD4/mm³ ofrece la posibilidad de vincularlas a los servicios asistenciales para que inicien el TAR pronto. Otras estrategias para mejorar los niveles generales de acceso al TAR y el inicio del tratamiento son la descentralización de los servicios relacionados con el VIH a los centros de atención primaria y la integración de los servicios relacionados con el VIH con los servicios de tratamiento de la TB, atención prenatal y salud maternoinfantil (véase la sección 9.4.2), además de ofrecer a las embarazadas y las mujeres lactantes con VIH la posibilidad de recibir TAR de por vida, con arreglo a los criterios aplicados en los programas nacionales. Al igual que en las epidemias concentradas, también es importante determinar cuáles son las poblaciones clave y llegar a ellas y también quiénes tienen un acceso reducido a los servicios clínicos y comunitarios. Esas poblaciones podrían incluir a trabajadores del sexo, consumidores de drogas inyectables, hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales y otros grupos, como niñas adolescentes, migrantes y otros grupos de población móvil, mujeres mayores y determinados colectivos ocupacionales de alto riesgo.



A medida que aumenta la cobertura del TAR y se perfeccionan los programas, la ampliación del acceso a tratamientos de segunda línea se convierte en una prioridad programática cada vez mayor. La ampliación del uso de la determinación de la carga viral será importante para detectar correctamente el fracaso del tratamiento y evitar cambios innecesarios a regímenes de segunda línea. Cabe esperar que la determinación de la carga viral también cumpla una importante función de vigilancia en lugares donde el uso del TAR se ha extendido para reducir la incidencia del VIH.

Como las personas inician antes el tratamiento y lo siguen durante más tiempo, resulta esencial vigilar la calidad de la prestación de servicios y fortalecer la vinculación entre estos para mejorar la permanencia en el sistema asistencial, con el fin de optimizar los resultados terapéuticos y el desempeño de los programas a largo plazo.

10.8 Instrumentos útiles para el cálculo de costos y la planificación

Estimar los costos relacionados con la aplicación de las nuevas recomendaciones es un paso fundamental del proceso de implantación. Existen distintos instrumentos y recursos disponibles para ayudar a los países a calcular los costos y elaborar presupuestos de las intervenciones y los servicios relacionados con el VIH, y de otras intervenciones y servicios conexos.

Spectrum es un paquete informático de modelos y herramientas de análisis que sirve de apoyo a la toma de decisiones. Se compone de varias aplicaciones, que incluyen el módulo AIM (Modelo de Impacto del SIDA) y el módulo *Goals* (costo e impacto de las intervenciones contra el VIH). El módulo AIM y el módulo para determinar las necesidades de recursos pueden utilizarse para estimar el impacto de las nuevas recomendaciones clave con relación al número de muertes evitadas por el TAR, el número de infecciones infantiles evitadas gracias a la PTMI, y las necesidades de tratamiento para adultos, tratamiento pediátrico y tratamiento relacionado con la PTMI, y el costo asociado. Los datos fundamentales necesarios para generar esas estimaciones son las proyecciones demográficas, las tendencias de la incidencia del VIH, los datos históricos sobre el número de personas que recibe TAR, el número de embarazadas objeto de intervenciones de PTMI y los costos unitarios derivados de administrar TAR a la población adulta y con relación a la PTMI. Todos los países disponen de ficheros AIM como parte de sus estimaciones epidemiológicas nacionales, por lo que ambos módulos pueden implantarse rápidamente.

El módulo *Goals* puede utilizarse para calcular el número de infecciones por VIH en la población adulta evitadas por el TAR según diferentes criterios utilizados para recibir TAR y distintas tasas de expansión del tratamiento. Para ello se necesitan datos sobre la distribución de la población adulta por grupo de riesgo (por ejemplo, parejas serodiscordantes estables, parejas ocasionales, trabajadores del sexo, clientes masculinos de trabajadores del sexo, hombres que tienen relaciones homosexuales, transexuales y consumidores de drogas inyectables); datos sobre el comportamiento sexual por grupo de riesgo (número de parejas por año, actos por miembro de la pareja y uso de preservativos); y datos sobre el uso compartido de agujas entre consumidores de drogas inyectables. Existen modelos realizados con el módulo *Goals* para aproximadamente 25 países; otros países han recopilado los datos mencionados en el contexto de los estudios sobre las formas de transmisión.

OneHealth es una aplicación informática diseñada para fortalecer el análisis de los sistemas de salud y la elaboración de presupuestos en ese contexto, y crear hipótesis de financiación de ámbito nacional. Esta aplicación ha sido concebida específicamente para evaluar las necesidades de inversión sanitaria en los países de ingresos bajos y medios, y proporciona a los gestores una estructura única para la planificación, el cálculo de costos, el análisis del impacto, la elaboración de presupuestos y la financiación de las estrategias relacionadas con las principales enfermedades y los componentes del sistema de salud. *OneHealth* también puede descargarse de forma gratuita (24).

La OMS y otras entidades colaboradoras han creado recientemente distintos instrumentos para ayudar a las labores de cuantificación de fármacos y gestión de suministros. Varios de ellos están disponibles y pueden descargarse por medios electrónicos, junto con una descripción de sus principales objetivos y áreas programáticas (25). También se han elaborado orientaciones para calcular los costos de diferentes opciones relacionadas con la PTMI (26). Asimismo, se ha creado un instrumento flexible para calcular el costo de las inversiones en componentes facilitadores fundamentales (como los programas de tratamiento integrado y de educación básica en derechos, los servicios jurídicos, los programas de reducción de la estigmatización y la discriminación, la capacitación de los profesionales sanitarios y la observancia de la ley), que puede descargarse de forma gratuita junto con una guía de usuario (27,28).

MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN

11

11.1	Introducción	220
11.2	Repercusiones de las nuevas recomendaciones en la monitorización	221
11.3	Monitorización de los productos y resultados de la ampliación del acceso a los ARV	222
11.4	Otras consideraciones relativas a la monitorización	225
11.4.1	Farmacorresistencia del VIH	225
11.4.2	Vigilancia centinela en la farmacovigilancia de los ARV	225
11.4.3	Evaluación del impacto y el desempeño de los programas, e investigación sobre la aplicación	225
11.5	Examen y fortalecimiento de los sistemas de monitorización y evaluación	227

Objetivo de este capítulo

Proporcionar orientaciones programáticas de utilidad para los órganos de decisión y los planificadores de ámbito nacional a la hora de hacer un seguimiento de la aplicación de las presentes directrices y de sus efectos en los programas de VIH y en las personas que reciben TAR.

11. MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN

11.1 Introducción

A medida que los países adapten y apliquen estas directrices, será necesario adaptar las estructuras y los sistemas de monitorización y evaluación, con el fin de recopilar y analizar información que permita hacer un seguimiento de la aplicación y los efectos de las nuevas recomendaciones.

La monitorización y la evaluación ayudarán a los gestores de programas a determinar la efectividad de las intervenciones y definir los vínculos entre los servicios que integran la cadena asistencial y terapéutica relacionada con el VIH y otras enfermedades conexas (figura 11.1). Esa información es esencial para detectar puntos de estrangulamiento o deficiencias en el desempeño de los programas, e intervenir ante tales situaciones, así como para definir correctamente el abandono de los pacientes y responder a él. A medida que los programas maduren, también será fundamental hacer una monitorización de los resultados obtenidos con relación al individuo y a la población, incluidos la toxicidad y los efectos adversos, la farmacorresistencia, la supresión viral, la mortalidad, la supervivencia y la incidencia, con el fin de evaluar sus efectos.

Figura 11.1 Cadena asistencial y terapéutica relacionada con el VIH



Los datos pueden recopilarse de muchas maneras, como, por ejemplo, mediante la información facilitada de forma periódica por todos los establecimientos sanitarios o los centros centinela, las encuestas de población, la información sobre la vigilancia, la observación de cohortes de personas con VIH y las evaluaciones periódicas. Los insumos de los programas y los procesos también pueden ser objeto de seguimiento mediante encuestas realizadas en los establecimientos sanitarios y a través de las listas actualizadas de servicios disponibles; documentando la disponibilidad y la capacitación de los recursos humanos; y llevando un control de la disponibilidad de medicamentos contra el VIH y medios de diagnóstico en diferentes zonas geográficas y en distintos ámbitos asistenciales. En los casos en que el seguimiento de rutina no sea el método adecuado, puede considerarse la posibilidad de realizar estudios especiales. Al decidir cuál es el medio más apropiado de recopilar datos fundamentales, deberán revisarse los sistemas de monitorización, a fin de mejorar la vinculación de los servicios de seguimiento de la PTMI del VIH, la TB y el TAR con los sistemas de información sanitaria sistemática, e integrar la vigilancia de la farmacorresistencia del VIH en dichos sistemas de información. La participación de la sociedad civil en las actividades de monitorización y evaluación también es fundamental para comprender mejor los éxitos y los fracasos, sobre todo a la hora de evaluar las percepciones, los valores y las experiencias de las personas con VIH, las poblaciones clave y la comunidad en su conjunto con relación al acceso y el uso de los servicios. La comunidad también puede desempeñar un papel fundamental en el diseño y aplicación de instrumentos de recogida de datos, y en el análisis y la interpretación de los resultados.

La OMS está elaborando una guía unificada sobre la monitorización y evaluación relacionadas con el VIH en el sector sanitario, que reúne los distintos elementos de los sistemas de monitorización y evaluación de los programas de VIH. La guía pretende unificar y armonizar los actuales métodos de monitorización y evaluación en los ámbitos pertinentes de los programas (como por ejemplo, pruebas de detección del VIH y asesoramiento, TAR, PTMI y farmacorresistencia del VIH) con las recomendaciones contenidas en las presentes directrices; también incluirá nuevas orientaciones relacionadas con nuevas áreas de monitorización y evaluación del VIH. Asimismo, se actualizará la publicación sobre los tres sistemas integrados de seguimiento del paciente (1), con el fin de que refleje las nuevas orientaciones en materia de monitorización y evaluación.

11.2 Repercusiones de las nuevas recomendaciones en la monitorización

La estrategia de monitorización y evaluación debe ocuparse de la prestación de servicios, incluidos los insumos y los procesos, así como los productos y los resultados, como, por ejemplo, el número de personas que recibe las intervenciones y sus efectos a nivel individual y en la población (véase la sección 11.3). El plan de monitorización y evaluación ha de incluir un marco que permita seguir de cerca los progresos realizados en la aplicación de las directrices, a fin de comprobar si se aplican las nuevas políticas sobre los criterios que hay que cumplir para recibir TAR, y las recomendaciones y planes relativos al tratamiento y la prestación de servicios. Ello permitirá a los programas nacionales documentar los efectos de los cambios en las directrices y contribuirá a evaluar el impacto de estas.

En el cuadro 11.1 se enumeran las áreas clave que convendría revisar al aplicar las nuevas recomendaciones contenidas en estas directrices. También se incluyen posibles cuestiones que pueden ser objeto de monitorización con relación a cada área clave y se mencionan las posibles repercusiones de cara a revisar los sistemas de monitorización. No es necesario obtener toda la información de forma sistemática; la necesidad de información y el momento de recopilar los datos dependerán del contexto local.

Cuadro 11.1 Repercusiones de las nuevas recomendaciones contenidas en las presentes directrices en la monitorización

Resumen de las nuevas áreas objeto de recomendación	Repercusiones en la monitorización
Pruebas de detección del VIH y asesoramiento	Monitorizar la incorporación de estrategias para la realización de pruebas de detección del VIH, servicios de realización de pruebas a adolescentes y sistemas de vinculación a la prestación de atención, con base en la comunidad.
Cuándo iniciar el TAR	Monitorizar el número y el porcentaje de los distintos grupos de población (por ejemplo, adultos, adolescentes, niños, embarazadas y mujeres lactantes) que han iniciado el TAR con arreglo a los nuevos criterios que justifican la necesidad de administrar el tratamiento. Revisar el sistema de monitorización y evaluación para determinar qué desgloses se necesitan y con qué fines (por ejemplo, ≤ 200 células CD4/mm ³ para monitorizar de forma sistemática el diagnóstico tardío, o ≤ 350 células CD4/mm ³ y 350 a 500 células CD4/mm ³ para evaluar periódicamente la distribución de células CD4 cuando se inicia el TAR), y cuál es la mejor forma de recoger los datos pertinentes y desglosar los datos relativos a la población infantil por edad (por ejemplo, < 2 años y < 5 años).
Con qué régimen ARV empezar	Monitorizar los regímenes ARV de primera y segunda línea que se estén administrando a los pacientes. Monitorizar el abandono progresivo y la introducción de medicamentos específicos (por ejemplo, la d4T y el TDF). Podría ser necesario ajustar los instrumentos de monitorización para que reflejen las nuevas opciones terapéuticas.
Respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento	Monitorizar el porcentaje de personas que reciben TAR, que se han sometido a una prueba para determinar la carga viral y que han recibido los resultados. Monitorizar las razones para cambiar el régimen ARV.

Cuadro 11.1 (continuación)

Resumen de las nuevas áreas objeto de recomendación	Repercusiones en la monitorización
Prestación de servicios	<p>Monitorizar la permanencia en el sistema asistencial y la observancia en los distintos grupos de población.</p> <p>Monitorizar, si está prevista, la integración del TAR en los centros que prestan servicios de salud maternoinfantil, servicios relacionados con la TB y servicios relacionados con las drogodependencias, documentando los centros que proporcionan TAR.</p> <p>Monitorizar si el inicio y el mantenimiento del TAR se han descentralizado a distintos establecimientos sanitarios según lo previsto, documentando la expansión de los establecimientos que administran TAR.</p> <p>Monitorizar el funcionamiento de los vínculos entre los servicios de salud maternoinfantil, los servicios de lucha contra la TB y los servicios relacionados con las drogodependencias, y la atención relacionada con el VIH y el TAR, y los vínculos entre las comunidades, los establecimientos periféricos y los hospitales, documentando las transferencias.</p>
Delegación de funciones	<p>Monitorizar el número de clínicos no médicos, matronas y enfermeras que estén capacitados para administrar TAR.</p> <p>Monitorizar el número de clínicos no médicos, matronas y enfermeras que hayan iniciado y mantengan la administración del TAR de primera línea, y el número de pacientes a los que hayan empezado a administrar TAR y lo mantengan.</p> <p>Monitorizar el número de agentes de salud comunitarios capacitados que administran TAR entre visitas clínicas periódicas, y registrar el número de personas a quienes dispensan TAR.</p>

11.3 Monitorización de los productos y resultados de la ampliación del acceso a los ARV

Además de monitorizar la aplicación de las nuevas recomendaciones, es necesario revisar y adaptar los sistemas de información sanitaria a fin de monitorizar adecuadamente los productos y los resultados asociados a las nuevas recomendaciones. En el cuadro 11.2 se enumeran los ámbitos sobre los que hay que recoger datos para determinar si la ampliación de los programas conduce a la obtención de los productos y los resultados previstos en los distintos puntos de la cadena asistencial y terapéutica del VIH. La mayoría de esos ámbitos tienen indicadores asociados que figuran en las orientaciones de la OMS vigentes, o bien están integrados en los indicadores básicos internacionalmente acordados, respecto de los que todos los países han de realizar un seguimiento en el marco del proceso del *Informe mundial de los avances en la lucha contra el sida (2)*. (En el anexo web <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes/en/> figuran detalles adicionales sobre los indicadores y las referencias). En algunas de las áreas en constante evolución, como la vinculación entre el diagnóstico del VIH y el TAR, la permanencia de las embarazadas en los tratamientos con ARV y la monitorización de la carga viral, siguen revisándose y evaluándose los indicadores. En la guía unificada para la monitorización y la evaluación del VIH en el sector sanitario, que se publicará próximamente, se proporcionarán orientaciones más precisas.

Cuadro 11.2 Resumen de los ámbitos de recogida de datos para la monitorización y evaluación de la cadena terapéutica del VIH

Eslabón de la cadena	Ámbito de los indicadores	Pertinencia
Personas con VIH	Número estimado de personas con VIH en diversas categorías de población.	<p>Permite estimar la distribución de las personas con VIH en la población.</p> <p>Permite estimar el tamaño de las poblaciones pertinentes y la necesidad de realizar intervenciones contra el VIH, para ayudar a centrar la planificación.</p>
Diagnóstico del VIH	Porcentaje de la población general y de poblaciones específicas a quienes se han practicado pruebas y cuyo estado serológico se conoce.	<p>El grado de cobertura de las pruebas entre las poblaciones pertinentes indica el nivel del esfuerzo realizado para expandir las pruebas de detección del VIH y el asesoramiento, incluidas las pruebas de detección y el asesoramiento practicados a instancias del profesional.</p> <p>Determinar el porcentaje de grupos de población que conocen su estado serológico permite saber en qué áreas es necesario concentrar más esfuerzos.</p>
	Número de casos nuevos de infección por VIH diagnosticados recientemente.	El número de nuevos casos diagnosticados de infección por VIH en un periodo determinado indica el grupo de personas que debería estar vinculado a la prestación de atención.
Vinculación e inicio de la atención relacionada con el VIH	Porcentaje de personas a quienes se ha diagnosticado recientemente la infección por VIH que han empezado a recibir asistencia.	<p>Permite establecer el grado de vinculación entre el diagnóstico y el inicio de la atención relacionada con el VIH.</p> <p>Indica el grado de acceso a la atención relacionada con el VIH y su utilización tras recibir un diagnóstico positivo.</p>
	Perfil de las personas con VIH que empiezan a recibir atención relacionada con el VIH.	Permite establecer quién ha empezado a recibir asistencia y si las poblaciones clave y los grupos prioritarios están vinculados a la atención.
	Permanencia en el sistema asistencial de los pacientes con VIH que aún no han iniciado el TAR, incluidos los lactantes expuestos al VIH.	Actúa como medida representativa de la vinculación con los servicios de atención de los adultos y los niños que pueden empezar a recibir TAR en el futuro.
ARV: cobertura	<p>Número de personas que reciben TAR (y cobertura).</p> <p>Número de personas que toman ARV para prevenir la TMI del VIH (y cobertura).</p>	<p>Cobertura del TAR entre las personas con VIH que necesitan tratamiento, por grupos de población de interés y régimen.</p> <p>Indica la evolución del número de personas que reciben TAR, que se utilizará para revisar la expansión de los programas y planificar el suministro de fármacos.</p> <p>Contribuye a estimar las necesidades de TAR no atendidas y la equidad en el acceso al TAR.</p> <p>Cobertura de ARV para prevenir la TMI en embarazadas con VIH.</p> <p>Estimación de las necesidades no atendidas de ARV para prevenir la TMI del VIH.</p> <p>Insumos para determinar los efectos de los servicios de PTMI.</p>

Cuadro 11.2 (continuación)

Eslabón de la cadena	Ámbito de los indicadores	Pertinencia
ARV: suministro de medicamentos	Porcentaje de establecimientos sanitarios que administran TAR donde en determinados periodos hay escasez de ARV.	Indica los centros que sufren desabastecimiento, lo cual puede afectar directamente a la observancia del tratamiento y los resultados clínicos, y puede contribuir a la farmacoresistencia del VIH.
ARV: observancia y permanencia	Observancia	Indica la calidad de la atención y la probabilidad de supresión viral. La observancia actúa como indicador de alerta anticipada de la farmacoresistencia.
	Porcentaje de pacientes que permanece en los programas de TAR y de PTMI	Indica el tiempo de permanencia en los programas de TAR y su éxito. Ayuda a controlar que se produzcan bajas y a determinar dónde hay que fortalecer el compromiso del paciente con la atención. Un grado de permanencia bajo actúa como indicador de alerta anticipada de la farmacoresistencia.
Supresión viral	Porcentaje de supresión viral	Efectividad de los programas de TAR para lograr la supresión viral.
Efectos	Mortalidad	La reducción del número de muertes relacionadas con el VIH e incluso de la mortalidad general en países con una elevada carga de VIH indica que los programas de VIH son eficaces.
	Incidencia y número de adultos y niños que contraen la infección por el VIH	La reducción de la incidencia indica el grado de eficacia de los programas de prevención y tratamiento del VIH a la hora de reducir el número de personas que contraen la infección. Determinar quién contrae la infección por el VIH y dónde se contrajo ayuda a centrar la planificación. La prevención de nuevas infecciones por el VIH entre la población infantil es un indicador importante de la eficacia de los programas de PTMI.
	Tasa de TMI	La tasa de TMI indica la magnitud de la transmisión vertical.
	Supervivencia	El aumento de la supervivencia y de los años de vida de las personas con VIH que reciben TAR es un indicador importante del impacto del TAR. La supervivencia, incluida la de los niños expuestos al VIH y los niños con VIH, indica el nivel de acceso a asistencia sanitaria y su calidad.

11.4 Otras consideraciones relativas a la monitorización

Cada vez es más frecuente que los programas vayan más allá de los indicadores de cobertura y se centren en variables críticas, como la supresión de la carga viral y la reconstitución inmunitaria, y en los efectos más amplios del tratamiento, como la mortalidad relacionada con el VIH y su incidencia. Ahora bien, los programas también deben evaluar posibles efectos no deseados, como la farmacorresistencia y la toxicidad relacionada con los ARV. Las evaluaciones periódicas y las investigaciones sobre la aplicación también son fundamentales para la revisión de los programas.

11.4.1 Farmacorresistencia del VIH

La OMS recomienda el uso de indicadores de alerta anticipada que ayuden a detectar deficiencias en el desempeño de los programas que favorezcan la aparición de farmacorresistencia (recuadro 11.1). La OMS también recomienda que los países se comprometan a vigilar la farmacorresistencia y proporciona orientaciones específicas sobre cómo realizar los estudios necesarios.

11.4.2 Vigilancia centinela en la farmacovigilancia de los ARV

La farmacovigilancia de los ARV es esencial para detectar y evitar los eventos adversos prevenibles. Se han elaborado diversos métodos de farmacovigilancia de los ARV, como la preparación sistemática de informes de vigilancia con fines específicos sobre tipos concretos de toxicidad y eventos adversos graves ocasionados por un medicamento determinado en poblaciones específicas, y la creación de un registro sobre la exposición durante el embarazo mediante el seguimiento de una cohorte de embarazadas expuestas al TAR, que incluye la vigilancia de los defectos congénitos. En 2013, la OMS publicará una serie de orientaciones técnicas sobre cómo llevar a cabo la farmacovigilancia en centros centinela.

11.4.3 Evaluación del impacto y el desempeño de los programas, e investigación sobre la aplicación

La monitorización rutinaria debe complementarse con evaluaciones sistemáticas y el análisis de los programas, a fin de evaluar el desempeño y los efectos de estos, ya sea de forma global o con relación a áreas prioritarias concretas. Las ciencias sociales y la investigación sobre la aplicación son importantes para evaluar las percepciones y los valores de los destinatarios de los servicios y de sus comunidades, así como los obstáculos, los elementos facilitadores y las experiencias relacionadas con la prestación y la recepción de los servicios.

Los indicadores de impacto, como la incidencia, la morbilidad y la mortalidad, a menudo son difíciles de medir. Se ha elaborado una serie de orientaciones relativas al uso de ensayos en los casos de infecciones recientes, con el fin de estimar la incidencia del VIH en la población (3). En 2013 estará disponible una guía sobre la vigilancia de la mortalidad, que incluirá la causa de la muerte. Ya está disponible una guía breve que contiene una síntesis sobre cinco métodos para medir el impacto de los programas de PTMI del VIH (4); en 2013 se publicarán orientaciones detalladas sobre cómo aplicar y adaptar cada método.

Los modelos matemáticos suelen utilizarse para simular distintas situaciones hipotéticas de cara a planificar los programas y evaluar sus efectos. Garantizar la disponibilidad de datos fiables es especialmente importante a la hora de estimar los efectos preventivos de los ARV en la población, pues son muchas las fuentes de información y de incertidumbre. La recopilación de datos concretos y la utilización de modelos específicos en determinados contextos pueden proporcionar estimaciones más precisas.

Recuadro 11.1 Vigilar la farmacorresistencia del VIH

La farmacorresistencia del VIH constituye una importante amenaza para el éxito de los programas nacionales de sida. La farmacorresistencia tiene por efecto un fracaso virológico más rápido entre las personas que reciben regímenes de primera línea; además, aumenta la necesidad de administrar regímenes de segunda línea, lo que puede estar asociado con una mayor toxicidad, eventos adversos, menor observancia y mayor gasto. La farmacorresistencia también puede afectar a la capacidad de evitar la transmisión del VIH mediante la profilaxis con ARV o microbicidas tópicos antes o después de la exposición.

La vigilancia de la farmacorresistencia ha de ser parte integrante de los programas nacionales relacionados con el VIH. Los datos relativos a la vigilancia deben utilizarse para fundamentar la elección de los regímenes de TAR de primera y segunda línea, así como de los ARV utilizados en la PTMI, a fin de optimizar los resultados del tratamiento en el marco de un enfoque de salud pública.

La OMS y sus asociados han elaborado una estrategia de evaluación uniforme y complementaria para ser aplicada en los países, dirigida a las poblaciones de adultos y a los grupos de población infantil, que consta de los componentes que figuran a continuación.

Seguimiento de los indicadores de alerta anticipada de la farmacorresistencia del VIH. Los indicadores de alerta anticipada utilizan los registros clínicos y farmacéuticos existentes para evaluar los factores asociados a la aparición de la farmacorresistencia del VIH en el contexto de los programas de TAR y los establecimientos sanitarios. Esos factores incluyen las prácticas de prescripción relacionadas con el TAR; la continuidad del suministro de medicamentos; la observancia de los regímenes de ARV definida en función de si el paciente recoge sus medicamentos cuando corresponde; la permanencia en el sistema asistencial; y la supresión de la carga viral, cuando esté disponible. El seguimiento de los indicadores de alerta anticipada debería integrarse en el sistema de monitorización y evaluación de los países, y proveer así la información necesaria para hacer frente a las prácticas que pueden dar lugar a malos resultados y a la farmacorresistencia del VIH.

Encuestas para hacer un seguimiento de la farmacorresistencia adquirida del VIH y de los factores asociados a esta en los grupos de población que reciben TAR. El protocolo genérico de la OMS para la vigilancia de la farmacorresistencia adquirida del VIH utiliza una metodología estandarizada basada en encuestas para evaluar la supresión viral en la población a nivel nacional y la aparición de farmacorresistencia del VIH entre las poblaciones que reciben tratamiento. Realizadas periódicamente en lugares representativos, esas encuestas proporcionan datos sobre los que basar la adopción de medidas en el contexto de los programas y los establecimientos sanitarios, con el fin de reducir al mínimo la farmacorresistencia del VIH. También aportan datos que permiten optimizar la selección de los regímenes ARV de primera y de segunda línea.

Encuestas para hacer un seguimiento de la farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento. El protocolo genérico de la OMS para vigilar la farmacorresistencia del VIH anterior al tratamiento proporciona una estimación representativa nacional de la farmacorresistencia del VIH en las poblaciones que inician el tratamiento. Si se realiza periódicamente en los centros donde se administre el TAR, estas encuestas facilitan la adopción de decisiones de ámbito nacional, regional y mundial con respecto a la elección de los tratamientos de primera línea.

Vigilancia de la farmacorresistencia transmitida entre personas infectadas recientemente por el VIH. El protocolo genérico de la OMS para vigilar la farmacorresistencia del VIH transmitida proporciona estimaciones sobre la farmacorresistencia transmitida en las poblaciones infectadas recientemente, y los resultados deben facilitar la adopción de decisiones acerca de las políticas en materia de TAR e incluir orientaciones sobre los regímenes ARV y la profilaxis del VIH.

Vigilancia de la farmacorresistencia del VIH entre los menores de 18 meses. El protocolo genérico de la OMS para vigilar la farmacorresistencia del VIH entre los menores de 18 meses puede proporcionar estimaciones sobre la prevalencia nacional de la farmacorresistencia del VIH entre los lactantes a quienes se ha diagnosticado la infección por el VIH mediante pruebas de diagnóstico precoz para lactantes. Los resultados permiten evaluar las diferencias en la prevalencia de la farmacorresistencia del VIH entre las poblaciones expuestas a ARV para prevenir la TMI del VIH y las poblaciones respecto de las que se desconoce su nivel de exposición, con el fin de facilitar una selección óptima del TAR de primera línea para ese grupo de población.

Las estrategias nacionales para evaluar la farmacorresistencia del VIH deben formularse y aplicarse de forma sistemática como parte de los programas integrales de tratamiento del VIH.

11.5 Examen y fortalecimiento de los sistemas de monitorización y evaluación

Las recomendaciones contenidas en las presentes directrices pueden requerir la introducción de ciertas adaptaciones en los sistemas de monitorización y evaluación. Existen orientaciones respecto de los 12 componentes de un sistema de monitorización y evaluación funcional, así como instrumentos para examinar y fortalecer los sistemas nacionales de monitorización y evaluación del VIH (5). En el cuadro 11.3 se destacan algunas áreas específicas que cabría revisar con el fin de garantizar que los sistemas de monitorización y evaluación estén en consonancia con las nuevas directrices sobre ARV.

Cuadro 11.3 Aspectos fundamentales de los sistemas de monitorización y evaluación, y repercusiones de las nuevas recomendaciones

Algunos elementos de los sistemas de monitorización y evaluación	Consideraciones básicas que cabe examinar teniendo en cuenta las nuevas directrices
Sistema de monitorización del paciente	<p>Mejorar la monitorización del inicio de la atención relacionada con el VIH y la permanencia en esta.</p> <p>Contabilizar con exactitud las transferencias y las pérdidas.</p> <p>Actualizar los elementos de información necesarios para la monitorización de los pacientes de acuerdo con las nuevas directrices, como los cambios de régimen y la inclusión de la carga viral (cuando se conozca).</p> <p>Revisar las categorías de desglose y la vinculación y sinergias de los sistemas de monitorización de los fármacos ARV para la PTMI, la TB y el TAR.</p> <p>Cambiar a sistemas electrónicos cuando sea posible.</p>
Flujo e integración de datos	<p>Utilizar un solo sistema de monitorización y evaluación uniforme, acordado por todos los asociados y las partes interesadas, que incluya la puesta al día necesaria de acuerdo con la evolución de políticas y prácticas relacionadas con los ARV.</p> <p>Normas nacionales y flujo de datos comunes, basados en los cambios en la prestación de servicios.</p> <p>Definir con claridad la integración de los programas de PTMI, lucha contra la TB y TAR y las transferencias a los programas de TAR.</p> <p>Estudiar el uso de un identificador exclusivo para cada paciente.</p> <p>Utilizar teléfonos móviles cuando haya una posibilidad real.</p> <p>Establecer vínculos funcionales entre el VIH y los sistemas de información de gestión sanitaria.</p>
Generación de datos y aplicación de un sistema que garantice la calidad	<p>Protocolos claros para la generación de datos; procedimientos normalizados de trabajo, cuando no existan, para incorporar nuevos indicadores y nuevas situaciones en la prestación de servicios.</p> <p>Examinar los datos de laboratorio disponibles y considerarlos una fuente de información fundamental.</p> <p>Evaluar periódicamente la calidad de los datos de los establecimientos sanitarios y a nivel subnacional.</p> <p>Supervisión de apoyo que incluya los nuevos elementos de las políticas sobre ARV y los planes de aplicación.</p> <p>Actualizar los formularios nacionales de notificación con el fin de registrar cualquier nuevo dato nacional, y determinar la frecuencia de la recogida de los datos necesarios para distintos indicadores.</p>

Cuadro 11.3 (continuación)

Algunos elementos de los sistemas de monitorización y evaluación	Consideraciones básicas que cabe examinar teniendo en cuenta las nuevas directrices
Uso de datos a distintos niveles y revisiones de programas	<p>Revisar periódicamente los datos normalizados nacionales y regionales y los procedentes de establecimientos sanitarios con el fin de detectar problemas y mejorar los programas. Ello debe incluir la revisión de los indicadores de alerta anticipada de la farmacorresistencia del VIH.</p> <p>Revisar y actualizar la estrategia de utilización de datos a partir de las nuevas políticas sobre ARV y la estructura y plan de vigilancia y evaluación correspondientes.</p>
Presentación de informes periódicos y acceso a los datos	<p>Mantener bases de datos nacionales y subnacionales que permitan incluir nuevos elementos de información.</p> <p>Difundir periódicamente datos y facilitar el acceso público a los datos relacionados con los programas sobre el VIH y su marcha.</p> <p>Elaborar informes periódicos (sub)nacionales e internacionales que reflejen y documenten la puesta en marcha de nuevas políticas sobre los ARV y su impacto.</p>
Capacidad del sistema de monitorización y evaluación	<p>Dotarse de los medios humanos e institucionales para generar y analizar datos a nivel nacional y subnacional, así como en el ámbito de los establecimientos sanitarios, con miras a realizar una monitorización y una evaluación pertinentes para la actualización de las políticas y directrices sobre ARV.</p> <p>Invertir adecuadamente en monitorización y evaluación, y reflejarlo en las ayudas financieras (incluidas las del Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria) concedidas para hacer los ajustes necesarios a los sistemas de monitorización y evaluación que permitan fortalecer la capacidad existente y reflejar las nuevas orientaciones sobre los ARV.</p>
Plan de monitorización y evaluación	<p>Plan nacional presupuestado que incluya una lista de indicadores básicos y de evaluaciones planificadas, y se centre en la obtención de resultados y la rendición de cuentas; el plan debe revisarse tomando en consideración las nuevas directrices en materia de ARV.</p> <p>Evaluar periódicamente la aplicación del plan de vigilancia y evaluación, basándose en el plan actualizado.</p>
Evaluación, investigaciones operativas e investigaciones sobre la aplicación	<p>Plan y estrategia de evaluación del impacto, teniendo en cuenta la implantación de las nuevas directrices sobre ARV.</p> <p>Programa y plan para la investigación sobre la aplicación, teniendo en cuenta la implantación de las nuevas directrices sobre ARV.</p> <p>Revisar los resultados de la investigación para mejorar los programas.</p>
Coordinación y alianzas para la monitorización y la evaluación	<p>Coordinar la monitorización del programa y la presentación de informes entre las partes interesadas clave y los asociados.</p> <p>Armonización con la estrategia nacional de salud, vinculación con otras estrategias del programa (servicios de salud materno infantil, TB y poblaciones clave) y con iniciativas internacionales: Comisión sobre la Información y la Rendición de Cuentas para la Salud de la Mujer y el Niño, Eliminación de la transmisión materno infantil del VIH (eMTCT) y el informe sobre los progresos realizados en la respuesta mundial al sida (2).</p>

Anexo 1.	Estadios clínicos de la enfermedad por VIH en adultos, adolescentes y niños (clasificación de la OMS)	230
Anexo 2.	Algoritmo de las recomendaciones de 2013 para los adultos y los adolescentes	232
Anexo 3.	Algoritmos de las recomendaciones de 2013 para las embarazadas y las mujeres lactantes	234
Anexo 4.	Algoritmo de las recomendaciones de 2013 para los niños	236
Anexo 5.	Algoritmo para el diagnóstico temprano en el lactante	237
Anexo 6.	Lista de comprobación para evaluar el grado de preparación en el avance hacia el TAR para las embarazadas y las mujeres lactantes	238
Anexo 7.	Posología de los ARV recomendados	242

12. ANEXOS

Anexo 1. Estadios clínicos de la enfermedad por VIH en adultos, adolescentes y niños (clasificación de la OMS)

Fuente: Adaptado de *WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging150307.pdf).

Adultos y adolescentes ^a	Niños
Estadio clínico 1	
Asintomático	Asintomático
Linfadenopatía generalizada persistente	Linfadenopatía generalizada persistente
Estadio clínico 2	
Pérdida de peso moderada idiopática (< 10% del peso corporal teórico o medido)	Hepatoesplenomegalia persistente de origen desconocido
Infecciones recurrentes de las vías respiratorias (sinusitis, amigdalitis, faringitis, otitis media)	Infecciones recurrentes o crónicas de las vías respiratorias altas (otitis media, otorrea, sinusitis, amigdalitis)
Herpes zóster	Herpes zóster
Queilitis angular	Eritema gingival lineal
Úlceras bucales recurrentes	Úlceras bucales recurrentes
Erupciones papulares pruriginosas	Erupciones papulares pruriginosas
Onicomycosis	Onicomycosis
Dermatitis seborreica	Infección extensa por papilomavirus
	Molusco contagioso extenso
	Hipertrofia parotídea persistente idiopática
Estadio clínico 3	
Pérdida de peso importante idiopática (más del 10% del peso corporal teórico o medido)	Malnutrición moderada idiopática ^b que no responde adecuadamente al tratamiento de referencia
Diarrea persistente idiopática durante más de 1 mes	Diarrea idiopática persistente (14 días o más)
Fiebre persistente idiopática (intermitente o constante durante más de 1 mes)	Fiebre idiopática persistente (superior a 37,5 °C, intermitente o constante, durante más de un mes)
Candidiasis oral persistente	Candidiasis oral persistente (a partir de las 6 semanas de vida)
Leucoplasia oral vellosa	Leucoplasia oral vellosa
TB pulmonar	TB ganglionar
Infecciones bacterianas graves (como neumonía, empiema, piomiositis, infección ósea o articular, meningitis, bacteriemia)	TB pulmonar
Estomatitis, gingivitis o periodontitis ulceronecrosante aguda	Neumonía bacteriana grave recurrente
Anemia idiopática (< 8 g/dl), neutropenia (< 0,5 × 10 ⁹ /l) o trombocitopenia crónica (< 50 × 10 ⁹ /l)	Gingivitis o periodontitis ulceronecrosante aguda
	Anemia idiopática (< 8 g/dl), neutropenia (< 0,5 × 10 ⁹ /l) o trombocitopenia crónica (< 50 × 10 ⁹ /l)
	Neumonitis intersticial linfóide sintomática
	Neumopatía crónica asociada al VIH, incluidas las bronquiectasias

Adultos y adolescentes ^a	Niños
Estadio clínico 4^c	
<p>Síndrome de consunción asociado al VIH</p> <p>Neumonía por <i>Pneumocystis (jirovecii)</i></p> <p>Neumonía bacteriana recurrente grave</p> <p>Infección crónica por virus del herpes simple (bucolabial, genital o anorrectal de más de un mes de duración, o visceral en cualquier ubicación)</p> <p>Candidiasis esofágica (o traqueal, bronquial o pulmonar)</p> <p>TB extrapulmonar</p> <p>Sarcoma de Kaposi</p> <p>Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos)</p> <p>Toxoplasmosis del SNC</p> <p>Encefalopatía por VIH</p> <p>Criptococosis extrapulmonar, incluida la meningitis</p> <p>Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas</p> <p>Leucoencefalopatía multifocal progresiva</p> <p>Criptosporidiosis crónica</p> <p>Isosporosis crónica</p> <p>Micosis diseminada (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioidomicosis)</p> <p>Linfoma (no hodgkiniano de linfocitos B o cerebral)</p> <p>Nefropatía o miocardiopatía sintomáticas asociadas al VIH</p> <p>Septicemia recurrente (incluida la debida a salmonelas no tifoideas)</p> <p>Carcinoma de cuello uterino invasivo</p> <p>Leishmaniasis atípica diseminada</p>	<p>Consunción grave idiopática, retraso del crecimiento o malnutrición grave^d que no responde al tratamiento de referencia</p> <p>Neumonía por <i>Pneumocystis (jirovecii)</i></p> <p>Infecciones bacterianas graves recurrentes (como empiema, piomiositis, infección ósea o articular, o meningitis, pero no neumonía)</p> <p>Infección crónica por virus del herpes simple (bucolabial o cutánea de más de un mes de duración, o visceral en cualquier ubicación)</p> <p>Candidiasis esofágica (o traqueal, bronquial o pulmonar)</p> <p>TB extrapulmonar</p> <p>Sarcoma de Kaposi</p> <p>Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos que comienza después del primer mes de vida)</p> <p>Toxoplasmosis del SNC (después del período neonatal)</p> <p>Encefalopatía por VIH</p> <p>Criptococosis extrapulmonar, incluida la meningitis</p> <p>Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas</p> <p>Leucoencefalopatía multifocal progresiva</p> <p>Criptosporidiosis crónica (con diarrea)</p> <p>Isosporosis crónica</p> <p>Micosis endémica diseminada (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioidomicosis, peniciliosis)</p> <p>Linfoma no hodgkiniano de linfocitos B o cerebral</p> <p>Nefropatía o miocardiopatía asociadas al VIH</p>

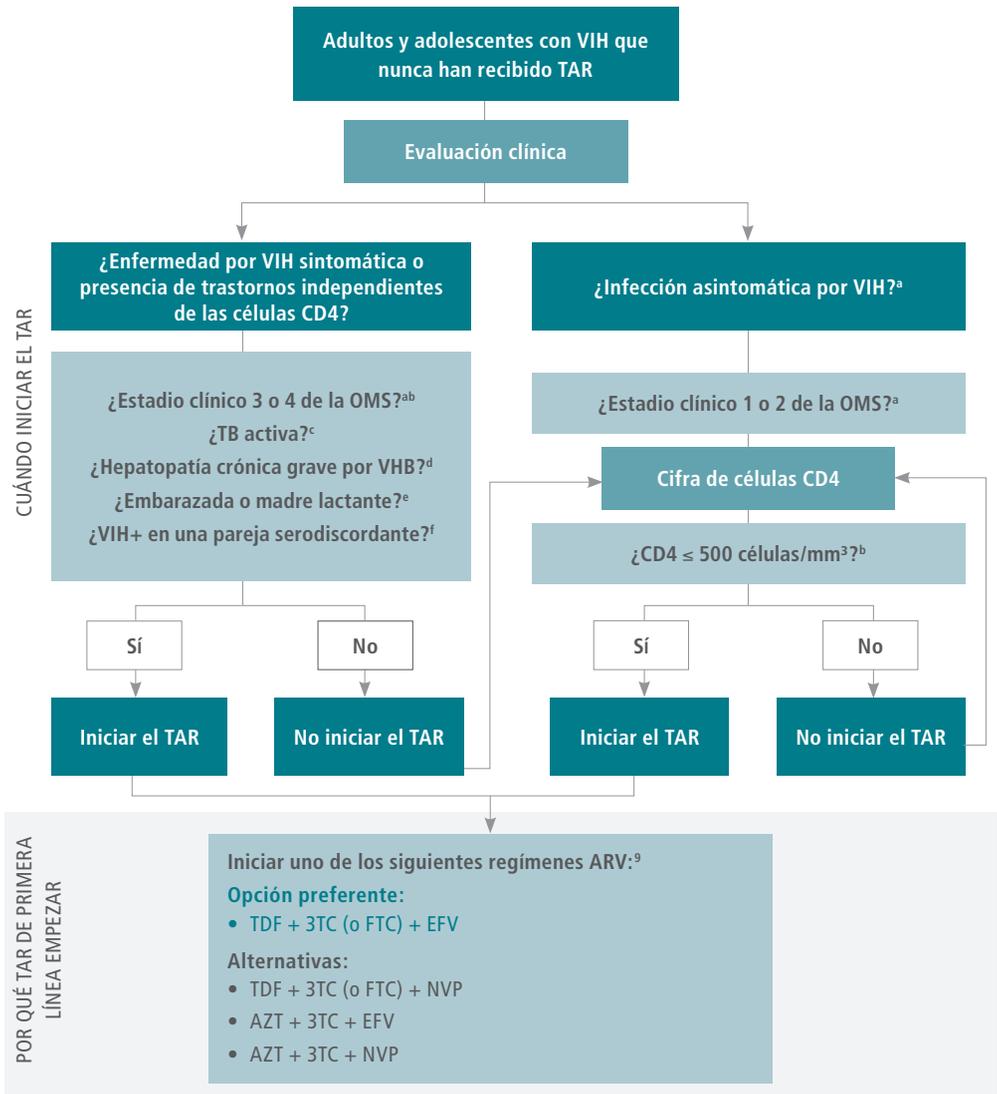
^a En la elaboración de este cuadro se definió a los adolescentes como de 15 años o mayores. En los menores de 15 años debe utilizarse la clasificación clínica de los niños.

^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 ≥ 115 mm y < 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.

Anexo 2. Algoritmo de las recomendaciones de 2013 para los adultos y los adolescentes



^a En el anexo 1 se muestra la clasificación clínica de la OMS de la enfermedad por VIH.

^b Se debe dar prioridad a la instauración del TAR en las personas con enfermedad sintomática o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS), sea cual sea la cifra de células CD4, y en las que tengan ≤ 350 células CD4/mm³, sean cuales sean los síntomas clínicos.

^c La denominación de TB activa alude al periodo en el que la TB deja de estar latente y se manifiesta como enfermedad. La denominación de infección tuberculosa latente alude al periodo durante el cual el sistema inmunitario logra contener al agente causal, *Mycobacterium tuberculosis*, y evita que aparezca la enfermedad.

^d La hepatopatía crónica grave comprende la cirrosis y la insuficiencia hepática terminal y se clasifica como compensada o descompensada. La cirrosis descompensada se define por la aparición de complicaciones clínicamente patentes de hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática) o insuficiencia hepática (ictericia).

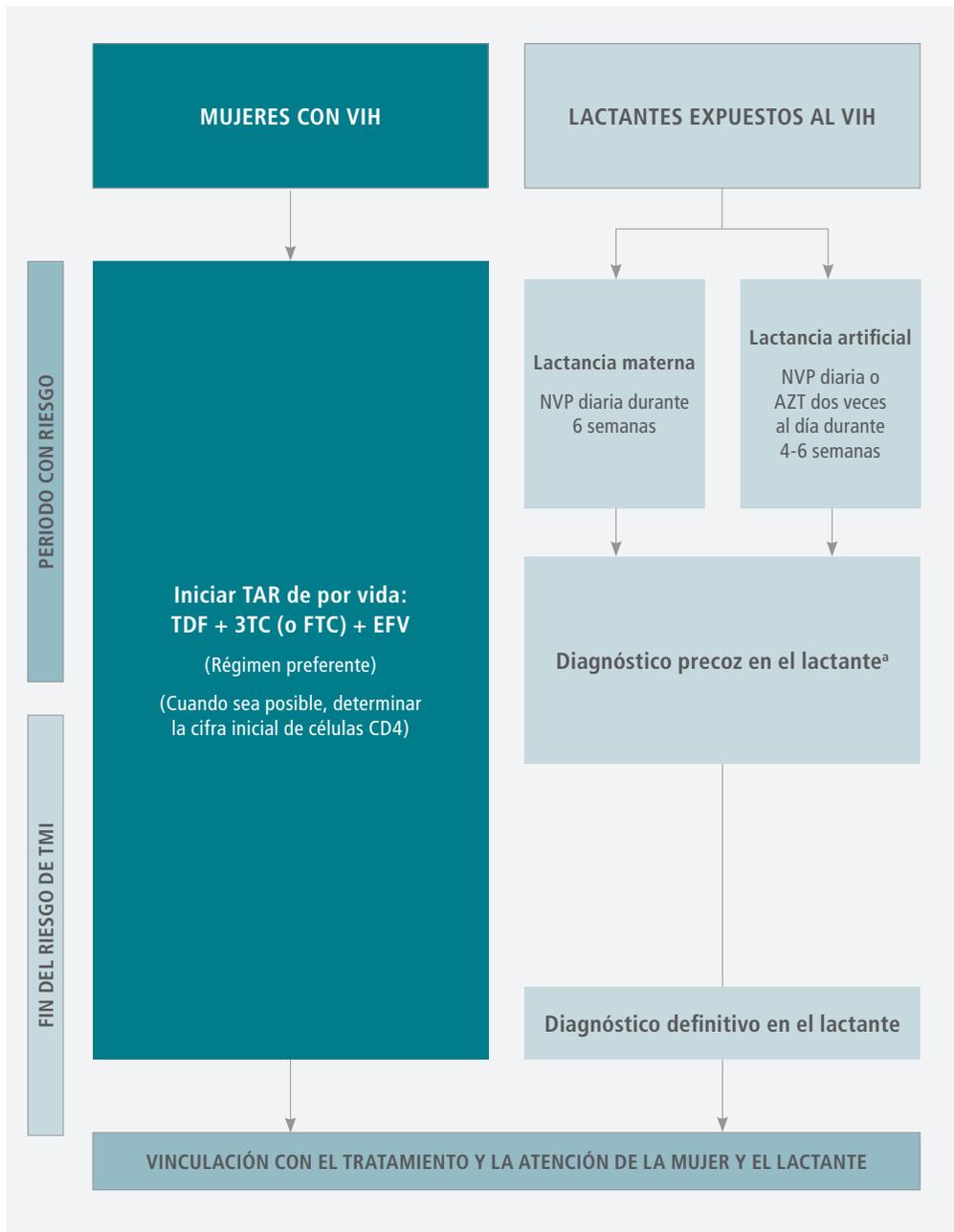
^e Para más detalles sobre el TAR en las mujeres con VIH que estén embarazadas o amamantando (opción B y opción B+), véanse el anexo 3 y los apartados 7.1.2, 7.1.3 y 7.2.2.

^f Una pareja serodiscordante es aquella en la que uno de los miembros es seropositivo y el otro seronegativo. Aunque un miembro sea seronegativo, ello no significa que esté inmunizado o protegido frente al VIH en el futuro.

^g En el caso de los adolescentes de peso < 35 kg, consúltese en el anexo 4 el algoritmo relativo a los niños, en el que se indican las opciones pertinentes para el TAR de primera línea.

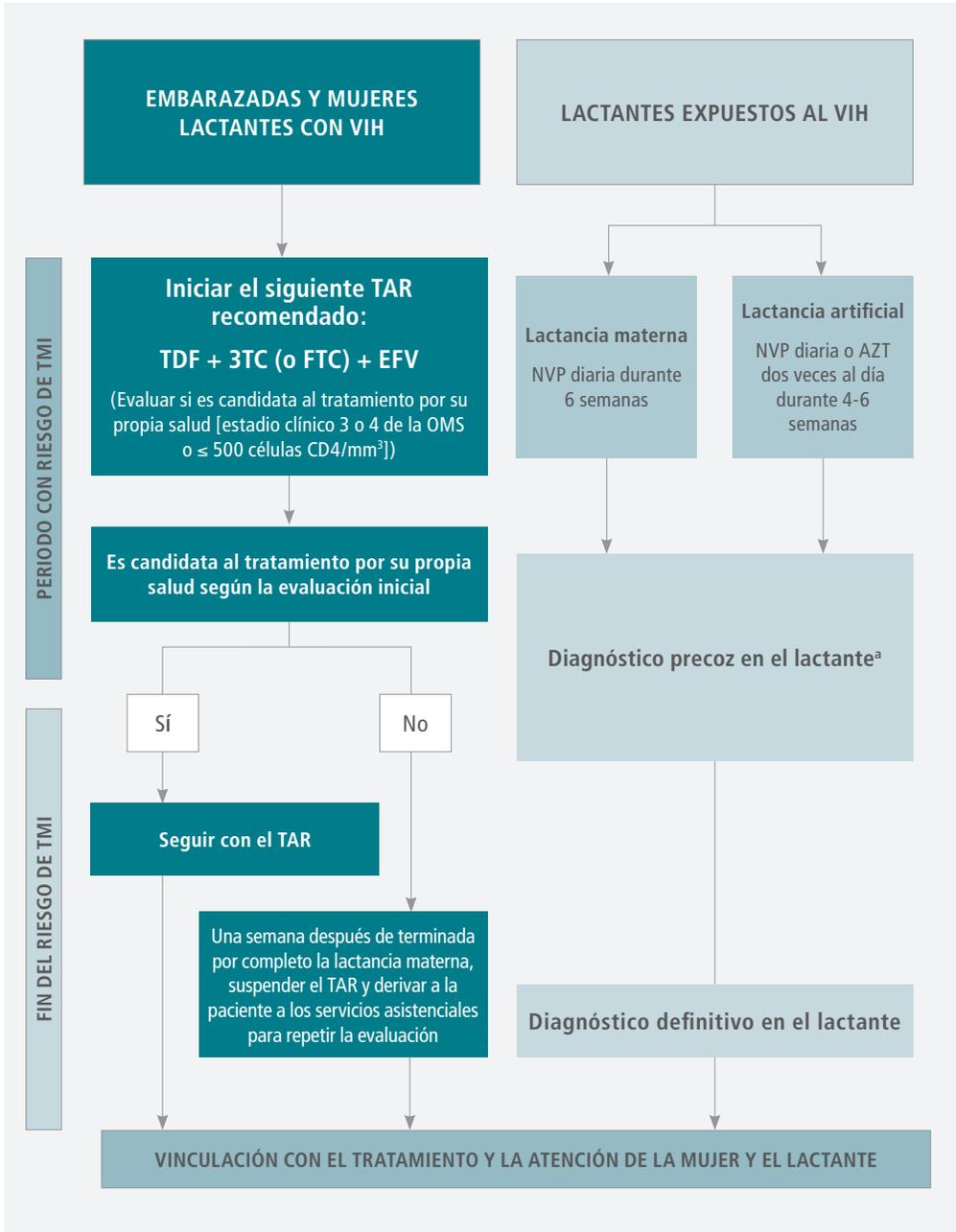
Anexo 3. Algoritmos de las recomendaciones de 2013 para las embarazadas y las mujeres lactantes

TAR de por vida en todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH (opción B+)



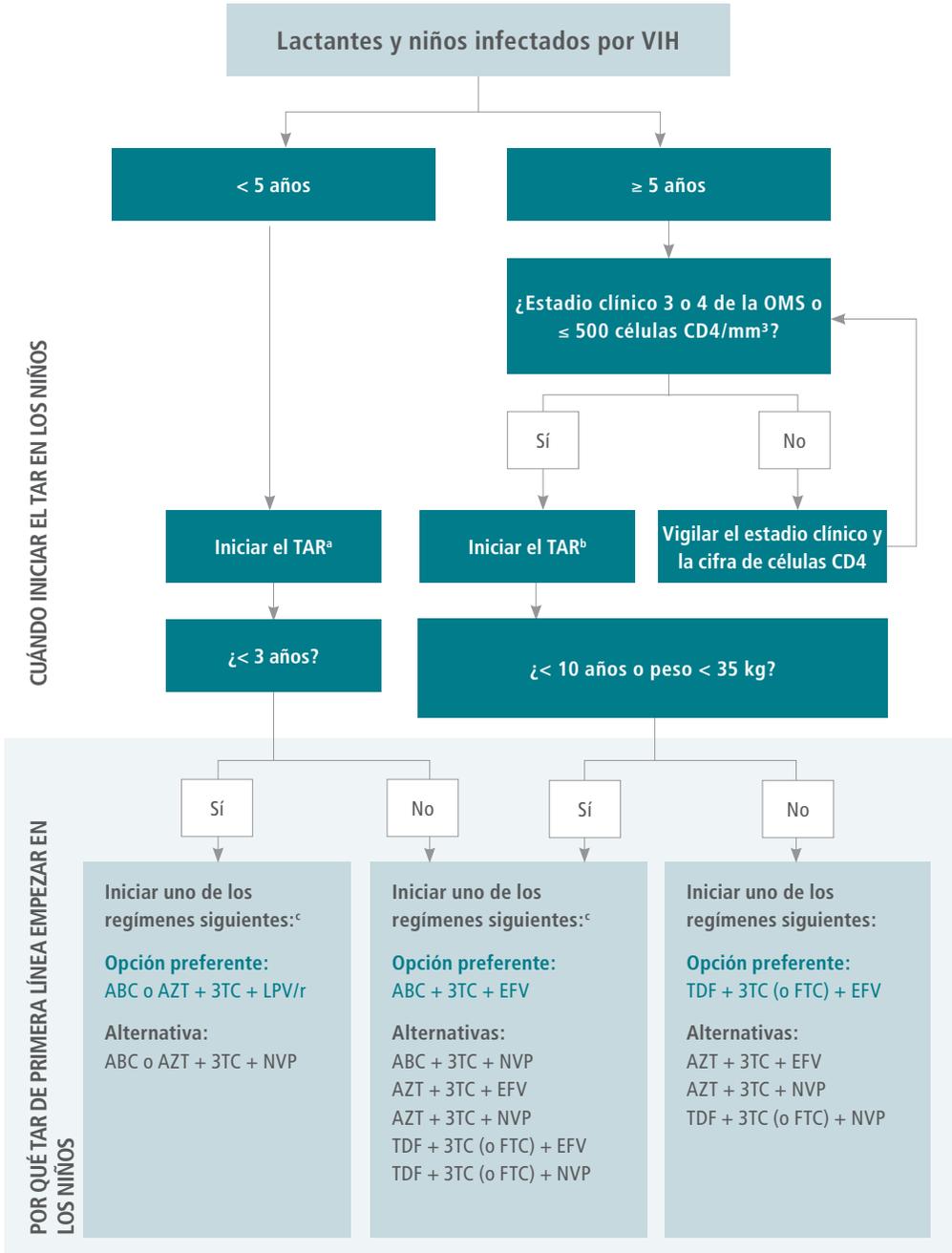
^aVéase en el anexo 5 el algoritmo del diagnóstico precoz en el lactante.

TAR durante el embarazo y la lactancia en mujeres con VIH (opción B)



^aVéase en el anexo 5 el algoritmo del diagnóstico precoz en el lactante.

Anexo 4. Algoritmo de las recomendaciones de 2013 para los niños



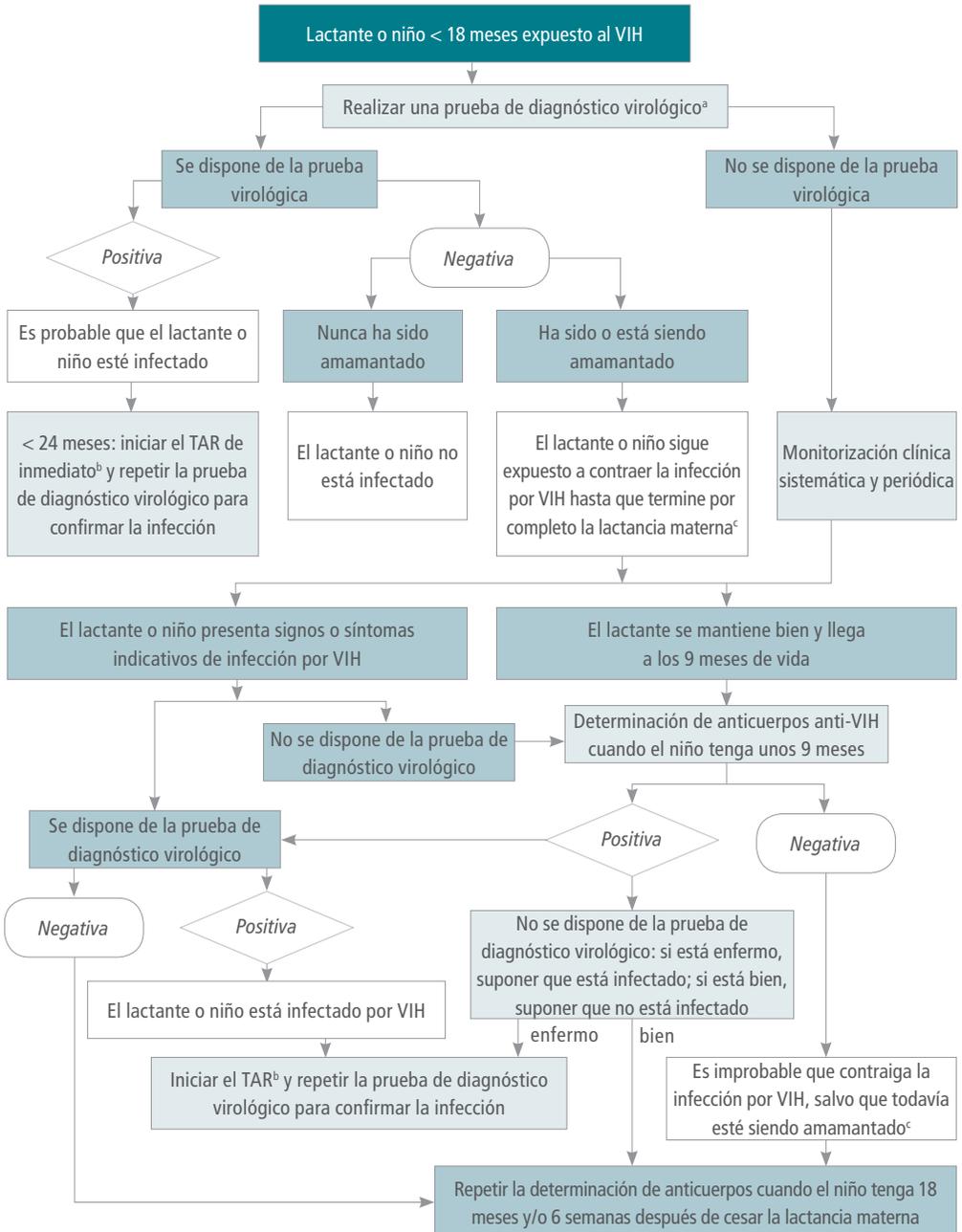
^a Si no se adopta esta recomendación de tratar a todos los niños de 1 a 5 años: iniciar el TAR si el niño está en estadio clínico 3 o 4 de la OMS o, sea cual sea el estadio, si tiene ≤ 750 células CD4/mm³ o $< 25\%$ —la que sea más baja— (105).

^b En caso de que no se adopte esta recomendación, debe iniciarse el TAR si el niño está en estadio clínico 3 o 4 de la OMS o, sea cual sea el estadio, si tiene ≤ 350 células CD4/mm³ (105, capítulo 7).

^c Nota especial: el tratamiento con d4T deberá restringirse a las situaciones en las que se sospeche o confirme que la AZT resulta tóxica y no se tenga acceso al ABC ni al TDF, y habrá de ser lo más breve posible.

Anexo 5. Algoritmo para el diagnóstico temprano en el lactante

Confirmar la presencia de infección por VIH en lactantes y niños menores de 18 meses expuestos al VIH en entornos con recursos limitados. Fuente: Adaptado de *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach*. Revisión de 2010. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf).



^a En los neonatos, realizar la prueba en el nacimiento o poco después, o en la primera visita posnatal (por lo general a las 4-6 semanas). Véase también el cuadro 5.1 sobre el diagnóstico en el lactante.

^b Empezar a administrar TAR si está indicado, sin demora. Al mismo tiempo, repetir las pruebas para confirmar la infección.

^c El riesgo de transmisión del VIH persiste mientras dure la lactancia materna.

Anexo 6. Lista de comprobación para evaluar el grado de preparación en el avance hacia el TAR para las embarazadas y las mujeres lactantes

Las directrices unificadas de 2013 recomiendan que todas las embarazadas y mujeres lactantes con VIH empiecen a recibir TAR y, de acuerdo con las decisiones de los programas nacionales, que o bien todas las mujeres sigan recibiéndolo de por vida o bien aquellas en las que no sea necesario por su propia salud dejen de recibirlo después del periodo con riesgo de TMI. A los países que estén planificando esta transición y a los que estén trabajando en la ampliación y el fortalecimiento de sus programas puede resultarles útil remitirse a la presente lista de comprobación para evaluar el grado de preparación, en la cual se tienen en cuenta diversas cuestiones, desde las políticas nacionales a la preparación de las instalaciones. La lista (de la que se ofrece a continuación una versión adaptada) fue elaborada por el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del SIDA, que también ha preparado una guía para la discusión; ambas forman parte de un conjunto de instrumentos sobre eliminación de la TMI elaborado por el Equipo de Trabajo Interinstitucional sobre prevención de la transmisión del VIH en embarazadas, madres y niños: *Expanding and Simplifying Treatment for Pregnant Women Living with HIV: Managing the Transition to Option B/B+*.

- Enlace a la lista de comprobación:
www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2013/03/Toolkit-Section-2.pdf;
- Enlace al conjunto completo de instrumentos:
www.emtct-iatt.org/toolkit.

Leyenda del calendario recomendado:

Antes de la aplicación Al comienzo de la aplicación Durante la aplicación

COMPROMISO POLÍTICO Y RESPALDO A LAS POLÍTICAS	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Compromiso con los objetivos del Plan Mundial (nacionales y subnacionales)			
Personal de tiempo completo del Ministerio de Salud responsable de la PTMI (nacional y posiblemente subnacional)			
Grupo de trabajo técnico funcional que incluye a los interesados de las áreas de la SMRNN, la PTMI y el tratamiento de la infección por el VIH, como el personal sanitario y las personas con VIH			
Respaldo nacional y subnacional al TAR para todas las embarazadas y mujeres lactantes (opción B o B+)			
Directrices que contemplan ofrecer TAR a todas las embarazadas y mujeres lactantes			
CONSIDERACIONES ECONÓMICAS	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Cálculo del coste de la actual estrategia de PTMI			
Cálculo del coste del TAR para todas las embarazadas y mujeres lactantes, tanto a corto como a largo plazo			
Análisis del déficit de recursos			
Plasmación en el presupuesto del aumento de las necesidades del programa en materia de financiación			
Demostración del compromiso financiero nacional			
MODELO DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Definición del conjunto mínimo de servicios para dispensar TAR a todas las embarazadas y mujeres lactantes			
Evaluación de las capacidades del sistema (infraestructura, recursos humanos y productos básicos) para descentralizar el TAR a los servicios de SMRNN, incluida la absorción de la asistencia a las mujeres con VIH y sus familias			

MODELO DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Determinación del momento y lugar de la transición de los servicios de PTMI a los de tratamiento a largo plazo (incluida la consideración del TAR de por vida en el contexto de los servicios de SMRNN)			
Identificación sistemática de las pacientes en tratamiento con ARV que se quedan embarazadas y vinculación con los servicios de SMRNN			
Pruebas y tratamiento de las parejas y los familiares en el marco de los servicios de SMRNN			
Derivación de las pacientes estables que están recibiendo ARV en los servicios actuales de TAR a nuevos servicios de TAR descentralizados			
RECURSOS HUMANOS	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Respaldo nacional a la delegación o compartición de tareas para el inicio y el mantenimiento del TAR			
Evaluación de las capacidades en materia de recursos humanos (enfermeras, parteras, personal de farmacia, personal de laboratorio) para apoyar la ampliación del TAR			
Competencias básicas en materia de atención a las personas con VIH en cada cuadro de profesionales sanitarios			
Estrategia de formación en dispensación de TAR para apoyar la ampliación rápida de este			
Actualización de los programas nacionales de formación prelaboral y en el empleo			
Estrategia para la permanencia, el reciclaje y el desarrollo profesional continuo del personal sanitario, en especial del que dispensa la PTMI y el TAR			
ELECCIÓN DEL RÉGIMEN ARV	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Simplificación y armonización de los regímenes de PTMI y de tratamiento de mujeres adultas			
Planificación de un régimen alternativo para las embarazadas que no toleren el TAR de primera línea			
Optimización del régimen de primera línea para lactantes			
Creación de un sistema de farmacovigilancia, cuando proceda (véase la guía para la discusión)			
GESTIÓN DE LA CADENA DE SUMINISTRO	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Evaluación de las deficiencias de la cadena de suministro (incluye la cuantificación, la distribución y la gestión de existencias)			
Elaboración del plan de previsión, cuantificación y suministro a 18 meses vista			
Gestión de las existencias de TAR en los servicios de SMRNN (formación, capacidades y seguridad)			
En caso de que se modifique el régimen 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)			

MONITORIZACIÓN, EVALUACIÓN Y USO DE LOS DATOS	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
El registro de la atención prenatal y de la PTMI permite documentar en qué pacientes se inicia el TAR y cuáles estaban ya recibéndolo			
El registro del TAR permite documentar la situación del embarazo y la lactancia			
Los instrumentos y registros de los servicios de SMRNN permiten hacer un seguimiento de cohortes relativo a la permanencia de las madres en el TAR y a la permanencia de los neonatos expuestos en el sistema asistencial			
Las embarazadas y mujeres lactantes que han empezado a recibir TAR en servicios de SMRNN están incluidas en los sistemas de monitorización y evaluación del TAR nacionales y de los establecimientos sanitarios			
Existe un sistema de seguimiento y estimación de los vínculos entre los servicios de SMRNN y los de atención y tratamiento a largo plazo de la madre con VIH y del lactante, y de la transición de unos a otros (por ejemplo, un registro longitudinal de parejas de madre e hijo con un identificador único)			
Evaluación del programa concebida para detectar los éxitos y dificultades iniciales y valorar a más largo plazo los resultados en las madres y los lactantes, incluida la TMI			
Aseguramiento sistemático de la calidad de los datos			
Armonización de los sistemas de monitorización y evaluación de la PTMI y el TAR y de los procesos de examen de los datos			
Historia clínica o ficha normalizada para las mujeres con VIH que estén embarazadas o amamantando y los lactantes expuestos			
SUPERVISIÓN DE LOS ESTABLECIMIENTOS SANITARIOS Y GESTIÓN DE LA CALIDAD	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Supervisión sistemática de los establecimientos y tutorías clínicas para mejorar la calidad asistencial			
Proceso de mejora continua de la calidad del programa de PTMI			
ASESORAMIENTO Y PRUEBAS DEL VIH EN SERVICIOS DE PTMI	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Medidas de garantía de la calidad para las pruebas rápidas 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 VIH y el asesoramiento para las parejas y del seguimiento de las parejas serodiscordantes			
Estrategia para vincular o registrar a las parejas masculinas con VIH en el programa de TAR			
ASESORAMIENTO PARA LA INICIACIÓN Y LA OBSERVANCIA DEL TAR	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Servicios especializados de mensajería y de apoyo para las embarazadas y las madres 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			

MONITORIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Capacidad de farmacovigilancia			
Acceso a la cifra inicial de linfocitos CD4 (determinación en el lugar de consulta o transporte fiable de muestras)			
Algoritmo para la monitorización de la cifra de células CD4 o de la carga viral			
DIAGNÓSTICO EN EL LACTANTE Y TRATAMIENTO PEDIÁTRICO	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Evolución de las capacidades para el diagnóstico precoz en el lactante en paralelo con la ampliación del programa de PTMI			
Fortalecimiento de la «secuencia del diagnóstico precoz en el lactante»: diagnóstico temprano, llegada rápida de los resultados, búsqueda activa de casos de lactantes infectados por el VIH e inicio del tratamiento			
Permanencia de los lactantes expuestos al VIH en el sistema asistencial hasta el final de la lactancia, incluido el aseguramiento del diagnóstico definitivo			
Ampliación del acceso al tratamiento pediátrico			
PERMANENCIA EN LOS SERVICIOS DE ATENCIÓN Y DE TRATAMIENTO	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Sistema para garantizar que TODAS las embarazadas y púerperas con VIH estén inscritas 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 sanitarios para apoyar la observancia terapéutica y detectar los incumplimientos			
Soluciones innovadoras para mejorar la accesibilidad del TAR			
PLANIFICACIÓN FAMILIAR	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
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 centros de dispensación de TAR			
PARTICIPACIÓN DE LA COMUNIDAD	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Participación de las mujeres con VIH en la planificación, la aplicación y la monitorización a nivel nacional, subnacional y comunitario			
Actividades y servicios comunitarios para apoyar la ampliación de los servicios de PTMI y la permanencia en ellos			
Estructuras comunitarias de apoyo a los huérfanos y niños vulnerables			
ESTRATEGIA DE DESPLIEGUE	Terminado	En curso	Aún no se ha iniciado
Planificación de una estrategia de despliegue			
Evaluación de la aplicación en tiempo real para orientar la ulterior ampliación			

SMRNN: salud materna, del recién nacido y el niño.

Anexo 7. Posología de los ARV recomendados

Posología de los ARV en adultos y adolescentes^a

Nombre genérico	Posología
Inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT)	
Abacavir (ABC)	300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día
Dídanosina (ddI)	400 mg una vez al día (> 60 kg) o 250 mg una vez al día (≤ 60 kg)
Emtricitabina (FTC)	200 mg una vez al día
Lamivudina (3TC)	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día
Estavudina (d4T)	30 mg dos veces 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)	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 o 600 mg + 100 mg dos veces al día
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100 mg dos veces al día
	<p>Consideraciones en personas que estén recibiendo tratamiento antituberculoso</p> <p>No es preciso ajustar la dosis en presencia de rifabutina. En presencia de rifampicina se ajustará la dosis de LPV/r (800 mg de LPV + 200 mg de RTV dos veces al día o 400 mg de LPV + 400 mg de RTV dos veces al día) o SQV/r (400 mg de SQV + 400 mg de RTV dos veces al día), con una estrecha vigilancia del paciente.</p>
Inhibidores de la integrasa	
Raltegravir (RAL)	400 mg dos veces al día

^a En el caso de los adolescentes de peso < 35 kg, véase en la página siguiente la posología de las formulaciones de ARV en niños según el peso corporal.

Posología de las formulaciones de ARV en 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

Este anexo ofrece información sobre los ARV que tienen indicaciones pediátricas y de los que existen formulaciones o se dispone de datos y pruebas suficientes para orientar la prescripción y la posología. La OMS ha asumido la tarea de elaborar y actualizar unas orientaciones simplificadas sobre el uso de ARV en niños y se la ha encomendado al **Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales en Niños**.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 CDF 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. Puede 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 CDF, 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. Para simplificar, los ARV que ya no se consideran opciones preferentes o alternativas para los niños, como la didanosina y el saquinavir, no se incluyen en estas directrices posológicas. Además, la posología de la profilaxis posnatal de los lactantes expuestos al VIH no se indica aquí, pero figura en el capítulo 7, cuadro 7.7.

Coincidiendo con la ultimación de las presentes directrices, la FDA autorizó el uso del EFV en niños de entre 3 meses y 3 años con un peso de al menos 3,5 kg. Aunque el Grupo de elaboración de las directrices reconoció que era una oportunidad de ofrecer una opción terapéutica más para los niños y favorecer una mayor armonización entre los grupos de edad, subrayó que se necesitaban más datos antes de recomendar el EFV como posible tratamiento en niños menores de 3 años.

Este anexo sobre posología y las pautas posológicas simplificadas se revisarán y actualizarán 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 conocer la información actualizada. También se puede obtener información adicional en las fichas específicas de información de los fármacos contenidas en el anexo web (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes/en/>).

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. Además, el hecho de que una formulación figure en este anexo no equivale a una garantía de calidad. 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 de *Access to HIV/AIDS drugs and diagnostics of acceptable quality* [Acceso a tratamientos farmacológicos y medios de diagnóstico del 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 está disponible en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>. La lista vigente de ARV autorizados en firme o de manera provisional por la FDA de los EE.UU. figura en www.fda.gov/internationalprograms/FDAbeyondbordersforeignoffices/AsiaandAfrica/ucm119231.htm. La política del Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria en materia de adquisición y garantía de la calidad puede consultarse en <http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality/pharmaceutical>.

¹ La lista de miembros actuales figura en el anexo del informe de la reunión más reciente del Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales Pediátricos: *Developing dosing guidance for new and upcoming formulations of paediatric antiretrovirals in line with Treatment 2.0 priorities. Meeting report, Paediatric Antiretroviral Working Group, Geneva, Switzerland, 25-26 October 2011*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75159/1/WHO_HIV_2012.8_eng.pdf, consultado el 15 de mayo de 2013).

Principios generales

En la elaboración de los cuadros simplificados de la OMS se han aplicado los principios siguientes:

- Sea cual sea la pauta, es preferible utilizar una CDF apropiada para la edad, si se dispone de tal formulación.
- Siempre que sea posible, se evitarán las formas galénicas orales líquidas o en jarabe, sobre todo si los volúmenes son grandes (superiores a 10 ml).
- Las formas orales sólidas preferidas son los comprimidos dispersables (o los comprimidos para solución oral), ya que pueden convertirse en una forma líquida en el lugar de uso.
- En general, a los niños pequeños se les debe cambiar a formas orales sólidas tan pronto como las toleren.
- Cuando haya que utilizar en niños formas galénicas para adultos, se cuidará de no administrarles dosis inferiores a las prescritas. Los comprimidos para adultos se fraccionan más fácilmente si están ranurados. En el caso de comprimidos que no sean fáciles de dividir, la OMS recomienda que se fraccionen en la farmacia dispensadora mediante un cortador de comprimidos adecuado.
- Algunos comprimidos, como los termoestables de LPV/r, se formulan en una matriz incrustada especial (una tecnología patentada de extrusión por fusión con la que se estabilizan las moléculas de fármaco, que normalmente son termolábiles) y no se deben cortar, fraccionar ni triturar porque su biodisponibilidad disminuye.
- 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.

Cuadro 1. Población infantil: posología simplificada para la administración dos veces al día de CDF como formas galénicas sólidas adecuadas para niños

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	
		3–5,9 kg		6–9,9 kg		10–13,9 kg		14–19,9 kg		20–24,9 kg		AM	PM			
		AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM					
AZT/3TC	Comprimidos (dispersables) 60 mg/30 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	3	3	300/150	1	1
AZT/3TC/NVP	Comprimidos (dispersables) 60 mg/30 mg/50 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	3	3	300/150/200	1	1
ABC/AZT/3TC	Comprimidos (dispersables) 60 mg/60 mg/30 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	3	3	300/300/150	1	1
ABC/3TC	Comprimidos (dispersables) 60 mg/30 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	3	3	600/300	0,5	0,5
d4T/3TC	Comprimidos (dispersables) 6 mg/30 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	3	3	30/150	1	1
d4T/3TC/NVP	Comprimidos (dispersables) 6 mg/30 mg/50 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	3	3	–	4	4

Cuadro 2. Población infantil: posología simplificada para la administración una vez al día de formas galénicas sólidas adecuadas para niños

Fármaco	Dosis farmacéutica de los comprimidos (mg)	Número de comprimidos o cápsulas una vez al día por categoría ponderal					Dosis farmacéutica de los comprimidos para adultos (mg)	Número de comprimidos o cápsulas una vez al día, por categoría ponderal
		3–5,9 kg	6–9,9 kg	10–13,9 kg	14–19,9 kg	20–24,9 kg		
EFV ^a	Comprimidos (ranurados) 200 mg	–	–	1	1,5	1,5	200	2
	Comprimidos (birranurados) ^b 600 mg	–	–	un tercio de comprimido	medio comprimido	dos tercios de comprimido	600	2/3
ABC/3TC	Comprimidos (dispersables) 60/30 mg	2	3	4	5	6	600 + 300	1

^a EFV no se recomienda en niños menores de 3 años y que pesen menos de 10 kg. La FDA autorizó su uso en menores de 3 años que pesaran más de 3,5 kg coincidiendo con la ultimación de las presentes directrices (3,5-5 kg: dos cápsulas de 50 mg; 5-7,5 kg: tres cápsulas de 50 mg; 7,5-15 kg una cápsula de 200 mg), pero urge obtener más datos para orientar las recomendaciones sobre el uso del EFV en este grupo de edad.

^b Los comprimidos birranurados presentan dos ranuras de división en un lado y una en el otro, lo que permite fraccionarlos en tercios o en mitades, según se necesite.

Cuadro 3. Población infantil: posología simplificada para la administración dos veces al día de formas galénicas sólidas y líquidas orales adecuadas para niños

Fármaco	Dosis farmacéutica de los comprimidos (mg) o el líquido oral (mg/ml)	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					
		3–5,9 kg		6–9,9 kg		10–13,9 kg			14–19,9 kg		20–24,9 kg			
		AM	PM	AM	PM	AM	PM		AM	PM	AM	PM		
Formas sólidas														
3TC	Comprimidos (dispersables) 30 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	150	1	1
AZT	Comprimidos (dispersables) 60 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300	1	1
ABC	Comprimidos (dispersables) 60 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300	1	1
NVP ^a	Comprimidos (dispersables) 50 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	200	1	1
LPV/r ^b	Comprimidos (termoestables) 100 mg/25 mg	–	–	–	–	2	1	2	2	2	2	100/25	3	3
Formas 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 ^a	10 mg/ml	5 ml	5 ml	8 ml	8 ml	10 ml	10 ml	–	–	–	–	–	–	–
LPV/r ^b	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	–	–	–

^a 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 (Fililekes Q et al. Is nevirapine dose escalation appropriate in young, african, HIV-infected children? AIDS, 2013, publicación electrónica previa a la impreza (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23595153>, consultada el 17 de julio de 2013); doi: 10.1097/QAD.0b013e3283620811). Se está llevando a cabo un ensayo del que se espera obtener pruebas más definitivas.

^b 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 ni triturarlos.

Cuadro 4. Posología simplificada y armonizada de las formulaciones de TDF para niños disponibles en la actualidad

Fármaco	Tamaño de la cucharada dosificadora de polvo (mg) o dosis farmacéutica de los comprimidos (mg)	Número de cucharadas o de comprimidos una vez al día por categoría ponderal					Dosis farmacéutica de los comprimidos para adultos (mg)	Número de comprimidos por categoría ponderal
		3–5,9 kg	6–9,9 kg	10–13,9 kg	14–19,9 kg	20–24,9 kg		
TDF ^a	Cucharas dosificadoras de polvo por vía oral: 40 mg/cucharada	–	–	3	–	–	300 mg	1 (200 mg) ^b o 1 (300 mg)
	Comprimidos: 150 mg o 200 mg	–	–	–	1 (150 mg)	1 (200 mg)		

^a Dosis recomendada: 8 mg/kg o 200 mg/m² (máximo: 300 mg). El Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales Pediátricos elaboró esta directriz para armonizar la posología del TDF con las categorías ponderales de la OMS y reducir el número de dosis farmacéuticas que había que poner a disposición. Se utilizó el Instrumento genérico de la OMS basándose en la dosis recomendada que figura en el prospecto del fabricante del medicamento. De acuerdo con el enfoque de referencia del Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales Pediátricos, se elaboró la pauta posológica buscando garantizar que el niño no reciba dosis más de un 2,5% superiores a la dosis máxima recomendada ni más de un 5% inferiores a la dosis mínima recomendada.

^b Si el peso está comprendido entre 25 y 29,9 kg, deben utilizarse los comprimidos de 200 mg; si está comprendido entre 30 y 34,9 kg, deben utilizarse los de 300 mg.

Cuadro 5. Posología simplificada de la profilaxis con isoniazida (INH) y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)

Fármaco	Dosis farmacéutica de los comprimidos o del líquido oral (mg o mg/5 ml)	Número de cucharadas o comprimidos una vez al día, por categoría ponderal					Dosis farmacéutica de los comprimidos para adultos (mg)	Número de comprimidos por categoría ponderal
		3–5,9 kg	6–9,9 kg	10–13,9 kg	14–19,9 kg	20–24,9 kg		
INH	100 mg	0,5	1	1,5	2	2,5	300 mg	1
	Suspensión 200/40 mg/5 ml	2,5 ml	5 ml	5 ml	10 ml	10 ml	–	–
TMP/CMX	Comprimidos (dispersables) 100/20 mg	1	2	2	4	4	–	–
	Comprimidos (ranurados) 400/80 mg	–	medio comprimido	medio comprimido	1	1	400/80 mg	2
	Comprimidos (ranurados) 800/160 mg	–	–	–	medio comprimido	medio comprimido	800/160 mg	1
	Comprimidos (ranurados) 960/300/25 mg	–	–	–	medio comprimido	medio comprimido	960/300/25 mg	1

^a Esta formulación está pendiente de aprobación por las autoridades sanitarias, y también está en desarrollo un comprimido ranurado con dosis más bajas (480 mg /150 mg /12,5 mg).

Necesidad de nuevas formulaciones

La labor del Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales Pediátricos ha puesto de relieve la urgente necesidad de formulaciones, y en especial de formas galénicas sólidas de LPV/r en CDF adecuadas para el tratamiento de los niños más pequeños, de comprimidos ranurados de TDF y de CDF basadas en el TDF y formuladas para niños. Además, cada vez urge más disponer de CDF termoestables de ATV/r y DRV/r para facilitar la secuenciación del tratamiento. También es importante tener acceso a una presentación termoestable que contenga 30 mg de RTV para «superpotenciar» el LPV en el contexto del tratamiento antituberculoso basado en la rifampicina. En el cuadro 6 se han incluido algunas formulaciones redundantes. Por ejemplo, no se necesita una CDF de TDF + 3TC + EFV formulada como comprimido ranurado para adultos si se dispone de una presentación para niños. Sin embargo, el Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales Pediátricos reconoció que, aunque sería ideal disponer de una formulación específica para niños, como primer paso puede resultar más fácil desarrollar una formulación ranurada para adultos.

La reciente aprobación del EFV para su uso en niños de 3 meses a 3 años ofrece una opción terapéutica más para los niños pequeños y mejora las posibilidades de armonizar el tratamiento. A medida que vayan obteniéndose más datos para orientar el uso óptimo de este fármaco en niños pequeños, se debería ir facilitando el acceso a formulaciones en gránulos espolvoreables en los entornos con recursos limitados.

En su avance hacia la iniciativa Tratamiento 2.0, emprendida junto al ONUSIDA, la OMS seguirá trabajando en la simplificación de las directrices para 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 niños.

Cuadro 6. Posología simplificada de los ARV que se necesitan con urgencia para el tratamiento de los niños, según la recomendación del Grupo de Trabajo sobre Antirretrovirales Pediátricos

Fármaco	Dosis farmacéutica por comprimido o por sobre o cápsula con gránulos espolvoreables	Número de comprimidos o de cápsulas/sobres con gránulos espolvoreables por categoría ponderal											
		3–5,9 kg		6–9,9 kg		10–13,9 kg		14–19,9 kg		20–24,9 kg		15–34,9 kg	
		AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
ABC/3TC/NVP	60 mg/30 mg/50 mg	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	4	4
LPV/r (gránulos espolvoreables)	40 mg/10 mg	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	–	
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	240 mg/40 mg	–	–	–	–	1	1	1	1	2	1	–	
ATV/r	100 mg/33 mg	–		–		1		1		2		–	
ABC/3TC	120 mg/60 mg	1		1,5		2		2,5		3		–	
TDF/3TC	75 mg/75 mg	–		–		1,5		2		2,5		3–3,5 ^a	
TDF/3TC/ EFV	75 mg/75 mg/150 mg	–		–		1,5		2		2,5		3–3,5 ^a	
TDF/3TC (birranurados para adultos) ^b	300 mg/300 mg	–		–		un tercio de comprimido		medio comprimido		dos tercios de comprimido		1	
TDF/3TC/EFV (birranurados para adultos) ^b	300 mg/300 mg/ 600 mg	–		–		un tercio de comprimido		medio comprimido		dos tercios de comprimido		1	

^a Tres comprimidos para 25–29,9 kg y 3,5 comprimidos para 30–34,9 kg.

^b Un comprimido birranurado presenta dos ranuras en un lado y una en el otro, lo que permite fraccionarlo en tercios o en mitades, según se necesite

REFERENCIAS

13

13. Referencias

Capítulo 1

1. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach.* Geneva, World Health Organization, 2002 (www.who.int/hiv/pub/prev_care/ScalingUp_E.pdf, accessed 15 May 2013).
2. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings.* Geneva, World Health Organization, 2004 (www.who.int/hiv/pub/mtct/en/arvdrugs/womenguidelinesfinal.pdf, accessed 15 May 2013).
3. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2006 revision.* Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>, accessed 15 May 2013).
4. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access: recommendations for a public health approach. 2006 revision.* Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral/en/index.html>, accessed 15 May 2013).
5. *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006 revision.* Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf>, accessed 15 May 2013).
6. Gilks C et al. WHO public health approach to ART against HIV in resource-limited settings. *Lancet*, 2006, 368:505–510.
7. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision.* Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
8. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access: recommendations for a public health approach. 2010 revision.* Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
9. *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision.* Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
10. *The strategic use of antiretrovirals for treatment and prevention of HIV infection. Report of a WHO technical consultation, 14–16 November 2011, Geneva, Switzerland.* Geneva, World Health Organization, 2011 (https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/70912/5/9789241503808_eng.pdf, accessed 15 May 2013).

Capítulo 2

1. United Nations General Assembly. *2006 Political Declaration on HIV/AIDS.* New York, United Nations, 2006.
2. United Nations General Assembly. *2011 Political Declaration on HIV and AIDS: Intensifying Our Efforts to Eliminate HIV and AIDS.* New York, United Nations, 2011.
3. *Global health sector strategy on HIV/AIDS 2011–2015.* Geneva, World Health Organization, 2011 (www.who.int/hiv/pub/hiv_strategy/en, accessed 15 May 2013).
4. *Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive.* Geneva, UNAIDS, 2011 (<http://www.unaids.org/believidoit/the-global-plan.html>, accessed 15 May 2013).

Capítulo 3

1. *WHO handbook for guideline development.* Geneva, World Health Organization, 2012 (www.who.int/kms/guidelines_review_committee/en, accessed 15 May 2013).
2. Guyatt GH et al. GRADE guidelines. 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64:383–394.
3. Guyatt GH et al. GRADE guidelines. 2. Framing the question and deciding on the importance of outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64:395–400.
4. Balshem H et al. GRADE guidelines. 3. Rating the quality of evidence introduction. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64:401–406.
5. Guyatt GH et al. GRADE guidelines. 4. Rating the quality of evidence – study limitations (risk of bias). *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64:407–415.
6. Guyatt GH et al. GRADE guidelines. 5. Rating the quality of evidenced publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64:1277–1282.
7. Guyatt GH et al. GRADE guidelines. 6. Rating the quality of evidenced imprecision (random error). *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64:1283–1293.
8. Guyatt GH et al. GRADE guidelines. 7. Rating the quality of evidenced inconsistency. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64:1294–1302.
9. Guyatt GH et al. GRADE guidelines. 8. Rating the quality of evidenced indirectness. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64:1303–1310.
10. Guyatt GH et al. GRADE guidelines. 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64:1311–1316.

11. Andrews J et al. GRADE guidelines. 15. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of Clinical Epidemiology*, in press. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

Capítulo 5

1. *Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC programme framework*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75206/1/9789241593877_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
2. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. Geneva, World Health Organization, 2007 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595568_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
3. Sweat M et al. Community-based intervention to increase HIV testing and case detection in people aged 16-32 years in Tanzania, Zimbabwe, and Thailand (NIMH Project Accept, HPTN 043): a randomised study. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:525-532.
4. Corbett EL et al. Uptake of workplace HIV counselling and testing: a cluster-randomised trial in Zimbabwe. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e238.
5. Grabbe KL et al. Increasing access to HIV counseling and testing through mobile services in Kenya: strategies, utilization, and cost-effectiveness. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 54:317-323.
6. Granich R et al. Achieving universal access for human immunodeficiency virus and tuberculosis: potential prevention impact of an integrated multi-disease prevention campaign in Kenya. *AIDS Research and Treatment*, 2012, 412643.
7. Lugada E et al. Comparison of home and clinic-based HIV testing among household members of persons taking antiretroviral therapy in Uganda: results from a randomized trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 55:245-252.
8. Menzies N et al. The costs and effectiveness of four HIV counseling and testing strategies in Uganda. *AIDS*, 2009, 23:395-401.
9. van Schaik N et al. Earlier HIV diagnosis – are mobile services the answer? *South African Medical Journal*, 2010, 100:671-67
10. Wolff B et al. Evaluation of a home-based voluntary counselling and testing intervention in rural Uganda. *Health Policy and Planning*, 2005, 20:109-116.
11. Bingham TA et al. HIV risk factors reported by two samples of male bathhouse attendees in Los Angeles, California, 2001-2002. *Sexually Transmitted Diseases*, 2008, 35:631-636.
12. Lahuerta M et al. Comparison of users of an HIV/syphilis screening community-based mobile van and traditional voluntary counselling and testing sites in Guatemala. *Sexually Transmitted Infections*, 2011, 87:136-140.
13. Nhuro P et al. Access to HIV testing for sex workers in Bangkok, Thailand: a high prevalence of HIV among street-based sex workers. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2010, 41:153-162.
14. Kranzer K et al. Individual, household and community factors associated with HIV test refusal in rural Malawi. *Tropical Medicine and International Health*, 2008, 13:1341-1350.
15. Negin J et al. Feasibility, acceptability and cost of home-based HIV testing in rural Kenya. *Tropical Medicine and International Health*, 2009, 14:849-855.
16. Chirawu P et al. Acceptability and challenges of implementing voluntary counselling and testing (VCT) in rural Zimbabwe: evidence from the Regai Dzive Shiri Project. *AIDS Care*, 2010, 22:81-88.
17. Ostermann J et al. Who tests, who doesn't, and why? Uptake of mobile HIV counseling and testing in the Kilimanjaro Region of Tanzania. *PLoS One*, 2011, 6:e16488.
18. Choko AT et al. The uptake and accuracy of oral kits for HIV self-testing in high HIV prevalence setting: a cross-sectional feasibility study in Blantyre, Malawi. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1001102.
19. Frank AP et al. Anonymous HIV testing using home collection and telemedicine counseling. A multicenter evaluation. *Archives of Internal Medicine*, 1997, 157:309-314.
20. Spielberg F et al. Home collection for frequent HIV testing: acceptability of oral fluids, dried blood spots and telephone results. HIV Early Detection Study Group. *AIDS*, 2000, 14:1819-1828.
21. Feeley FG et al. A successful workplace program for voluntary counseling and testing and treatment of HIV/AIDS at Heineken, Rwanda. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 2007, 13:99-106.
22. Outlaw AY et al. Using motivational interviewing in HIV field outreach with young African American men who have sex with men: a randomized clinical trial. *American Journal of Public Health*, 2010, 100(Suppl. 1):S146-S151.
23. Bell DN et al. Case finding for HIV-positive youth: a special type of hidden population. *Journal of Adolescent Health*, 2003, 33:10-22.
24. Champenois K et al. ANRS COM' TEST: description of a community-based HIV testing intervention in nonmedical settings for men who have sex with men. *BMJ Open*, 2012, 2:e000693.
25. Morin SF et al. Removing barriers to knowing HIV status: same-day mobile HIV testing in Zimbabwe. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 41:218-224.
26. *Couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241501972_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
27. *WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599085_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
28. *Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502863_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
29. *Guidance on HIV testing and counselling for adolescents and care for adolescents living with HIV*. Geneva, World Health Organization, 2013.
30. *Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77745/1/9789241504744_eng.pdf, accessed 15 May 2013).

31. *Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501750_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
32. *Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599115_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
33. *Planning, implementing and monitoring home-based HIV testing*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75366/1/9789241504317_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
34. Baeten JM, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367 (5):399-410
35. Grant R et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363 (27):2587-2599.
36. Thigpen MC, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(5):423-434
37. Choopanya K, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2013, 381 (9883): 2083-2090
38. *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*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75188/1/9789241503884_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
39. *Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: clinical and policy guidelines*. Geneva, World Health Organization, in press.
40. Weller SC, Davis-Beatty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (1):CD003255.
41. French PP et al. Use-effectiveness of the female versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sexually Transmitted Diseases*, 2003, 30:433-439.
42. *Effectiveness of sterile needle and syringe programming in reducing HIV/AIDS among IDUs*. Geneva, World Health Organization, 2004 (www.who.int/hiv/pub/idu/e4a-needle/en/index.html, accessed 15 May 2013).
43. *Effectiveness of drug dependence treatment in preventing HIV among injecting drug users*. Geneva, World Health Organization, 2003 (www.who.int/entity/hiv/pub/idu/drugdependencefinaldraft.pdf, accessed 15 May 2013).
44. *Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547543_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
45. Siegfried N et al. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (2):CD003362.

Capítulo 6

1. *Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC programme framework*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75206/1/9789241593877_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
2. Kranzer K et al. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Journal of the International AIDS Society*, 2012, 15:173-183.
3. Faal M et al. Providing immediate CD4 count results at HIV testing improves ART initiation. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, 58:e54-e59.
4. Jani IV et al. Effect of point-of-care CD4 cell count tests on retention of patients and rates of antiretroviral therapy initiation in primary health clinics: an observational cohort study. *Lancet*, 2011, 378:1572-1579.
5. *Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings*. Geneva, World Health Organization, 2008 (www.who.int/hiv/pub/prev_care/OMS_EPP_AFF_en.pdf, accessed 15 May 2013).
6. *Priority interventions. HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241500234_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
7. *IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults*. Geneva, World Health Organization, 2011 (<http://www.who.int/hiv/pub/imai/imai2011/en>, accessed 15 May 2013).
8. Gupta A 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.
9. Brinkhof MW et al. Mortality of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: comparison with HIV-unrelated mortality. *PLoS Medicine*, 2009, 6:e1000066.
10. Mocroft A et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet*, 2007, 370:407-413.
11. Haddow LJ et al. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLoS One*, 2012, 7:e40623.
12. Huis in 't Veld D et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome related to HIV co-infections: a review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2012, 31:919-927.

Capítulo 7

- Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance and meet the challenges. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2013, 8:12–18.
- Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
- Emery S et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:1133–1144.
- Severe P et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363:257–265.
- Badri M et al. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. *AIDS*, 2004, 18:1159–1168.
- Moha R et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*, 2007, 21:2483–2491.
- Wong KH et al. Establishing CD4 thresholds for highly active antiretroviral therapy initiation in a cohort of HIV-infected adult Chinese in Hong Kong. *AIDS Patient Care and STDs*, 2007, 21:106–115.
- Sterne JA 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, 373:1352–1363.
- Granich RM et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*, 2009, 373:48–57.
- Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access: progress report 2011*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
- UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012*. Geneva, UNAIDS, 2012 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf).
- Mugglin C et al. Immunodeficiency at the start of ART: global view. *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 27 February – 2 March 2012* (<http://retroconference.org/2012b/Abstracts/43569.htm>, accessed 15 May 2013).
- Egger M et al. Immunodeficiency at start of combination antiretroviral therapy in low, middle and high income countries. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, in press.
- Lessells RJ et al. Reduction in early mortality on antiretroviral therapy for adults in rural South Africa since change in CD4+ cell count eligibility criteria. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, in press.
- Kowalska JD et al. A standardized algorithm for determining the underlying cause of death in HIV infection as AIDS or non-AIDS related: results from the EuroSIDA study. *HIV Clinical Trials*, 2011, 12:109–117.
- Moore RD et al. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47:1102–1104.
- Baker JV et al. CD4R count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*, 2008, 22:841–848.
- Cohen MS et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:493–505.
- Ahdieh-Grant L et al. When to initiate highly active antiretroviral therapy: a cohort approach. *American Journal of Epidemiology*, 2003, 157:738–746.
- Althoff K et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*, 2010, 24:2469–2479.
- 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, 362:679–686.
- 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 52:357–363.
- CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Archives of Internal Medicine*, 2011, 171:1560–1569.
- CASCADE Collaboration. Short-term CD4 cell response after highly active antiretroviral therapy initiated at different times from seroconversion in 1500 seroconverters. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 32:303–310.
- Cozzi Lepri A et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from ICONA study. *AIDS*, 2001, 15:983–990.
- Egger M et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, 360:119–129.
- García F et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 36:702–713.
- Gras L 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2007, 45:183–192.
- HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*, 2010, 24:123–137.
- HIV-CAUSAL Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries. *Annals of Internal Medicine*, 2011, 154:509–515.

31. Kitahata M et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360:1815–1826.
32. Krishnan S 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, 80:42–49.
33. Merito M, Pezzotti P. Comparing costs and effectiveness of different starting points for highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *European Journal of Health Economics*, 2006, 7:30–36.
34. Opravil M et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count >350 106/l. *AIDS*, 2002, 16:1371–1381.
35. Palella F et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138:620–626.
36. Phillips A et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA*, 2001, 286:2560–2567.
37. Plettenberg A 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.
38. Gallant JE et al. Health outcomes associated with the timing of antiretroviral therapy initiation. *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 17–20 July 2011, Rome, Italy* (Abstract CDB320; www.iasociety.org/Abstracts/A200742892.aspx, accessed 15 May 2013).
39. 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, 373:1352–1362.
40. Grant P et al. Association of baseline viral load, CD4 count, and week 4 virologic response (VR) with virologic failure (VF) in ACTG Study A5202. *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 5–8 March 2011* (<http://retroconference.org/2011/PDFs/535.pdf>, accessed 15 May 2013).
41. Suthar AB et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 2012, 9:e1001270.
42. Golub JE et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2007, 11:21:1441–1448.
43. Badri M et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2002, 359:2059–2064.
44. Golub JE et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2008, 22:2527–2533.
45. Williams BG et al. Antiretroviral therapy for tuberculosis control in nine African countries. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107:19485–19489.
46. Donnell D et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*, 2011, 375:2092–2098.
47. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 January 1989 through 31 July 2012*. Wilmington, NC, Registry Coordinating Center, 2012 (www.APRRegistry.com, accessed 15 May 2013).
48. Akinbami A et al. CD4 count pattern and demographic distribution of treatment-naïve HIV patients in Lagos, Nigeria. *AIDS Research and Treatment*, 2012, 2012:352753.
49. *Guidance on couples HIV testing and counseling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241501972_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
50. Abdool Karim SS et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:1492–1501.
51. Havlir DV et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV 1 infection and tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:1482–1491.
52. Blanc FX et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:1471–1481.
53. Hoffmann CJ et al. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS*, 2009, 23:1881–1889.
54. Thio CL et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 2002, 360:1921–1926.
55. Konopnicki D et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19:593–601.
56. Puoti M et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000, 2:211–217.
57. Weber R et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Archives of Internal Medicine*, 2006, 166:1632–1641.
58. Salmon-Ceron D et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *Journal of Hepatology*, 2005, 42:799–805.
59. Nikolopoulos GK et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1763–1771.
60. Martin-Carbonero L et al. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *AIDS*, 2011, 25:73–79.
61. Matthews GV et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naïve individuals in Thailand. *Hepatology*, 2008, 48:1062–1069.
62. Matthews G et al. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals. *AIDS*, 2009, 23:1707–1715.

63. Benhamou Y et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology*, 1999, 30:1054–1058.
64. Deng LP et al. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 2009, 15:996–1003.
65. Pineda JA et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*, 2005, 41:779–789.
66. Thein HH et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*, 2008, 22:1979–1991.
67. Castel AD et al. Use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden. *AIDS*, 2012, 26:345–353.
68. Cowan SA et al. Stable incidence of HIV diagnoses among Danish MSM despite increased engagement in unsafe sex. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012, 61:106–111.
69. Das M et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS ONE*, 2010, 5:e11068.
70. Fang C-T et al. Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190:879–885.
71. Hogg RS et al. HAART-related decrease in the rate of new HIV diagnoses – a unique trend. *19th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA, USA, 5–8 March 2012* (<http://retroconference.org/2012b/Abstracts/42768.htm>, accessed 15 May 2013).
72. Geng EH et al. The effect of a “universal antiretroviral therapy” recommendation on HIV RNA levels among HIV-infected patients entering care with a CD4 count greater than 500/μL in a public health setting. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 55:1690–1697.
73. Katz MH et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *American Journal of Public Health*, 2002, 92:388–394.
74. Law MG et al. Trends in detectable viral load by calendar year in the Australian HIV observational database. *Journal of the International AIDS Society*, 2011, 14:10.
75. Manavi K et al. Community viral load counts and new HIV-positive patients in Birmingham, United Kingdom, between 2006 and 2011. *XIX International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 22–27 July 2012* (Abstract TUPE213; www.iasociety.org/Abstracts/A200747416.aspx, accessed 15 May 2013).
76. Montaner JS et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet*, 2010, 376:532–539.
77. Montaner J et al. Expanded HAART coverage is associated with decreased HIV/AIDS morbidity and new HIV diagnoses: an update on the ‘treatment as prevention’ experience in British Columbia, Canada. *XIX International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 22–27 July 2012* (Abstract THPE103; www.iasociety.org/Abstracts/A200745196.aspx, accessed 15 May 2013).
78. Porco TC et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18:81–88.
79. Wood E et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *British Medical Journal*, 2009, 338:b1649.
80. *Strategic timing of antiretroviral treatment (START)*. Minneapolis, Clinical and Translational Science Institute, University of Minnesota, 2012 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-006439-12-FI>, accessed 15 May 2013).
81. *Early antiretroviral treatment and/or early isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-infected adults* (ANRS 12136 TEMPRANO). Paris, French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis, 2012 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00495651>, accessed 15 May 2013).
82. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infections in infants: recommendations for a public health approach. 2010 version*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
83. *Countdown to zero: global plan for the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive, 2011–2015*. Geneva, UNAIDS, 2011 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20110609_JC2137_Global-Plan-Elimination-HIV-Children_en.pdf, accessed 15 May 2013).
84. Schouten EJ et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV and the health-related Millennium Development Goals: time for a public health approach. *Lancet*, 2011, 378:282–284.
85. *Integrated HIV program report July–September 2012*. Lilongwe, Ministry of Public Health, Government of Malawi (http://www.hivunitmohmw.org/uploads/Main/Quarterly_HIV_Programme_Report_2012_Q3.pdf, accessed 15 May 2013).
86. United States Centers for Disease Control and Prevention. Impact of an innovative approach to prevent mother-to-child transmission of HIV – Malawi, July 2011 –September 2012. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2013, 62:148–151.
87. *Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: programmatic update*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/mctc/programmatic_update2012/en/index.html, accessed 15 May 2013).
88. Taha TE et al. Postexposure prophylaxis of breastfeeding HIV-exposed infants with antiretroviral drugs to age 14 weeks: updated efficacy results of the PEPI-Malawi trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, 57:319–325.
89. The 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 Infectious Diseases*, 2011, 11:171–180.
90. Coovadia HM 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 379:221–228.
91. Jamieson DJ et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission (the BAN Study Group). *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:2271–2281.

92. Jamieson DJ et al. Maternal and infant antiretroviral regimens to prevent postnatal HIV-1 transmission: 48-week follow-up of the BAN randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 379:2449–2458.
93. The 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 randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 55:449–460.
94. Ciaranello AL et al. Cost-effectiveness of World Health Organization 2010 guidelines for prevention of mother-to-child HIV transmission in Zimbabwe. *Clinical Infectious Diseases*, 2013, 56:430–446.
95. Olufunke Fasawe O et al. Cost-effectiveness analysis of option B+ for HIV prevention and treatment of mothers and children in Malawi. *PLoS ONE*, 8:e57778.
96. Nachega JB 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, 26:2039–2052.
97. Ekouevi D et al. 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.
98. *Toolkit – expanding and simplifying treatment for pregnant women living with HIV: managing the transition to option B/ B+*. New York, Interagency Task Team on the Prevention and treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Children, 2013 (www.emtct-iatt.org/toolkit, accessed 15 May 2013).
99. *Guidelines on HIV and infant feeding: principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV. 2010 version*. Geneva, World Health Organization, 2010 (www.who.int/child_adolescent_health/documents/en, accessed 15 May 2013).
100. Schneider S et al. Efavirenz in human breast milk, mothers', and newborns' plasma. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 48:450–454.
101. Gibb DM et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med*, 2012, 9(1):e1001217.
102. Benaboud S et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55:1315.
103. Coutsoudis A et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:2154–2166.
104. Kuhn L et al. Potential impact of new WHO criteria for antiretroviral treatment for prevention of mother-to-child HIV transmission. *AIDS*, 2010, 24:1374–1377.
105. *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach: 2010 revision*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
106. Newell ML et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*, 2004, 364:1236–1243.
107. Dunn 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. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:398–404.
108. Uncrossed 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.
109. Raguenaud M 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 Pediatrics*, 2009, 9:54.
110. *The South African antiretroviral treatment guidelines*. Pretoria, Republic of South Africa National Department of Health 2013 (<http://www.sahivsoc.org/upload/documents/2013%20ART%20Treatment%20Guidelines%20Final%202025%20March%202013%20corrected.pdf>, accessed 15 May 2013).
111. *National guidelines on management of HIV in Rwanda*. 4th ed. Kigali, Ministry of Health, 2011.
112. Siegfried N et al. Optimal time for initiating antiretroviral therapy (ART) in HIV-positive, treatment-naïve children aged 24 to 59 months (2 to 5 years old). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, in press.
113. Puthanakit T et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases*, 2012, 12:933–941.
114. Davies MA et al. When to start ART in children aged 2-5 years? Causal modeling analysis of IeDEA Southern Africa. *7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, 30 June – 3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia*.
115. Penazzato M et al. Programmatic impact of the evolution of WHO pediatric antiretroviral treatment guidelines for resource-limited countries 2012. Tukula Fenna Project, Uganda). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2012, 61:522–525.
116. Penazzato M et al. Paediatric antiretroviral treatment (ART): health care worker perspectives contributing to the WHO 2013 consolidated guidelines development. *7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, 30 June – 3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia*.
117. Barker PM, Mate K. Eliminating mother-to-child HIV transmission will require major improvements in maternal and child health services. *Health Affairs*, 2012, 31:1489–1497.
118. Healy SA, Gupta S, Melvin AJ. HIV/HBV coinfection in children and antiviral therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2013, 11:251–263.
119. *The Treatment 2.0 framework for action: catalysing the next phase of treatment, care and support*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501934_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
120. Duncombe C et al. Treatment 2.0: catalyzing the next phase of treatment, care and support *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2013, 8:4–11.
121. Shubber Z et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2013, 27:1403–1412.
122. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2011, 25:2301–2304.

123. *Technical update on treatment optimization: pharmacological equivalence and clinical interchangeability between lamivudine and emtricitabine, a review of current literature*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70936/1/9789241503815_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
124. Phanuphak N et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Medicine*, 2007, 8:357–366.
125. Jamisse L et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2007, 44:371–376.
126. Aaron E 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:e12617.
127. Ford N et al. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2010, 27:1135–1143.
128. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf, accessed 15 May 2013).
129. *Zerit – CHMP renewal assessment report, March 2011 (EMA/CHMP/103159/2011)*. London, European Medicines Agency (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000110/WC500106749.pdf, accessed 15 May 2013).
130. Fernandez-Fernandez B et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Research and Treatment*, 2011, 2011:354908.
131. Young J et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*, 2012, 26:567–575.
132. Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (3):CD008440.
133. 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. *South African Medical Journal*, 2012, 102:855–859.
134. Ford N et al. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2013, [Epub ahead of print].
135. Lalllemant M et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343:982–991.
136. Six Week Extended-Dose Nevirapine Study Team et al. Extended-dose nevirapine to 6 weeks of age for infants to prevent HIV transmission via breastfeeding in Ethiopia, India, and Uganda: an analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*, 2008, 372:300–313.
137. Taha TE et al. Postexposure prophylaxis of breastfeeding HIV-exposed infants with antiretroviral drugs to age 14 weeks: updated efficacy results of the PEPI-Malawi trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, 57:319–325.
138. *Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States*. Washington, DC, United States Department of Health and Human Services Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2012 (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>, accessed 15 May 2013).
139. Ekouevi DK et al. Pregnancy outcomes in women exposed to efavirenz and nevirapine: an appraisal of the leDEA West Africa and ANRS Databases, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, 56:183–187.
140. *Use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective. Technical update on treatment optimization*. Geneva, World Health Organization, 2012 (www.who.int/hiv/pub/treatment2/efavirenz/en, accessed 15 May 2013).
141. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA*, 1998, 280:1472.
142. De Santis M et al. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Archives of Internal Medicine*, 2002, 162:355.
143. British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Medicine*, 2012, 13(Suppl. 2):87–157.
144. Vignano A et al. In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *Antiviral Therapy*, 2011, 16:1259–1266.
145. Siberry GK et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*, 2012, 26:1151–1159.
146. Kilewo C et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 48:315–323.
147. Nagot N et al. Lopinavir/ritonavir versus lamivudine peri-exposure prophylaxis to prevent HIV-1 transmission by breastfeeding: the PROMISE-PEP trial Protocol ANRS 12174. *BMC Infectious Diseases*, 2012, 6:246.
148. Coovadia A et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 304:1082–1090.
149. Kuhn L et al. Pre-treatment drug resistance mutations among HIV+ children <2 years of age who failed or missed PMTCT: Johannesburg, South Africa. *20th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, USA, 3–6 March 2013* (<http://retroconference.org/2013b/Abstracts/46091.htm>, accessed 15 May 2013).
150. Arrivé E et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36:1009–1021.
151. Musiime V et al. Response to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy in HIV-infected children with perinatal exposure to single-dose nevirapine. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2009, 25:989–996.
152. Lockman S et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:135–147.
153. Palumbo P et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363:1510–1520.

154. Violari A et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366:2380–2389.
155. Apollo T et al. World Health Organization HIV drug resistance surveillance in children less than 18 months newly diagnosed with HIV in Zimbabwe. *7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, 30 June – 3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia*.
156. Violari A. CHER Trial: virological responses achieved in infants with early ART. *Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, United Kingdom, 11–15 November 2012*.
157. Donegan KL et al. The prevalence of darunavir-associated mutations in HIV-1-infected children in the UK. *Antiviral Therapy*, 2012, 17:599–603.
158. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:273–283.
159. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low and middle-income countries. *Journal of Infectious Diseases*, in press.
160. Achan J et al. Antiretroviral agents and prevention of malaria in HIV-infected Ugandan children. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367:2110–2118.
161. Kuhn L 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 Infectious Diseases*, 2012, 12:521–530.
162. *NEVEREST 3 trial. Treatment options for protease inhibitor-exposed children (NEVEREST-III)*. Washington, DC, ClinicalTrials.gov, 2013 (Identifier: NCT01146873; www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01146873?term=NEVEREST&rank=1, accessed 15 May 2013).
163. ARROW trial team. 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, doi:pii: S0140-6736(12)62198-9. 10.1016/S0140-6736(12)62198-9 [Epub ahead of print].
164. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet*, 2002, 359:733–740.
165. Pillay D et al. Implications of HIV drug resistance on first and second line therapies in resource-limited settings: recommendations from the Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network. *Antiviral Therapy*, in press.
166. *Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and adherence/acceptability of simple antiretroviral regimens (CHAPAS-3)*. Kampala, CHAPAS 3 trial, 2013 (www.chapas3trial.org, accessed 15 May 2013).
167. *Kaletra (lopinavir/ritonavir): label change – serious health problems in premature babies*. Washington, DC, United States Food and Drug Administration, 2013 (www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm246167.htm).
168. Tolle M et al. Reverse transcriptase genotypes in pediatric patients failing initial antiretroviral therapy in Gaborone, Botswana. *Journal of the International Association of Physicians AIDS Care*, 2012, 11:260–268.
169. *Use of tenofovir in HIV-infected children and adolescents: a public health perspective – technical update on treatment optimization*. Geneva, World Health Organization, 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/treatment2/tenofovir/en>, accessed 15 May 2013).
170. Hazra R et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics*, 2005, 116:e846.
171. Purdy J et al. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in HIV-infected children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 2008, 152:582–584.
172. *Viread*. Washington, DC, United States Food and Drug Administration, 2013 (www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=VIREAD, accessed 15 May 2013).
173. *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=WC0b01ac058001d129, accessed 15 May 2013).
174. Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, 2005, 65:413–432.
175. Martin A et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49:1591–1601.
176. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low- and middle-income countries. *Journal of Infectious Diseases*, in press.
177. Puthanakit T et al. Prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 among HIV-infected children in Thailand and Cambodia: implications for abacavir use. *Pediatric Infectious Diseases*, 2013, 32:252–253.
178. 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. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54:862–875.
179. van Dijk JH et al. 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.
180. Meya D et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cells count <100 cells/μl who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 51:448–455.
181. Loutfy MR 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.
182. Rutherford GW et al. Predicting treatment failure (TF) in patients on antiretroviral therapy (ART): a systematic review of the performance characteristics of the 2010 World Health Organization (WHO) immunologic and clinical criteria for virologic failure. *7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, 30 June – 3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia*.

183. Orrell C et al. Conservation of first-line antiretroviral treatment regimen where therapeutic options are limited. *Antiviral Therapy*, 2007, 12:83–88.
184. Mermin J et al. Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among adults with HIV receiving antiretroviral therapy in Uganda: randomised trial. *BMJ*, 2011, 343:d6792.
185. Jourdain G et al. PHPT-3: a randomized clinical trial comparing CD4 vs viral load ART monitoring/switching strategies in Thailand. *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 5–8 March 2011* (<http://retroconference.org/2011/Abstracts/41399.htm>, accessed 15 May 2013).
186. Saag MS et al. A cluster randomized trial of routine vs discretionary viral load monitoring among adults starting ART: Zambia. *19th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA, USA, 5–8 March 2012* (<http://retroconference.org/2012b/Abstracts/44483.htm>, accessed 15 May 2013).
187. Keiser O et al. Accuracy of WHO CD4 cell count criteria for virological failure of antiretroviral therapy. *Tropical Medicine and International Health*, 2009, 14:1220–1225.
188. Abouyannis M et al. Development and validation of systems for rational use of viral load testing in adults receiving first-line ART in sub-Saharan Africa. *AIDS*, 2011, 25:1627–1635.
189. Chaiwarith R et al. Sensitivity and specificity of using CD4+ measurement and clinical evaluation to determine antiretroviral treatment failure in Thailand. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11:413–416.
190. Hosseinipour M et al. Validating clinical and immunological definitions of antiretroviral treatment failure in Malawi. *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, Australia, 22–25 July 2007* (Abstract WEAB101; www.iasociety.org/Abstracts/A200701701.aspx, accessed 15 May 2013).
191. Kantor R et al. Misclassification of first-line antiretroviral treatment failure based on immunological monitoring of HIV infection in resource-limited settings. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49:454–462.
192. Labhardt ND et al. A clinical prediction score in addition to WHO criteria for anti-retroviral treatment failure in resource-limited settings - experience from Lesotho. *PLoS ONE*, 2012, 7:e47937.
193. Mee P et al. Evaluation of World Health Organization criteria for antiretroviral treatment failure in resource-limited settings. *XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 13–18 August 2006* (Abstract WEPE065; www.iasociety.org/Abstracts/A2191232.aspx, accessed 15 May 2013).
194. Mee P et al. Evaluation of WHO criteria for antiretroviral treatment failure among adults in South Africa. *AIDS*, 2008, 22:1971–1977.
195. Meya D et al. Development and evaluation of a clinical algorithm to monitor patients on antiretrovirals in resource-limited settings using adherence, clinical and CD4 cell count criteria. *Journal of the International AIDS Society*, 2009, 12:3.
196. Moore DM et al. CD4+ T-cell count monitoring does not accurately identify HIV-infected adults with virologic failure receiving antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 49:477–484.
197. Rawizza H et al. Immunologic criteria are poor predictors of virologic outcome: implications for HIV treatment monitoring in resource-limited settings. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 53:1283–1290.
198. Rewari BB. Evaluating patients for second-line antiretroviral therapy in India: the role of targeted viral load testing. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 55:610–614.
199. Reynolds SJ et al. Failure of immunologic criteria to appropriately identify antiretroviral treatment failure in Uganda. *AIDS*, 2009, 23:697–700.
200. van Oosterhout JJ et al. Diagnosis of antiretroviral therapy failure in Malawi: poor performance of clinical and immunological WHO criteria. *Tropical Medicine and International Health*, 2009, 14:856–861.
201. Barlow-Mosha L et al. Validation of WHO 2010 immunologic criteria in predicting pediatric first-line antiretroviral treatment (ART) failure in ART-experienced children in Uganda: CD4 is a poor surrogate for virologic monitoring of pediatric ART failure. *XIX International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 22–27 July 2012* (Abstract THPE062; <http://www.iasociety.org/Abstracts/A200744978.aspx>, accessed 15 May 2013).
202. Davies M-A, Boule A, Eley B, et al. Accuracy of immunological criteria for identifying virological failure in children on antiretroviral therapy – the leDEA Southern Africa Collaboration. *Tropical Medicine and International Health*, 2011, 16:1367–1371.
203. Davies M-A et al. The role of targeted viral load testing in diagnosing virological failure in children on antiretroviral therapy with immunological failure. *Tropical Medicine and International Health*, 2012, doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03073.x [Epub ahead of print].
204. Westley BP et al. Prediction of treatment failures using 2010 World Health Organization guidelines is associated with high misclassification rate and drug resistance among HIV-infected Cambodian children. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 55:432–440.
205. Laurent C et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:825–833.
206. Mugenyi P et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2010, 375:123–131.
207. Havlir DV et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*, 2001, 286:171–179.
208. Mocroft A 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/μl? *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 51:611–619.
209. Gale HB et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥300 cells/μl and HIV-1 suppression? *Clinical Infectious Diseases*, in press.
210. Johannessen A et al. Dried blood spots perform well in viral load monitoring of patients who receive antiretroviral treatment in rural Tanzania. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49:976–981.

211. Garrido C et al. Correlation between human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA measurements obtained with dried blood spots and those obtained with plasma by use of Nuclisens EasyQ HIV-1 and real time HIV load tests. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, 47:1031–1036.
212. Monleau M et al. Evaluation of different RNA extraction methods and storage conditions of dried plasma or blood spots for human immunodeficiency virus type 1 RNA quantification and PCR amplification for drug resistance testing. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, 47:1107–1118.
213. Steinmetzer K et al. HIV load testing with small samples of whole blood. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 48(8): 2786–2792.
214. Viljoen J et al. Dried blood spot HIV-1 RNA quantification using open real-time systems in South Africa and Burkina Faso. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 55:290–298.
215. Bonjoch A et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Research*, 2012, 96:65–69.
216. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
217. *Guidelines for the treatment of malaria*. 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
218. *Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547543_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
219. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
220. *Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241598996_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
221. Johnson M et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*, 2006, 20:711–718.
222. Arasteh K et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antiviral Therapy*, 2009, 14:859–864.
223. Banhegyi D et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. *Current HIV Research*, 2012, 10:171–181.
224. Molina JM et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 53:323–332.
225. Josephson F et al. The relation between treatment outcome and efavirenz, atazanavir or lopinavir exposure in the NORTHIV trial of treatment-naïve HIV-1 infected patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 66:349–357.
226. Orkin C et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Medicine*, 2012, doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x.
227. Acosta EP et al. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51:3104–3110.
228. Burger DM et al. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50:3336–3342.
229. Justesen US et al. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38:426–429.
230. LaPorte C et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:1553–1560.
231. Declodet EH et al. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir-ritonavir tablets. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55:3195–3200.
232. *A trial of 2 options for second line combination antiretroviral therapy following virological failure of a standard non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)+2N(t)RTI first line regimen SECOND-LINE*. Darlington, Kirby Institute, 2012 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00931463>, accessed 15 May 2013).
233. *Study of Options for Second-Line Effective Combination Therapy (SELECT) SELECT*. AIDS Clinical Trials Group, 2013 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01352715>, accessed 15 May 2013).
234. *Evaluation of three strategies of second-line antiretroviral treatment in Africa (Dakar – Bobo-Dioulasso – Yaoundé) 2LADY*. Paris, French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis, 2012 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00928187>, accessed 15 May 2013).
235. *A multicentre trial of second-line antiretroviral treatment strategies in African adults using atazanavir or lopinavir/ritonavir ALISA*. Paris, French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis, 2013 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01255371>, accessed 15 May 2013).
236. *Europe–Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy EARNEST*. London, United Kingdom Medical Research Council, 2013 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN37737787>, accessed 15 May 2013).
237. Taylor BS 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 Research and Human Retroviruses*, 2011, 27:945–956.
238. Zanon B et al. Predictors of poor CD4 and weight recovery in HIV-infected children initiating ART in South Africa. *PLOS ONE*, 2012, 7:e33611.
239. Orrell C et al. Resistance in pediatric patients experiencing virologic failure with first- and second-line antiretroviral therapy. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, in press [Epub ahead of print].
240. van Zyl GU et al. Protease inhibitor resistance in South African children with virologic failure. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2009, 28:1125–1127.

241. King JR et al. Antiretroviral pharmacokinetics in the paediatric population: a review. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41:1115–1133.
242. *KONCERT A Kaletra ONCE Daily Randomised Trial of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Twice-daily Versus Once-daily Lopinavir/Ritonavir Tablets Dosed by Weight as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Children (PENTA 18)*. Identifier: NCT01196195. Bethesda, MD, www.clinicaltrials.gov, 2012 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01196195?term=penta+18&rank=1>, accessed 15 May 2013).
243. Bakeera-Kitaka S et al. Pharmacokinetics and acceptability of a new generic lopinavir/ritonavir sprinkle formulation in African, HIV+ children 1–4 years: CHAPAS-2. *20th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, USA, 3–6 March 2013* (<http://retroconference.org/2013b/Abstracts/47964.htm>, accessed 15 May 2013).
244. Gotte M et al. The M184V mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 impairs rescue of chain-terminated DNA synthesis. *Journal of Virology*, 2000, 74:3579–3585.
245. Ajose O et al. Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2012, 26:929–938.
246. Gatell JM et al. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 53:456–463.
247. Steigbigel RT 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. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:605–612.
248. Katlama C 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. *Antiviral Therapy*, 2010, 15:1045–1052.
249. Imaz A 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66:358–362.
250. Fagard C 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2012, 59:489–493.
251. *Etravirine full prescribing information*. Titusville, NJ, Janssen Products, 2008 (www.intelence.com/shared/product/intelence/prescribing-information.pdf, accessed 15 May 2013).

Capítulo 8

1. *Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infection among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/plhiv/ctx/en>, accessed 15 May 2013).
2. *WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en).
3. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://www.who.int/tb/publications/2009/9789241598323/en>, accessed 15 May 2013).
4. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
5. *Childhood tuberculosis guidelines*. Geneva, World Health Organization, forthcoming (expected 2013).
6. *Global tuberculosis report 2012*. Geneva, World Health Organization, 2012 (www.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
7. Zignol M, Falzon D, Getahun H. HIV infection and multidrug-resistant tb: 2 overlapping epidemics. *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, Georgia, USA, 3–6 March 2013* (www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46973.htm, accessed 15 May 2013).
8. *Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011, accessed 15 May 2013).
9. Mathers BM et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*, 2008, 372:1733–1745.
10. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. *Seminars in Liver Disease*, 2012, 32:147–157.
11. *Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/OMS_EPP_AFF_en.pdf).
12. Muronya W et al. Cardiovascular risk factors in adult Malawians on long-term antiretroviral therapy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2011, 105:644–649.
13. *Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: report of a technical consultation, 13–15 May 2003, Geneva, Switzerland*. Geneva, World Health Organization, 2003 (<http://www.who.int/nutrition/publications/hiv/2003/9241591196/en>, accessed 15 May 2013).
14. *Executive summary of a scientific review – Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lesson and recommendations for action, Durban, South Africa, 10–13 April 2005*. Geneva, World Health Organization, 2005 (www.who.int/nutrition/topics/Executive_Summary_Durban.pdf, accessed 15 May 2013).
15. *Executive summary of a scientific review – Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lesson and recommendations for action, Durban, South Africa, 10–13 April 2005*. Geneva, World Health Organization, 2005 (http://www.who.int/nutrition/topics/Executive_Summary_Durban.pdf, accessed 15 May 2013).

16. *Nutrition counselling, care and support for HIV-infected women*. Geneva, World Health Organization, 2005 (www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/nutri_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
17. *Participants' Statement – Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lesson and recommendations for action, Durban, South Africa, 10–13 April 2005*. Geneva, World Health Organization, 2005 (www.who.int/nutrition/topics/Participants_Statement_EB116.pdf, accessed 15 May 2013).
18. Paton NI et al. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, 2006, 7:323–330.
19. van der Sande MA et al. Body mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 37:1288–1294.
20. 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*. Geneva, World Health Organization, 2006 (www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en, accessed 15 May 2013).
21. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational "how-to". Practical considerations. Geneva, World Health Organization, 2011 (whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf, accessed 15 May 2013).

Capítulo 9

1. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva, World Health Organization, 2003 (www.who.int/entity/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf, accessed 15 May 2013).
2. Mills EJ et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Medicine*, 2006, 3:2039.
3. Martin S et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Paediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26:61–67.
4. Reddington C et al. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Paediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19:1148–1153.
5. Murphy DA et al. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care*, 2001, 13:27–40.
6. Dowshen N, D'Angelo L. Health care transition for youth living with HIV/AIDS. *Paediatrics*, 2011, 128:762–771.
7. Murphy DA et al. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Archives of Paediatrics and Adolescent Medicine*, 2003, 157:249–255.
8. Duff P et al. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *Journal of the International AIDS Society*, 2010, 13:37.
9. Nachega JB 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, 26:2039–2052.
10. Nakimuli-Mpungu E et al. Depression, alcohol use and adherence to antiretroviral therapy in sub-saharan Africa: a systematic review. *AIDS and Behavior*, 2012, 16:2101–2118.
11. Gonzalez JS et al. Depression and HIV/AIDS treatment non-adherence: a review and meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, 58:181–187.
12. Bottonari KA et al. Correlates of antiretroviral and antidepressant adherence among depressed HIV-infected patients. *AIDS Patient Care and STDs*, 2012, 26:265–273.
13. 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 and Behavior*, 2012, 16:2119–2143.
14. Altice FL et al. HIV treatment outcomes among HIV-infected, opioid-dependent patients receiving buprenorphine/naloxone treatment within HIV clinical care settings: results from a multisite study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, 56(Suppl. 1):S22–S32.
15. Roux P et al. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. *Addiction*, 2008;103:1828–1836.
16. Malta M et al. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users: a meta-analysis. *AIDS and Behavior*, 2010, 14:731–747.
17. Rich JD et al. HIV-related research in correctional populations: now is the time. *Current HIV/AIDS Reports*, 2011, 8:288–296.
18. Bärnighausen T et al. Interventions to increase antiretroviral adherence in sub-Saharan Africa: a systematic review of evaluation studies. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:942–951.
19. Chung MH et al. A randomized controlled trial comparing the effects of counselling and alarm device on HAART adherence and virologic outcomes. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1000422.
20. Rueda S et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (3):CD001442.
21. Altice FL et al. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 28:47–58.
22. Decroo T et al. Distribution of antiretroviral treatment through self-forming groups of patients in Tete Province, Mozambique. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, 56:e39–e44.
23. Bupamba et al. (2010). Ambassadors for adherence: provision of highly effective defaulter tracing and re-engagement by peer educators in Tanzania. *XVIII International AIDS Conference, Vienna Austria, 18–23 July 2010* (Abstract MOAE0303; www.iasociety.org/Abstracts/A200739059.aspx, accessed 15 May 2015).
24. Lucas GM et al. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:1628–1635.

25. Pyne JM et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. *Archives of Internal Medicine*, 2011, 171:23–31.
26. Cantrell RA et al. A pilot study of food supplementation to improve adherence to antiretroviral therapy among food-insecure adults in Lusaka, Zambia. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 49:190–195.
27. Muñoz M et al. Community-based DOT-HAART accompaniment in an urban resource-poor setting. *AIDS and Behavior*, 2010, 14:721–730.
28. *mHealth: new horizons for health through mobile technologies, based on the findings of the second global survey on eHealth*. Geneva, World Health Organization, 2011 (www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf, accessed 15 May 2013).
29. Haberer JE et al. Challenges in using mobile phones for collection of antiretroviral therapy adherence data in a resource-limited setting. *AIDS and Behavior*, 2010, 14:1294–1301.
30. Sidney K et al. Supporting patient adherence to antiretrovirals using mobile phone reminders: patient responses from South India. *AIDS Care*, 2012, 24:612–617.
31. Lester RT et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet*, 2010, 376:1838–1845.
32. Ikeda JM et al. SMS messaging improves treatment outcome among the HIV-positive Mayan population in rural Guatemala. *XIX International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 22–27 July 2012* (Abstract TUPE673; www.iasociety.org/Abstracts/A200745374.aspx, accessed 15 May 2013).
33. Pop-Eleches C et al. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS*, 2011, 25:825–834.
34. Curioso W et al. *Evaluation of a computer-based system using cell phones for HIV-infected people in Peru*. PhD dissertation. Seattle, University of Washington, 2012.
35. Ammassari A et al. Timed short messaging service improves adherence and virological outcomes in HIV-1-infected patients with suboptimal adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, 58:e113–e115.
36. da Costa TM et al. Results of a randomized controlled trial to assess the effects of a mobile SMS-based intervention on treatment adherence in HIV/AIDS-infected Brazilian women and impressions and satisfaction with respect to incoming messages. *International Journal of Medical Informatics*, 2012, 81:257–269.
37. Mbuagbaw L et al. The Cameroon Mobile Phone SMS (CAMPs) trial: a randomized trial of text messaging versus usual care for adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2012, 7:e46909.
38. Dowshen N et al. Improving adherence to antiretroviral therapy for youth living with HIV/AIDS: a pilot study using personalized, interactive, daily text message reminders. *Journal of Medical Internet Research*, 2012, 14:e51.
39. Uzma Q et al. Efficacy of interventions for improving antiretroviral therapy adherence in HIV/AIDS cases at PIMS, Islamabad. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago)*, 2011, 10:373–383.
40. Wamalwa DC et al. Medication diaries do not improve outcomes with highly active antiretroviral therapy in Kenyan children: a randomized clinical trial. *Journal of the International AIDS Society*, 2009, 12:8.
41. Mugusi F et al. Enhancing adherence to antiretroviral therapy at the HIV clinic in resource constrained countries; the Tanzanian experience. *Tropical Medicine and International Health*, 2009, 14:1226–1232.
42. Bisson GP et al. Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *PLoS Medicine*, 2008, 5:e109.
43. Ndubuka NO et al. Adult patients' adherence to anti-retroviral treatment: a survey correlating pharmacy refill records and pill counts with immunological and virological indices. *International Journal of Nursing Studies*, 2011, 48:1323–1329.
44. McMahon J et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52:493–506.
45. Minzi OM, Naazneen AS. Validation of self-report and hospital pill count using unannounced home pill count as methods for determination of adherence to antiretroviral therapy. *Tanzania Journal of Health Research*, 2008, 10:84–88.
46. Kalichman SC et al. Adherence to antiretroviral therapy assessed by unannounced pill counts conducted by telephone. *Journal of General Internal Medicine*, 2007, 22:1003–1006.
47. Zolopa A et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*, 2009, 4:e5575.
48. Blanc FX et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:1471–1481.
49. Fox MP, Rosen S Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007–2009: systematic review. *Tropical Medicine and International Health*, 2010, 15(Suppl. 1):1–16.
50. Mugglin C et al. Loss to programme between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine and International Health*, 2012, doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03089.x.
51. Brinkhof MW et al. Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2009, 4:e5790.
52. Kranzer K et al. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Journal of the International AIDS Society*, 2012, 15:173–183.
53. WHO, UNAIDS and UNICEF. *Progress report 2011: global HIV/AIDS response. Epidemic uptake and health sector progress towards universal access*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf).
54. Sprague C et al. Health system weaknesses constrain access to PMTCT and maternal HIV services in South Africa: a qualitative enquiry. *AIDS Research and Therapy*, 2011, 8:10.
55. Bwirire LD et al. Reasons for loss to follow-up among mothers registered in a prevention-of-mother-to-child transmission program in rural Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2008, 102:1195–1200.

56. Duff P et al. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *Journal of the International AIDS Society*, 2010, 13:37.
57. Muchedzi A et al. Factors associated with access to HIV care and treatment in a prevention of mother to child transmission programme in urban Zimbabwe. *Journal of the International AIDS Society*, 2010, 13: 38.
58. Wanyenze RK et al. Evaluation of the efficiency of patient flow at three HIV clinics in Uganda. *AIDS Patient Care and STDs*, 2010, 24:441–446.
59. Were MC et al. Patterns of care in two HIV continuity clinics in Uganda, Africa: a time-motion study. *AIDS Care*, 2008, 20:677–682.
60. Mahomed H, Bachmann MO. Block appointments in an overloaded South African health centre: quantitative and qualitative evaluation. *International Journal of Health Care Quality Assurance*, 1998, 11:123–126.
61. Kohler P et al. Free co-trimoxazole prophylaxis substantially improves clinic retention among ART-ineligible clients in Kenya. *AIDS*, 2011, 25:1657–1661.
62. Nwuba et al. A laboratory-based approach to reduce loss to follow-up of HIV-positive clients. *XIX International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 22–27 July 2012* (Abstract WEA0202; www.iasociety.org/Abstracts/A200745121.aspx, accessed 15 May 2015).
63. *Innovative care for chronic conditions: building blocks for action*. Geneva, World Health Organization, 2002 (www.who.int/chp/knowledge/publications/iccpreport/en, accessed 15 May 2013).
64. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. Geneva, World Health Organization, 2007 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595568_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
65. Killam WP et al. Antiretroviral therapy in antenatal care to increase treatment initiation in HIV-infected pregnant women: a stepped-wedge evaluation. *AIDS*, 2010, 24:85–91.
66. Ong'ech JO et al. Provision of services and care for HIV-exposed infants: a comparison of maternal and child health (MCH) clinic and HIV comprehensive care clinic (CCC) models. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2012, 61:83–89.
67. Turan J et al. Effects of antenatal care–HIV service integration on the prevention of mother-to-child transmission cascade: results from a cluster-randomized controlled trial in Kenya. *Integration for Impact: Reproductive Health & HIV Services in sub-Saharan Africa, Nairobi, Kenya, 12–14 September 2012* (<http://integrationforimpact.org/abstract-presentations-september-1-2012>, accessed 15 May 2013).
68. Washington S et al. The impact of integration of HIV care and treatment into antenatal care clinics on mother-to-child HIV transmission and maternal outcomes in Nyanza, Kenya: results from a cluster randomized trial. *Integration for Impact: Reproductive Health & HIV Services in sub-Saharan Africa, Nairobi, Kenya, 12–14 September 2012* (<http://integrationforimpact.org/abstract-presentations-september-1-2012>, accessed 15 May 2013).
69. Vo BN et al. Patient satisfaction with integrated HIV and antenatal care services in rural Kenya. *AIDS Care*, 2012, 24:1442–1447.
70. Tsague L 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.
71. Winestone LE et al. Acceptability and feasibility of integration of HIV care services into antenatal clinics in rural Kenya: a qualitative provider interview study. *Global Public Health*, 2012, 7:149–163.
72. *Global tuberculosis report 2012*. Geneva, World Health Organization, 2012 (www.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
73. Havlir DV et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:1482–1491.
74. Blanc FX et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:1471–1481.
75. Suthar AB et al. Effect of cotrimoxazole on mortality in HIV-infected adults on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2012, 90:128C–138C.
76. Bento C et al. Assessment of the effectiveness of a home-based care program for patients coinfected with tuberculosis and human immunodeficiency virus after discharge from a reference hospital in South-Eastern Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2010, 14:594–600.
77. Cerda R et al. Health care utilization and costs of a support program for patients living with the human immunodeficiency virus and tuberculosis in Peru. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, 15:363–368.
78. Hermans SM et al. Integration of HIV and TB services results in improved TB treatment outcomes and earlier prioritized ART initiation in a large urban HIV clinic in Uganda. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2012, 60:e29–e35.
79. Howard A et al. PEPFAR support for the scaling up of collaborative TB/HIV activities. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2012, 60:S136–S144.
80. Hueriga H et al. Impact of introducing human immunodeficiency virus testing, treatment and care in a tuberculosis clinic in rural Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, 14:611–615.
81. Kerschberger B et al. The effect of complete integration of HIV and TB services on time to initiation of antiretroviral therapy: a before-after study. *PLoS One*, 2012, 7:e46988.
82. Lawn SD et al. Delays in starting antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis accessing non-integrated clinical services in a South African township. *BMC Infectious Diseases*, 2011, 11:258.
83. Louwagie G et al. Missed opportunities for accessing HIV care among Tshwane tuberculosis patients under different models of care. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, 16:1052–1058.
84. Pevzner E et al. Evaluation of the rapid scale-up of collaborative TB/HIV activities in TB facilities in Rwanda, 2005–2009. *BMC Public Health*, 2011, 11:550.
85. Phiri S et al. Integrated tuberculosis and HIV care in a resource-limited setting: experience from the Martin Preuss centre, Malawi. *Tropical Medicine and International Health*, 2011, 16:1397–1403.

86. Bygrave H et al. TB/HIV integration: lessons learned from implementation of a TB/HIV "one stop shop" at primary health care clinics in rural Lesotho. *XVIII International AIDS Conference, Vienna Austria, 18–23 July 2010* (Abstract MOAB0301; www.iasociety.org/Abstracts/A200740348.aspx, accessed 15 May 2015).
87. Chifundo K et al. What is the best model of TB/HIV service delivery? Experience from Malawi. *XVIII International AIDS Conference, Vienna Austria, 18–23 July 2010* (Abstract MOPE0858; www.iasociety.org/Abstracts/A200740018.aspx, accessed 15 May 2015).
88. Dube C et al. Step forward to health system strengthening: the impact of scaling up of ART services on TB services in rural settings, Zambia. *XVIII International AIDS Conference, Vienna Austria, 18–23 July 2010* (Abstract THAE0104; <http://www.iasociety.org/Abstracts/A200737901.aspx>, accessed 15 May 2015).
89. Howard AA et al. On-site location of TB services is associated with TB screening of HIV-infected patients at enrollment in HIV care programs in 6 sub-Saharan African countries. *16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, Canada, 8–11 February 2009* (Abstract 590; <http://retroconference.org/2009/Abstracts/36106.htm>, accessed 15 May 2013).
90. Ikeda J et al. HIV and TB and integration reduce mortality among the indigenous population in rural Guatemala. *XIX International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 22–27 July 2012* (Abstract MOPE643; www.iasociety.org/Abstracts/A200744285.aspx, accessed 15 May 2015).
91. Kaplan R et al. Provision of ART in TB facilities in Cape Town South Africa: impact on TB treatment outcomes. *43rd Union World Conference on Lung Health, Kuala Lumpur, Malaysia, 13–17 November 2012* (Abstract OP-147-16).
92. Morse J et al. Integrated TB/ART clinics in Lusaka, Zambia: an evaluation of enrollment into HIV care and early initiation of antiretroviral therapy in TB/HIV co-infected patients. *43rd Union World Conference on Lung Health, Kuala Lumpur, Malaysia, 13–17 November 2012* (Abstract PC-545-17).
93. Mugo P et al. Integrating TB and HIV care services: experience from a rural district hospital in Kenya. *40th Union World Conference on Lung Health, Cancun, Mexico, 3–7 December 2009* (Abstract PS-94524-07).
94. Muvuma S et al. Poor linkages between TB and HIV services affects the quality of care; a retrospective cohort study of TB/HIV patients from HIV testing to ART initiation in a rural setting in Zambia. *XIX International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 22–27 July 2012* (Abstract MOPE644; www.iasociety.org/Abstracts/A200744841.aspx, accessed 15 May 2013).
95. Odhiambo J et al. Models of TB-HIV integration and accomplishments in Nyanza Province, Kenya. *43rd Union World Conference on Lung Health, Kuala Lumpur, Malaysia, 13–17 November 2012* (Abstract PC-542-17).
96. Schwartz A et al. Outcomes among HIV+ adults with active pulmonary TB treated in clinics with and without on-site HIV clinics – a retrospective cohort study: Botswana. *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 5–8 March 2012* (Abstract 928; <http://retroconference.org/2012b/Abstracts/43189.htm>, accessed 15 May 2013).
97. *2012 World AIDS Day report: results*. Geneva, UNAIDS, 2012 (www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/JC2434_WorldAIDSday_results_en.pdf, accessed 15 May 2013).
98. *Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547543_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
99. Mathers MB et al. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2013, 91:102–123.
100. Yan Zhao et al. Methadone maintenance treatment and mortality in HIV-positive people who inject opioids in China. *Bulletin of the World Health Organization*, 2013, 91:93–101.
101. Achmad Y et al. Integration of methadone maintenance treatment and HIV care for injecting drug users: a cohort study in Bandung, Indonesia. *Acta Medica Indonesiana*, 2009, 41(Suppl. 1):23–27.
102. Lucas G et al. Clinic-based treatment for opioid-dependent HIV-infected patients versus referral to an opioid treatment program: a randomized controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 2010, 152:704–711.
103. Zaller N et al. A model of integrated primary care for HIV-positive patients with underlying substance use and mental illness. *AIDS Care*, 2007, 19:1128–1133.
104. Fatti G et al. Better antiretroviral therapy outcomes at primary healthcare facilities: an evaluation of three tiers of ART services in four South African provinces. *PLoS One*, 2010, 5:e12888.
105. Bock P et al. Provision of antiretroviral therapy to children within the public sector of South Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2008, 102:905–911.
106. Humphreys CP et al. Nurse led, primary care based antiretroviral treatment versus hospital care: a controlled prospective study in Swaziland. *BMC Health Services Research*, 2010, 10:229.
107. Assefa Y et al. Effectiveness and acceptability of delivery of antiretroviral treatment in health centres by health officers and nurses in Ethiopia. *Journal of Health Services Research and Policy*, 2012, 1:24–29.
108. Brennan AT et al. Outcomes of stable HIV-positive patients down-referred from a doctor-managed antiretroviral therapy clinic to a nurse-managed primary health clinic for monitoring and treatment. *AIDS*, 2011, 25:2027–2036.
109. Chan AK et al. Outcome assessment of decentralization of antiretroviral therapy provision in a rural district of Malawi using an integrated primary care model. *Tropical Medicine and International Health*, 2010, 15(Suppl. 1):90–97.
110. Balcha TT, Jeppsson A. Outcomes of antiretroviral treatment: a comparison between hospitals and health centers in Ethiopia. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 2010, 9:318–324.
111. Bedelu M et al. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/AIDS care. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196(Suppl. 3):S464–S468.
112. Massaquoi M et al. Patient retention and attrition on antiretroviral treatment at district level in rural Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 103:594–600.
113. Jaffar S 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, 374:2080–2089.
114. Kipp W et al. Results of a community-based antiretroviral treatment program for HIV-1 infection in western Uganda. *Current HIV Research*, 2010, 8:179–185.

115. Selke HM 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 55:483–490.
116. *Operations manual for delivery of HIV prevention, care and treatment at primary health centres in high-prevalence, resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2008 (www.who.int/entity/hiv/pub/imai/om.pdf, accessed 15 May 2013).
117. *WHO recommendations for clinical mentoring to support scale-up of HIV care, antiretroviral therapy and prevention in resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2006 (www.who.int/hiv/pub/meetingreports/clinicalmentoring/en/index.html, accessed 15 May 2013).
118. *Task shifting: global recommendations and guidelines*. Geneva, World Health Organization, 2008 (www.who.int/healthsystems/TTR-TaskShifting.pdf, accessed 15 May 2013).
119. Fairall L et al. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. *Lancet*, 2012, 380:889–898.
120. Sherr KH et al. Quality of HIV care provided by non-physician clinicians and physicians in Mozambique: a retrospective cohort study. *AIDS*, 2010, 24(Suppl. 1):S59–S66.
121. Sanne I et al. Nurse versus doctor management of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (CIPRA-SA): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2010, 376:33–40.
122. *WHO expert meeting report on short, medium, longer term product development priorities for HIV-related diagnostics, 6–7 June 2012, Geneva, Switzerland*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75971/1/9789241504522_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
123. *WHO model list of essential medicines*. 17th ed. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
124. *A model quality assurance system for procurement agencies*. Geneva, World Health Organization, 2007 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14866e/s14866e.pdf>, accessed 15 May 2013).
125. *Operational principles for good pharmaceutical procurement*. Geneva, World Health Organization, 1999 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip49e/whozip49e.pdf>, accessed 15 May 2013).
126. *Harmonized monitoring and evaluation indicators for procurement and supply management systems*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500814_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
127. *The price and quality reporting (PQR)*. Geneva, Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, 2012 (www.theglobalfund.org/en/procurement/pqr, accessed 15 May 2013).
128. *International drug price indicator guide*. Cambridge, MA, Management Sciences for Health, 2012 (http://erc.msh.org/dmpguide/index.cfm?search_cat=yes&display=yes&module=dmp&language=english&year=2011, accessed 15 May 2013).
129. *Untangling the web of antiretroviral price reductions*. Geneva, Médecins Sans Frontières, 2012 (<http://utw.msffaccess.org>, accessed 15 May 2013).
130. *Global Price Reporting Mechanism* [online database]. Geneva, World Health Organization, 2012 (<http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd>, accessed 15 May 2013).
131. *Guidelines for medicine donations*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501989_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
132. *Guide to good storage practices for pharmaceuticals*. Geneva, World Health Organization, 2003 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18675en/s18675en.pdf>, accessed 15 May 2013).

Capítulo 10

1. *WHO Consultation: the Strategic Use of Antiretrovirals for Treatment and Prevention of HIV Infection: 2nd Expert Panel Meeting, 2–4 May 2012, Geneva, Switzerland. Meeting report*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77946/1/WHO_HIV_2013.1_eng.pdf, accessed 15 May 2013).
2. *A framework for national health policies, strategies and plans*. Geneva, World Health Organization, 2010 (www.who.int/hiv/topics/ppm/framework_nhpsp.pdf, accessed 15 May 2013).
3. *Global health sector strategy on HIV/AIDS 2011–2015*. Geneva, World Health Organization, 2011 (www.who.int/hiv/pub/hiv_strategy, accessed 15 May 2013).
4. *Adapting WHO normative HIV guidelines for national programmes*. Geneva, World Health Organization, 2010 (www.who.int/hiv/pub/who_normative, accessed 15 May 2013).
5. *Planning guide for the health sector response to HIV/AIDS*. Geneva, World Health Organization, 2011 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241502535/en/index.html, accessed 15 May 2013).
6. *Practical guidelines for intensifying HIV prevention: towards universal access*. Geneva, UNAIDS, 2007 (www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2007/march/20070306preventionguidelines, accessed 15 May 2013).
7. Schwartländer B et al. Towards an improved investment approach for an effective response to HIV/AIDS. *Lancet*, 2011, 377:2031–2041.
8. Incidence by modes of transmission [web site]. Geneva, UNAIDS, 2013 (www.unaids.org/en/dataanalysis/datatools/incidencebymodesoftransmission, accessed 15 May 2013).
9. WHO and UNAIDS. *Guidelines on estimating the size of populations most at risk to HIV*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://data.unaids.org/pub/Manual/2010/guidelines_popnestimationsize_en.pdf, accessed 15 May 2013).
10. Daniels N. Fair process in patient selection for antiretroviral treatment in WHO's goal of 3 by 5. *Lancet*, 2005, 366:169–171.
11. *Guidance on ethics and equitable access to HIV treatment and care*. Geneva, World Health Organization, 2004 (http://www.who.int/ethics/en/ethics_equity_HIV_e.pdf, accessed 15 May 2013).
12. WHO, UNAIDS and UNICEF. *Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2011*. Geneva, World Health Organization, 2011 (www.who.int/hiv/topics/universalaccess/en, accessed 15 May 2013).

13. WHO, UNODC and UNAIDS. *WHO/UNODC/UNAIDS technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users*. Geneva, World Health Organization, 2009 (www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/en/index.html, accessed 15 May 2013).
14. United Nations General Assembly. *Declaration of Commitment on HIV/AIDS*. New York, United Nations, 2001 (www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/publications/irc-pub03/aidsdeclaration_en.pdf, accessed 15 May 2013).
15. United Nations General Assembly. *Political Declaration on HIV/AIDS – United Nations General Assembly Resolution 60/262*. New York, United Nations, 2006.
16. *International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights*. New York, United Nations, 1966 (www.ohchr.org/EN/ProfessionalInterest/Pages/CESCR.aspx, accessed 15 May 2013).
17. *Monitoring and evaluation toolkit: HIV, tuberculosis, malaria and health and community systems strengthening*. 4th ed. Geneva, Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, 2011 (www.theglobalfund.org/en/me/documents/toolkit, accessed 15 May 2013).
18. *Key programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice in national HIV responses*. Geneva, UNAIDS, 2012 (www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2012/Key_Human_Rights_Programmes_en_May2012.pdf, accessed 15 May 2013).
19. Eaton JW et al. How should HIV programmes respond to evidence for the benefits of earlier treatment initiation? A combined analysis of 12 mathematical models (<http://www.hivmodelling.org>).
20. *Guidelines for HIV/AIDS interventions in emergency settings*. New York, United Nations, 2003 (http://data.unaids.org/Publications/External-Documents/iasc_guidelines-emergency-settings_en.pdf, accessed 15 May 2013).
21. *Everybody's business: strengthening health systems to improve health outcomes – WHO's framework for action*. Geneva, World Health Organization, 2007 (www.who.int/healthsystems/strategy/everybodys_business.pdf, accessed 15 May 2013).
22. *Handbook for improving HIV testing and counselling services. Field-test version*. Geneva, World Health Organization, 2010 (www.who.int/hiv/pub/vct/9789241500463/en/index.html, accessed 15 May 2013).
23. Global Price Reporting Mechanism [online database]. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd>, accessed 15 May 2013).
24. Futures Institute [web site]. Glastonbury, CT, Futures Institute, 2013 (www.futuresinstitute.org/onehealth.aspx).
25. PSM Toolbox [web site]. Geneva, PSM Toolbox, 2013 (www.psmtoolbox.org, accessed 15 May 2013).
26. *Toolkit – expanding and simplifying treatment for pregnant women living with HIV: managing the transition to option B/ B+*. New York, Interagency Task Team on the Prevention and treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Children, 2013 (www.emtct-iatt.org/toolkit, accessed 15 May 2013).
27. *The human rights costing tool (HRCT): a tool to cost programs to reduce stigma and discrimination and increase access to justice*. Geneva, UNAIDS, 2012 (www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012.xlsm, accessed 15 May 2013).
28. *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*. Geneva, UNAIDS, 2012 (www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2012/The_HRCT_User_Guide_FINAL_2012-07-09.pdf, accessed 17 June 2013).

Capítulo 11

1. WHO, UNAIDS, UNICEF and Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. *Three interlinked patient monitoring systems for HIV care/ART, MCH/PMTCT (including malaria prevention and pregnancy), and TB/HIV: standardized minimum data set and illustrative tools*. Geneva, World Health Organization, 2013 (www.who.int/hiv/pub/me/patient_monitoring_systems/en/index.html, accessed 15 May 2013).
2. The process of the Global AIDS Response Progress Reporting process now includes indicators from the Universal Access reporting process: UNAIDS, UNICEF and WHO. *Global AIDS Response Progress Reporting: construction of core indicators for monitoring the 2011 UN Political Declaration on HIV/AIDS. Includes additional WHO/UNICEF universal access health sector indicators*. Geneva, UNAIDS, 2013 (www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2013/GARPR_2013_guidelines_en.pdf, accessed 17 June 2013).
3. UNAIDS/WHO working group on global HIV/AIDS and STI surveillance. *When and how to use assays for recent infection to estimate HIV incidence at a population level*. Geneva, World Health Organization, 2011 (www.who.int/hiv/pub/surveillance/sti_surveillance/en, accessed 15 May 2013).
4. *Measuring the impact of national PMTCT programmes: towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive*. Geneva, World Health Organization, 2012 (www.who.int/hiv/pub/mtct/national_pmtct_guide/en/index.html, accessed 15 May 2013).
5. *12 components monitoring and evaluation system strengthening tool*. Geneva, UNAIDS, 2010 (www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2010/2_MERG_Strengthening_Tool_12_Components_ME_System.pdf, accessed 17 June 2013).

Para más información, puede dirigirse a:

Organización Mundial de la Salud
Departamento de VIH/sida
20 Avenue Appia
1211 Ginebra 27
Suiza

E-mail: hiv-aids@who.int

www.who.int/hiv

ISBN 978 92 4 150572 7

