



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS

Américas

DIRECTRICES



DIRECTRICES PARA
**EL TRATAMIENTO DE LA
INFECCIÓN AVANZADA POR
EL VIH Y EL INICIO RÁPIDO
DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL**

JULIO 2017

TRATAMIENTO DEL VIH



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

DIRECTRICES PARA
**EL TRATAMIENTO DE LA
INFECCIÓN AVANZADA POR
EL VIH Y EL INICIO RÁPIDO
DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL**

JULIO 2017

Directrices para el tratamiento de la infección avanzada por el VIH y el inicio rápido del tratamiento
Antirretroviral. Julio 2017
ISBN: 978-92-75-32042-6

© Organización Panamericana de la Salud 2018

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

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

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

Forma de cita propuesta. Directrices para el tratamiento de la infección avanzada por el VIH y el inicio rápido del tratamiento antirretroviral. Julio 2017. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

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

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

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

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

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

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

ÍNDICE

Abreviaciones y acrónimos	v
Definición de términos esenciales	vi
Agradecimientos	ix
Resumen	xi
1. Introducción	1
1.1 Objetivos	1
1.2 Público destinatario	1
1.3 Principios rectores	1
2. Recomendaciones para reducir la mortalidad y la morbilidad de las personas que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH	2
2.1 Antecedentes	2
2.2 Definición de la infección avanzada por el VIH	3
2.3 Carga de la infección avanzada por el VIH	4
2.4 Función de la determinación de la cifra de linfocitos CD4 en la identificación y la atención de las personas con infección avanzada por el VIH	7
2.5 Prestación de un conjunto de intervenciones de atención de salud para reducir la mortalidad y la morbilidad de las personas con infección avanzada por el VIH	7
2.6 Cuestiones que deben considerarse en lo que respecta a las personas con infección avanzada por el VIH que regresan en busca de atención tras un período de interrupción del tratamiento o después del fracaso terapéutico	19
2.7 Vacunación de las personas con infección avanzada por el VIH	20
2.8 Deficiencias en materia de investigación	21
3. Recomendaciones relativas al inicio rápido del TAR	23
3.1 Antecedentes	23
3.2 Recomendaciones relativas al inicio rápido del TAR	23
3.3 Aspectos clínicos que deben considerarse al aplicar el inicio rápido del TAR o el inicio el mismo día del diagnóstico	24
3.4 Aspectos que deben considerarse en lo que respecta a los niños con infección por el VIH que están hospitalizados o gravemente enfermos	29
3.5 Deficiencias en materia de investigación	30

4.	Planes de actualización, disseminación y evaluación	31
	Referencias	32
Anexo 1.	Resumen de las recomendaciones relativas al conjunto de las intervenciones para la atención de las personas con infección avanzada por el VIH	41
Anexo 2.	Métodos para la formulación de las directrices	45
Anexo 3.	Declaraciones de intereses	48



ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

ARV	antirretroviral
BCG	bacilo de Calmette y Guérin
CrAg	antígeno criptocócico (por su sigla en inglés)
GRADE	clasificación de la evaluación, el desarrollo y la valoración de las recomendaciones (por la sigla en inglés de Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
IC	intervalo de confianza
INNTI	inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa
LAM-FL	determinación de lipoarabinomanano en orina mediante una prueba de flujo lateral
PICO	población, intervención, comparador y resultado (por su sigla en inglés)
RR	riesgo relativo
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

DEFINICIÓN DE LOS TÉRMINOS PRINCIPALES

Grupos etarios y poblacionales

En las presentes directrices se utilizan las siguientes definiciones de adulto, adolescente, niño y lactante a fin de asegurar la congruencia en estas directrices. Otros organismos pueden utilizar definiciones diferentes.

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

Infección o enfermedad avanzada por el VIH

- En los adultos y adolescentes, así como en los niños de 5 o más años, la infección o enfermedad avanzada por el VIH se define como una cifra de linfocitos CD4 <200 células/mm³ o un evento clínico correspondiente al estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS en la primera consulta.
- Se debe considerar que todos los menores de 5 años con infección por el VIH tienen una infección avanzada al momento en que llegan a la atención (véanse los fundamentos en la sección 2.2).
- Un adulto o un adolescente gravemente enfermo es aquel que presenta cualquiera de los siguientes signos de peligro: frecuencia respiratoria de ≥ 30 respiraciones por minuto; frecuencia cardíaca de ≥ 120 latidos por minuto; o incapacidad de andar sin ayuda. También pueden considerarse —según las características epidemiológicas locales y la valoración clínica— otros signos clínicos, como una temperatura corporal de ≥ 39 °C.
- Un niño gravemente enfermo es aquel que presenta cualquiera de los siguientes signos de peligro: letargo o pérdida de conocimiento; convulsiones; incapacidad de beber o mamar; y vómitos reiterados. Según la valoración clínica, también pueden considerarse otros signos clínicos, como una temperatura corporal de ≥ 39 °C, y taquicardia o taquipnea definidas según la edad.
- Un adulto gravemente inmunodeprimido es aquel que tiene una cifra de linfocitos CD4 <50 células/mm³.
- La estadificación clínica de la OMS es una forma de clasificar la gravedad de la infección por el VIH sobre la base de eventos clínicos nuevos o recidivantes. Existen cuatro estadios clínicos en esta clasificación de la OMS, que van desde los síntomas leves (estadio clínico 1) a los síntomas graves (estadio clínico 4).

Tratamiento antirretroviral

Fármacos antirretrovirales (ARV) son los medicamentos que se utilizan para tratar y prevenir la infección por el VIH.

Se entiende por **tratamiento antirretroviral (TAR)** el uso de una combinación de tres o más ARV para tratar la infección por el VIH. El TAR implica el tratamiento de por vida.

Se considera que una persona se encuentra **clínicamente bien** si no tiene una enfermedad

activa del estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS y si su cifra de linfocitos CD4 es ≥ 200 células/mm³.

La **estabilidad con el TAR** se refiere a los siguientes criterios: administración de TAR durante al menos 12 meses; ausencia de reacciones adversas a los fármacos que hagan necesario el seguimiento periódico; ausencia de enfermedades en curso; y buena comprensión de la adhesión y de los datos indicativos del tratamiento exitoso (2 determinaciones consecutivas de carga viral con valores indetectables o, cuando no se haga el seguimiento de la carga viral, un aumento de la cifra de linfocitos CD4, o un valor superior a 200 células CD4/mm³) y una medición objetiva de la adhesión al tratamiento.

El **fracaso terapéutico** se refiere a los actuales criterios virológicos de la OMS relativos al fracaso del tratamiento: 2 determinaciones consecutivas de la carga viral con valores ≥ 1000 copias de ARN del VIH por mililitro.

Se entiende por **supresión viral** la presencia de una carga viral inferior al umbral de detección de las pruebas (< 1000 copias de ARN del VIH por mililitro).

Profilaxis y tratamiento

Con la **profilaxis** se pretende evitar la aparición de infecciones por primera vez (profilaxis primaria) o su recidiva (profilaxis secundaria o mantenimiento).

El **tratamiento presintomático o tratamiento preventivo** es una estrategia alternativa a la profilaxis que pretende impedir la progresión hacia la enfermedad después de que se ha producido la infección. Por ejemplo, el término “tratamiento presintomático” se utiliza para describir el tratamiento de personas que presentan un resultado positivo en la prueba del antígeno criptocócico, pues se considera que, cuando dicho antígeno está presente en la sangre, existe riesgo considerable de enfermedad y diseminación, incluso aunque clínicamente no sean evidentes.

El **tratamiento presuntivo**, también denominado tratamiento empírico, es el que se inicia basándose exclusivamente en la sospecha clínica y en el juicio clínico. El tratamiento empírico generalmente se reserva para las personas gravemente enfermas en entornos donde no se dispone de pruebas de laboratorio. Existen dos enfoques generales: 1) tratamiento sin diagnóstico de laboratorio, basado en la opinión de un médico con experiencia después de considerar toda la información disponible; y 2) tratamiento basado en una regla clínica preespecificada que tiene por fin identificar a las personas con mayor riesgo y no requiere un juicio clínico.

Prestación de servicios

El **proceso continuo de los servicios del VIH** se refiere al conjunto integral de servicios de prevención, diagnóstico, tratamiento y apoyo de la infección por el VIH que se proporcionan a las personas en riesgo de contraer la infección por el VIH, o que ya la han contraído, y a sus familias. Son ejemplos de estos servicios la profilaxis previa a la exposición; las pruebas de detección del VIH y la vinculación con los servicios de atención; el tamizaje, la prevención, el diagnóstico y la atención de la tuberculosis; el tratamiento de las infecciones oportunistas y de otras afecciones concomitantes; el inicio y mantenimiento del TAR y el seguimiento de la respuesta al mismo; el apoyo a la adhesión al tratamiento; el cambio al TAR de segunda y de tercera línea; y los cuidados paliativos.

El término “**proceso continuo de la atención de la infección por el VIH**” se refiere a un conjunto integral de servicios relacionados con el VIH para las personas con esta infección.

La **prestación diferenciada de servicios** es un enfoque que simplifica y adapta los servicios relacionados con el VIH para satisfacer mejor las necesidades de las personas con infección por el VIH y reducir las cargas innecesarias sobre el sistema de salud. Por ejemplo, si se adopta un enfoque de prestación diferenciada de servicios, las personas que se encuentran estables con el tratamiento podrían disminuir la frecuencia de las visitas clínicas y de la prescripción de medicación (cada 3 a 6 meses), lo que permite enfocar los recursos de los servicios de salud en la atención de los pacientes que se encuentran enfermos y necesitan un seguimiento clínico intensivo.

Un **enfoque de salud pública** pretende asegurar el acceso más amplio posible a servicios de alta calidad a nivel poblacional, basándose en enfoques simplificados y estandarizados, y lograr el equilibrio entre la aplicación de los mejores estándares de atención y lo que es factible a gran escala en entornos con recursos limitados. En lo que respecta a la infección por el VIH, los elementos clave de un enfoque de salud pública son: el uso de formularios farmacéuticos simplificados; la utilización a gran escala de combinaciones de fármacos en dosis fijas para el tratamiento de primera línea en adultos, adolescentes y niños; la prestación de atención y dispensación de medicamentos sin costo para los usuarios en el lugar de prestación de los servicios; la descentralización e integración de los servicios, incluidos el reparto de tareas y los enfoques simplificados para el seguimiento clínico.



AGRADECIMIENTOS

Grupo de formulación de las directrices

Copresidentes: Alexandra Calmy (Hôpitaux Universitaires de Genève, Suiza) y **Graeme Meintjes** (Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica).

Metodóloga: **Nandi Siegfried** (epidemióloga clínica independiente, Sudáfrica)

Eduardo Arathoon (Asociación de Salud Integral, Guatemala), **Patricia Asero** (International Community of Women Living with HIV, Kenya), **Rosa Bologna** (Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Argentina), **Mohamed Chakroun** (Hospital Universitario Fattouma Bourguiba, Túnez), **Lucia Chambal** (Ministerio de Salud, Mozambique), **Tom Chiller** (División de Enfermedades Micóticas, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, EUA), **Francesca Conradie** (Universidad del Witwatersrand, Sudáfrica), **Serge Eholie** (Centro Hospitalario Universitario de Treichville, Côte d'Ivoire), **Lisa Frigati** (Hospital de Tygerberg y Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica), **Diana Gibb** (Medical Research Council, Reino Unido), **Eric Goemaere** (Médicos Sin Fronteras, Sudáfrica), **Nelesh Govender** (Universidad del Witwatersrand e Instituto Nacional de Enfermedades Transmisibles, Sudáfrica), **Alison Grant** (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido), **Nagalingeswaran Kumarasamy** (YRGCARE, India), **David Lalloo** (Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Reino Unido), **Thuy Le** (Unidad de Investigación Clínica de la Universidad de Oxford, Viet Nam), **Emilio Letang** (Instituto de Salud Global de Barcelona e Ifakara Health Institute, España), **Dorothy Mbori-Ngacha** (UNICEF, Kenya), **Sayoki Mfinanga** (Centro de Investigación Médica de Muhimbili, Instituto Nacional de Investigación Médica, República Unida de Tanzania), **Mathieu Nacher** (Universidad de Guyana, Guyana Francesa), **Muhayimpundu Ribakare** (Centro Biomédico de Rwanda, Rwanda), **Kenly Sikwese** (African Community Advisory Board, Zambia), **Nini Tun** (Medical Action Myanmar, Myanmar), **Jose E. Vidal** (Instituto de Infectología Emilio Ribas y Universidad de São Paulo, Brasil).

Declaración de intereses de los miembros del grupo de formulación de las directrices

Diana Gibb y **Sayoki Mfinanga** fueron los investigadores principales en estudios que se consideraron para la formulación de la recomendación relativa al conjunto de intervenciones para las personas que acuden en busca de atención con una infección avanzada por el VIH, y fueron excluidos del proceso de toma de decisiones respecto a estas recomendaciones. No hubo ningún otro conflicto de intereses. El anexo 3 describe el proceso completo de la gestión de las declaraciones de intereses.

Representantes de organismos de las Naciones Unidas y otros asociados

Ade Fakoya (Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Suiza), **Greg Greene** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, EUA), **Ikwo Oboho** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, EUA), **Carmen Perez Casas** (UNITAID, Suiza), **George Siberry** (Oficina del Coordinador Mundial de los Estados Unidos para el Sida, EUA).

Equipo de revisión sistemática

Nathan Ford (Departamento de VIH, OMS), **Chantal Migone** (consultora del Departamento de VIH, OMS) y **Zara Shubber** (Imperial College London, Reino Unido).

Colaboradores que contribuyeron a la evidencia de apoyo

Nanina Anderegg (Universidad de Berna, Suiza), **Sergio Carmona** (National Health Laboratory Service, Sudáfrica), **Cadi Irvine** (consultora del Departamento de VIH, OMS), **Melani Marti** (Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, OMS).

Grupo de revisión externa

Xavier Anglaret (Inserm, Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica, Francia), **Mohendran Archary** (Hospital King Edward VIII, Sudáfrica), **Moses Bateganya** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, EUA), **David Boulware** (Universidad de Minnesota, Uganda), **Sergio Carmona** (National Health Laboratory Service, Sudáfrica), **Marcelo Freitas** (ICAP, Mozambique), **Beatriz Grinstejn** (Fundación Oswaldo Cruz, Brasil), **Joseph Jarvis** (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido, y Botswana Harvard AIDS Institute Partnership, Botswana), **David Meya** (Universidad de Makerere, Kampala, Uganda), **Eyerusalem Kebede Negussie** (Ministerio de Salud, Etiopía), **Daniel O'Brien** (Barwon Health, Australia), **Heather Paulin** (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, EUA), **Andy Prendergast** (Queen Mary University of London, Reino Unido), **George Siberry** (Oficina del Coordinador Mundial de los Estados Unidos para el Sida, EUA) y **Evy Yunihastuti** (Facultad de Medicina, Universitas Indonesia, Indonesia).

Grupo consultivo de la OMS

Meg Doherty, **Nathan Ford**, **Chantal Migone**, **Martina Penazzato**, **Marco Vitoria** (Departamento de VIH), **Yohhei Hamada** (Programa Mundial contra la Tuberculosis) y **Frank Lule** (Oficina Regional de la OMS para África).

Personal y consultores de la OMS

Los siguientes funcionarios y consultores de la OMS hicieron aportaciones a la formulación de las presentes directrices.

Annabel Baddeley (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS), **Haileyesus Getahun** (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS), **Lara Vojnov** (Departamento de VIH, OMS).

Jasmin Leuterio, **Laurent Poulain**, **Danilo Salvador** y **Mehdi Zoubeidi** (Departamento de VIH, OMS) brindaron apoyo administrativo.

Coordinación general y redacción

Nathan Ford y **Marco Vitoria** (Departamento de VIH, OMS) coordinaron el proceso general de formulación de las directrices con el apoyo de **Chantal Migone** (Departamento de VIH, OMS), bajo la dirección de **Meg Doherty** y de **Gottfried Hirschall** (Departamento de VIH, OMS). **Helen Bygrave** (consultora independiente, Reino Unido) redactó las directrices con **Nathan Ford**.

Financiamiento

La formulación de estas directrices contó con el apoyo de varias fuentes de financiamiento para el Departamento de VIH, principalmente del Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del Sida a través del convenio de cooperación de los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos.

RESUMEN

En el 2016, la OMS publicó sus directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales (ARV) en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Como parte de esta revisión, la OMS reconoce que, a medida que se amplíe la escala del tratamiento antirretroviral (TAR) y que los países adopten la política de “tratar a todos”, será necesario diferenciar los servicios de TAR para proporcionar conjuntos de intervenciones de atención de salud adaptados a las personas con infección por el VIH con necesidades clínicas diversas. Con este fin, se definen cuatro grupos de personas: 1) las que acuden por primera vez o regresan en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH; 2) las que acuden por primera vez o regresan en busca de atención encontrándose bien desde el punto de vista clínico; 3) las que se encuentran clínicamente estables mientras siguen el TAR; y 4) las que reciben un esquema de TAR que no está siendo eficaz.

Los objetivos de estas directrices son proporcionar recomendaciones que permitan establecer un enfoque de salud pública para la atención de las personas que presentan una infección o enfermedad avanzada por el VIH, y proporcionar orientación sobre el momento en que se debe iniciar el TAR para todas las personas con infección por el VIH. Para formular estas recomendaciones, la OMS convocó en marzo del 2017 a un grupo de formulación de las directrices. Utilizando la evidencia que se generó a partir de dos revisiones sistemáticas, se utilizó el proceso GRADE para determinar la fuerza de cada recomendación y la calidad de la evidencia.

El primer conjunto de recomendaciones aborda las necesidades específicas de las personas con infección avanzada por el VIH y define un conjunto de intervenciones cuyo propósito es reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas al VIH. La OMS recomienda ofrecer un conjunto de intervenciones que incluya el tamizaje, la profilaxis, el inicio rápido del TAR y el apoyo intensificado para la adhesión al tratamiento a todas las personas con infección por el VIH que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH. Se trata de una recomendación fuerte que se aplica a todos los grupos poblacionales y etarios. Los componentes específicos del conjunto de intervenciones para la atención de la infección avanzada por el VIH se detallan en el cuadro 1 (página 9) de estas directrices. Las directrices también incluyen un algoritmo para respaldar la toma de decisiones respecto a la provisión de atención a las personas con infección avanzada por el VIH.

El segundo conjunto de recomendaciones define la rapidez con la que debe iniciarse el TAR en el contexto de la política de “tratar a todos”, especialmente si existen coinfecciones. La OMS recomienda enérgicamente ofrecer el inicio rápido del TAR a las personas con infección por el VIH después de confirmar el diagnóstico y de hacer la evaluación clínica. El inicio rápido del TAR se define como el comienzo del TAR dentro de los 7 días del diagnóstico de la infección por el VIH. Además, la OMS recomienda enérgicamente que se inicie el TAR el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH conforme a la voluntad y la disposición de la persona para iniciar de inmediato el TAR, a no ser que existan razones clínicas para retrasar el tratamiento. Estas dos recomendaciones se aplican a todos los grupos poblacionales y etarios. En lo que respecta a la evaluación clínica y al inicio del tratamiento, se debe dar prioridad a las personas con infección avanzada por el VIH.

El público destinatario de estas directrices está constituido principalmente por directores de programas nacionales del VIH, que son los responsables de adaptar estas nuevas recomendaciones a nivel del país. Las directrices son también pertinentes para los médicos clínicos y otros interesados directos, como las personas con infección por el VIH, organizaciones nacionales de la sociedad civil, asociados para la implementación, organizaciones no gubernamentales y financiadores nacionales e internacionales de los programas del VIH.

Recomendaciones

Atención de la infección avanzada por el VIH

Se debe ofrecer un conjunto de intervenciones que incluya el tamizaje, el tratamiento y la profilaxis de las principales infecciones oportunistas, el inicio rápido del TAR y el apoyo intensificado para la adhesión al tratamiento a todas las personas que acudan en busca de atención con una infección avanzada por el VIH.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Inicio rápido del tratamiento antirretroviral

Se debe ofrecer el inicio rápido del TAR^a a todas las personas con infección por el VIH tras confirmar el diagnóstico y realizar la evaluación clínica.

(Recomendación fuerte: evidencia de calidad alta en el caso de los adultos y adolescentes; evidencia de calidad baja en el caso de los niños)

a El inicio rápido del TAR se define como el comienzo del tratamiento dentro de los 7 días desde el diagnóstico de la infección por el VIH; en lo que respecta a la evaluación y al inicio del tratamiento, se debe dar prioridad a las personas con infección avanzada por el VIH.

Se debe ofrecer iniciar el tratamiento en el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH a aquellas personas que se encuentran en condiciones de comenzarlo.

(Recomendación fuerte: evidencia de calidad alta en el caso de los adultos y adolescentes; evidencia de calidad baja en el caso de los niños)

Declaración de buenas prácticas

El inicio del TAR debe seguir los principios generales de prestación de atención centrada en la persona. La atención centrada en la persona debe enfocarse y organizarse en torno a las necesidades de salud, las preferencias y las expectativas de las personas y las comunidades, defendiendo la dignidad individual y el respeto, sobre todo en el caso de los grupos vulnerables de la población, y debe promover la participación y el apoyo a las personas y las familias para que desempeñen un papel activo en su propia atención mediante la toma de decisiones fundamentadas.

La introducción de la recomendación de “tratar a todos” (TAR para todas las personas con infección por el VIH independientemente de la cifra de linfocitos CD4) apoya el inicio rápido del TAR, incluido el ofrecimiento de iniciar el tratamiento el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH cuando no existan contraindicaciones clínicas. A las personas sin contraindicaciones para el inicio rápido del TAR se les debe dar información completa sobre sus beneficios y ofrecer el inicio rápido del tratamiento, incluida la opción de comenzar el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH. El inicio rápido del TAR es especialmente importante en las personas con cifras muy bajas de linfocitos CD4, en las que el riesgo de muerte es alto. No se debe forzar a las personas a comenzar de inmediato, y se les debe brindar apoyo para que tomen una decisión fundamentada respecto a cuándo iniciar el TAR.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Objetivos

Los objetivos de estas directrices son:

- formular recomendaciones clínicas actualizadas y fundamentadas en la evidencia que describan una estrategia de salud pública para la atención de las personas que acuden presentando una infección avanzada por el VIH, y se centren en los entornos donde la capacidad y los recursos del sistema de salud sean limitados; y
- brindar orientación sobre el inicio rápido del TAR para todas las personas con infección por el VIH, incluido el inicio del TAR el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH.

1.2 Público destinatario

Estas directrices se han concebido principalmente para que sean utilizadas por los directores de programas nacionales del VIH. También son de interés para:

- personas con infección por el VIH y organizaciones comunitarias;
- consejos consultivos nacionales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH;
- directores de programas nacionales de la tuberculosis;
- médicos y otros trabajadores de salud;
- directores de servicios nacionales de laboratorio; y
- organismos y organizaciones internacionales y bilaterales que proporcionan apoyo económico y técnico a los programas relacionados con el VIH en países de ingresos bajos y medianos.

1.3 Principios rectores

Los siguientes principios han constituido la base para la formulación de estas directrices y deben orientar la aplicación de las recomendaciones.

- Las directrices deben contribuir a materializar los Objetivos de Desarrollo Sostenible mediante la consecución de las principales metas mundiales y nacionales relativas a la infección por el VIH.
- Las directrices se basan en un enfoque de salud pública para expandir el uso de los ARV a lo largo del proceso continuo de la prevención, atención y tratamiento de la infección por el VIH.
- La aplicación de las directrices debe asociarse a medidas para promover y proteger los derechos humanos de las personas que precisan los servicios relacionados con el VIH, incluidas la garantía del consentimiento informado, la prevención de la estigmatización y la discriminación durante la prestación de los servicios, así como la promoción de la equidad de género.
- La aplicación de las recomendaciones de estas directrices debe basarse en el contexto local, incluidas la epidemiología de la infección por el VIH y la prevalencia de otras enfermedades concomitantes, la disponibilidad de recursos, la organización y la capacidad del sistema de salud y la costoeficacia prevista.

En el anexo 2 se presentan los métodos para desarrollar estas directrices.

2. RECOMENDACIONES PARA REDUCIR LA MORTALIDAD Y LA MORBILIDAD DE LAS PERSONAS CON INFECCIÓN AVANZADA POR EL VIH

2.1 Antecedentes

La carga de morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el VIH ha disminuido en los últimos decenios gracias a que el acceso al TAR ha aumentado. Desde el 2003, el número de personas que mueren cada año por causas relacionadas con el sida ha disminuido en un 43%; en el 2015 se notificaron 1,1 millones de fallecimientos relacionados con el sida (1). Esta disminución se debe en gran medida al acceso ampliado al TAR y a la evolución hacia el tratamiento más temprano en el curso de la infección por el VIH (2); sin embargo, la disminución de los fallecimientos relacionados con el sida parece haberse estabilizado en los 3 últimos años (1).

En el 2015, la OMS recomendaba que todas las personas con infección por el VIH comenzaran el TAR independientemente de su estado clínico o inmunitario, y la mayoría de las directrices nacionales habían adoptado esta recomendación (3). Este paso hacia el inicio más temprano del TAR, junto con el mayor acceso a las pruebas de detección del VIH y al tratamiento de la infección por el VIH, dio lugar a una mejora general del estado de salud al inicio del TAR (4), tal como indica el aumento gradual de la mediana de la cifra de linfocitos CD4 al inicio del TAR observado en la mayoría de los entornos (5).

A pesar de este progreso, hasta la mitad de las personas con infección por el VIH siguen acudiendo en busca de atención cuando ya presentan una infección avanzada por el VIH, definida como la presencia de una cifra de linfocitos CD4 <200 células/mm³ o una enfermedad del estadio clínico 3 o 4 según la clasificación de la OMS (6). El riesgo de fallecimiento de estas personas es elevado, incluso después de iniciar el TAR; dicho riesgo aumenta a medida que disminuye la cifra de linfocitos CD4, sobre todo cuando es <100 células/mm³ (7-9). La infección avanzada por el VIH también se asocia a un aumento de los costos de la atención de salud (10).

La expansión del TAR se ha beneficiado de un enfoque de salud pública que ha dado prioridad a los protocolos de tratamiento estandarizados y simplificados junto a la descentralización, la integración y el reparto de tareas para apoyar la prestación de servicios (11). Hasta la fecha, la prestación de servicios en el marco de un enfoque de salud pública en entornos con recursos limitados ha tenido pocas diferencias en la manera en que se proporciona el TAR a las personas con necesidades clínicas diferentes. Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH del 2016 (en lo sucesivo denominadas "directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016") identifica cuatro grupos de personas con necesidades específicas:

- las que acuden por vez primera o que regresan en busca de atención presentado una infección avanzada por el VIH (alguna enfermedad del estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS o cifra de linfocitos CD4 <200 células/mm³); es posible que estas personas no hayan recibido anteriormente TAR o que lo hayan interrumpido;
- las que acuden por vez primera o regresan en busca de atención encontrándose bien desde el punto de vista clínico (sin ninguna enfermedad del estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS o con una cifra de linfocitos CD4 ≥ 200 células/mm³); es posible que estas personas no hayan recibido anteriormente TAR o que lo hayan interrumpido;

- las que se encuentran clínicamente estables mientras reciben el TAR;¹ y
- las que reciben un esquema de TAR que no esté siendo eficaz.

En cada una de estas categorías, se pueden diferenciar los servicios para asegurarse de que se utiliza una estrategia centrada en la persona para la provisión del TAR en el marco de un enfoque de salud pública. Las personas que se encuentran clínicamente estables con el TAR y con la carga viral suprimida pueden ser citadas menos frecuentemente y retirar TAR para períodos más prolongados. En lo que respecta a las personas con infección avanzada por el VIH, un seguimiento más intensivo y un conjunto de intervenciones de atención de salud podrían reducir la morbilidad y la mortalidad en este grupo vulnerable.

Estas directrices se centran en las personas que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH. Esta categoría incluye a personas que acuden en busca de atención por primera vez después del diagnóstico de infección por el VIH y personas que ya habían iniciado anteriormente el TAR y regresan en busca de atención tras un período de interrupción del tratamiento.

Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 contienen varias recomendaciones para apoyar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad en las personas que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH. Sin embargo, la adopción de estas recomendaciones es variable. El objetivo de estas directrices es proporcionar recomendaciones clínicas fundamentadas en la evidencia que describan un enfoque de salud pública para el abordaje diagnóstico-terapéutico de las personas que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH, centrándose en los entornos donde la capacidad y los recursos del sistema de salud sean limitados.

2.2 Definición de la infección avanzada por el VIH

La siguiente definición de consenso de la infección avanzada por el VIH (véase el siguiente recuadro) se estableció mediante un proceso Delphi durante la formulación de las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 (6). Esta definición se ha utilizado durante toda la formulación de las recomendaciones relativas a la infección avanzada por el VIH en los adultos. En lo que concierne a los niños, el grupo de formulación de las directrices propuso una definición ampliada según la cual debía considerarse que todos los menores de 5 años tienen una infección avanzada por el VIH cuando acuden en busca de atención. Esto reconoce el hecho de que la mayoría de los menores de 5 años con infección por el VIH acuden a los servicios de atención en un estado de inmunodepresión avanzado (12) y tienen un riesgo elevado de progresión de la enfermedad y de mortalidad, independientemente de su estado clínico e inmunitario (13). Además, las definiciones variables del número de linfocitos CD4 en función de la edad para determinar si existe un estado de inmunodepresión avanzado en los menores de 5 años son difíciles de aplicar en marcos programáticos.

Definición de la infección avanzada por el VIH

En los adultos y adolescentes, así como en los niños mayores de 5 años, la infección avanzada por el VIH se define como una cifra de linfocitos CD4 <200 células/mm³ o la presencia de un evento clínico correspondiente al estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS.

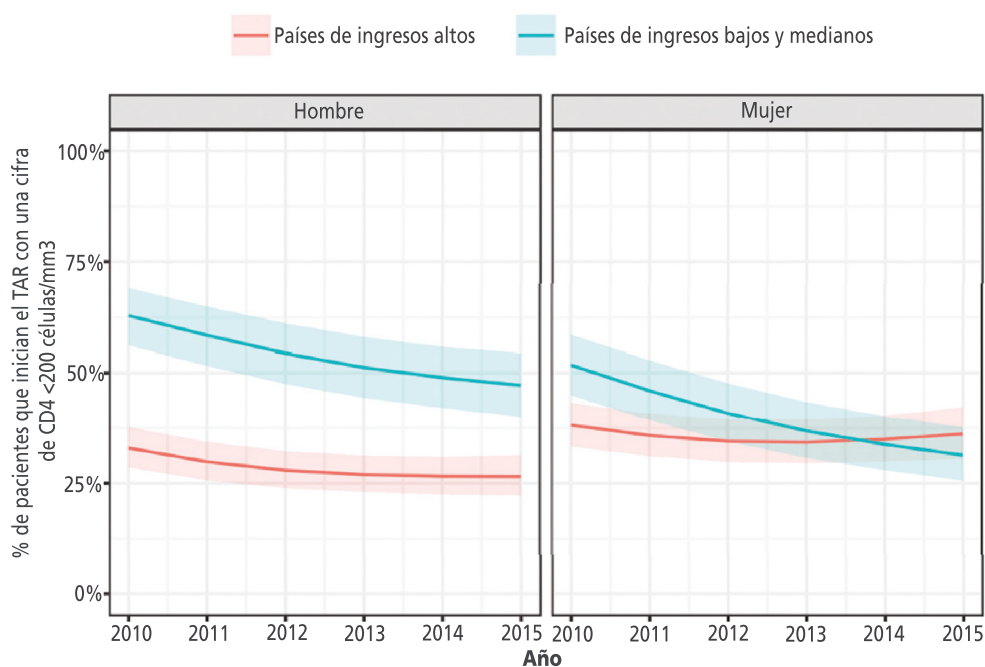
Se considera que todos los menores de 5 años con infección por el VIH tienen una infección avanzada por el VIH.

¹ La OMS define la estabilidad clínica durante el TAR como: TAR durante al menos 12 meses; ausencia de reacciones adversas a los fármacos que hagan necesario el seguimiento periódico; ausencia de enfermedades en curso; y un conocimiento adecuado de la adhesión al tratamiento y de los datos indicativos del éxito del tratamiento (2 determinaciones consecutivas en las que la carga viral sea indetectable o, cuando no se haga un seguimiento de la carga viral, un aumento de la cifra de linfocitos CD4 o una cifra de linfocitos CD4 superior a 200 células/mm³) y una determinación objetiva de la adhesión al tratamiento.

2.3 Carga de la infección avanzada por el VIH

La proporción de personas que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH se ha mantenido prácticamente constante durante los 5 últimos años, a pesar de que el número de personas que reciben TAR en entornos de ingresos bajos y medianos ha aumentado más de 2 veces durante este período (1). Algunas estimaciones recientes indican que aproximadamente 30-40% de las personas con infección por el VIH que inician el TAR en entornos de ingresos bajos y medianos tienen una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200 células/mm³, y que 20% tienen una cifra de linfocitos CD4 inferior a 100 células/mm³ (14, 15). En algunos entornos, hasta la mitad de las personas que acuden en busca de atención presentan una infección avanzada por el VIH (figura 1) (16). Otras personas con infección avanzada por el VIH interrumpen temporalmente el TAR y vuelven en busca de atención tras un período sin una cifra de linfocitos CD4 inferior a 100 células/mm³ (14, 15). En algunos entornos, hasta la mitad de las personas que acuden en busca de atención presentan una infección avanzada por el VIH (figura 1) (16). Otras personas con infección avanzada por el VIH interrumpen temporalmente el TAR y vuelven en busca de atención tras un período sin tratamiento, cuando su cifra de linfocitos CD4 ha caído y en ocasiones cuando han desarrollado síntomas clínicos. Diversos estudios indican que aproximadamente 25% de las personas interrumpen el tratamiento en algún momento después del inicio del TAR, y que la duración de la interrupción del tratamiento oscila entre unos pocos días hasta más de 6 meses (17, 18). En un estudio realizado en Sudáfrica se observó que 19% de las personas ingresadas en el hospital con una infección avanzada por el VIH habían iniciado previamente el TAR y lo habían interrumpido, y un 21% adicional eran personas que estaban recibiendo TAR pero que no habían suprimido la carga viral (19).

Figura 1 Proporción de personas con infección avanzada por el VIH que comienzan el TAR, por sexo y clasificación de los ingresos del país, 2010-2015



Los resultados se basan en datos de 951 855 adultos de 55 países después de la imputación de los datos faltantes. Las zonas sombreadas representan los intervalos de confianza de 95%. Fuente: Colaboración IeDEA/COHERE-OMS (20).

Las principales causas de mortalidad en los adultos con infección avanzada por el VIH en todo el mundo son la tuberculosis, las infecciones bacterianas graves, la meningitis criptocócica, la toxoplasmosis y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, mientras que en los niños son la tuberculosis, las infecciones bacterianas graves, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, las enfermedades diarreicas, la malnutrición y síndrome de deterioro asociado al VIH (9, 21, 23).

Tuberculosis

La tuberculosis es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con infección por el VIH (24), y representa una tercera parte de los 1,1 millones de personas que se estima que fallecieron por causas relacionadas con el sida en el 2015 a nivel mundial; la mayor parte de estas muertes asociadas con la tuberculosis (200 000 casos) se registraron en varones (25). A escala mundial, la tuberculosis sigue siendo la causa principal de hospitalización asociada a la infección por el VIH en los adultos y los niños con infección por el VIH (26). Los niños pequeños con infección por el VIH corren un riesgo especialmente alto de progresión hacia la enfermedad tuberculosa después de la infección inicial (27, 28). Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 resumen las recomendaciones de la OMS para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la infección por el VIH en los adultos y los niños con infección por el VIH (26). Los niños pequeños con infección por el VIH corren un riesgo especialmente alto de progresión hacia la enfermedad tuberculosa después de la infección inicial (27, 28). Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 resumen las recomendaciones de la OMS para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis en las personas con infección por el VIH (29).

Infecciones bacterianas graves

Las personas con infección avanzada por el VIH tienen con frecuencia infecciones bacterianas graves, principalmente septicemias, respiratorias, del sistema nervioso central y gastrointestinales (30). La carga de mortalidad y morbilidad atribuible a las infecciones bacterianas graves no se ha caracterizado suficientemente, en gran medida debido a la carencia de medios de diagnóstico apropiados. Se calcula que las infecciones bacterianas graves son, a escala mundial, la causa de más de un tercio de las hospitalizaciones de adultos y niños con infección por el VIH (21). La profilaxis con cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol) protege frente a algunas infecciones bacterianas graves, pero no frente a todas. Las directrices de la OMS recomiendan administrar profilaxis con cotrimoxazol de por vida a todas las personas con infección por el VIH independientemente de la cifra de linfocitos CD4 en entornos donde las infecciones bacterianas graves o la malaria son muy prevalentes. La creciente resistencia a los antimicrobianos puede complicar el tratamiento de las personas con infecciones bacterianas graves.

Meningitis criptocócica

La incidencia de meningitis criptocócica sigue siendo importante a pesar de la considerable expansión del TAR (31). En una revisión reciente (32) se calculó que en el 2014 se produjeron 223 100 nuevos casos de meningitis criptocócica en todo el mundo, el 73% de los cuales tuvieron lugar en el África subsahariana. La cifra anual de muertes por meningitis criptocócica en todo el mundo se estimó en 181 100 casos. La meningitis criptocócica es una de las principales causas de muerte en los adultos con infección por el VIH hospitalizados, y supone el 15-20% de las muertes de adultos con infección por el VIH (21, 33), pero es menos frecuente en los niños con infección por el VIH (34). Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 resumen las recomendaciones de la OMS para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la meningitis criptocócica. El tratamiento preventivo de las personas asintomáticas con resultados positivos en la prueba de detección del antígeno criptocócico es una estrategia clave para prevenir la meningitis criptocócica (29).

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una de las principales causas de muerte en los adultos (13%) y los niños (29%) con infección por el VIH que están hospitalizados (21). Sin embargo, no se ha caracterizado suficientemente la carga mundial de morbilidad y mortalidad atribuible a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, ya que en la mayoría de los entornos se carece de medios de diagnóstico apropiados. Esto pone de relieve la necesidad de enfoques diagnósticos más precisos y viables y de mejorar el acceso al cotrimoxazol y al TAR.

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis cerebral es la causa más frecuente de lesiones encefálicas expansivas en los adultos con infección por el VIH que no reciben cotrimoxazol. La toxoplasmosis es una infección protozoaria frecuente en las personas con la infección por el VIH, siendo la prevalencia de la coinfección especialmente alta en el África subsahariana (45%), América Latina y el Caribe (49%) y el norte de África y Oriente Medio (61%) (35). Las personas con toxoplasmosis latente corren el riesgo de desarrollar una toxoplasmosis cerebral cuando la cifra de linfocitos CD4 cae por debajo de 200 células/mm³. Para diagnosticar la toxoplasmosis cerebral es necesario utilizar técnicas de imagen, como la tomografía computarizada, a la que raramente se puede recurrir en la mayoría de los entornos del África subsahariana; esto hace que el conocimiento de la carga de la enfermedad sea limitado. Aproximadamente 15% de los adultos con infección por el VIH que están hospitalizados y que fallecen por enfermedades relacionadas con el sida mueren por toxoplasmosis cerebral (21). También puede producirse enfermedad ocular y pulmonar con o sin encefalitis concomitante (36). Entre las opciones de tratamiento se encuentran el cotrimoxazol en dosis altas o esquemas de tratamiento que contienen pirimetamina (más sulfadiazina o clindamicina, junto con ácido fólico), que parecen ser equivalentes en cuanto a la seguridad y la eficacia; sin embargo, en los entornos de recursos limitados se puede obtener más fácilmente el cotrimoxazol (37).

Citomegalovirus

La infección por citomegalovirus es una infección viral sistémica que suele manifestarse como una retinitis por citomegalovirus en las personas con inmunodepresión grave. La prevalencia notificada de retinitis por citomegalovirus alcanza su valor más alto en Asia y parece ser baja en África (38). En los niños, el citomegalovirus es responsable de la neumonitis por citomegalovirus, y los lactantes expuestos al VIH tienen mayor incidencia de infección congénita por citomegalovirus (39). Dado que la infección por citomegalovirus es una infección sistémica, es prioritario mejorar el acceso al diagnóstico temprano y al tratamiento sistémico asequible por vía oral con valganciclovir.

Otras causas

Otras infecciones fúngicas, en particular la histoplasmosis y la talaromicosis, se asocian a la infección avanzada por el VIH en zonas geográficas específicas.

La histoplasmosis es una infección fúngica sistémica con una prevalencia especialmente alta en Centroamérica y Sudamérica, donde puede ser una de las principales causas de muerte relacionada con el sida (40). La falta de pruebas diagnósticas simples limita el conocimiento de la carga de la enfermedad.

La talaromicosis (antes denominada peniciliosis) es una micosis sistémica que es endémica en muchos países del sudeste asiático, incluidas zonas de China y de India, así como una de las principales causas de mortalidad asociada al VIH, sobre todo en las personas con una cifra de linfocitos CD4 <100 células/mm³ (41, 42). La infección diseminada no tratada suele ser mortal; incluso cuando se administra el tratamiento apropiado, las tasas de mortalidad en los pacientes hospitalizados llegan hasta 30% (41, 42). Los resultados de un reciente estudio aleatorizado realizado en Viet Nam (43) indican que la mortalidad en las personas tratadas con anfotericina B

fue la mitad que en las tratadas con itraconazol (11,3% frente a 21,0%). La anfotericina B también se asoció a una mejor respuesta clínica, mayor actividad fungicida y menos complicaciones de la enfermedad, lo que sugiere que la anfotericina B debería estar disponible para las personas con infección por el VIH que tienen una infección por *Talaromyces*.

Otras causas de mortalidad en las personas con infección avanzada por el VIH que son menos frecuentes y no se tratan en estas directrices son el sarcoma de Kaposi, las infecciones gastrointestinales y la insuficiencia renal.

2.4 Función de la determinación de la cifra de linfocitos CD4 en la identificación y la atención de las personas con infección avanzada por el VIH

En las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 se recomienda comenzar el TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4 y dejar de utilizar la cifra de linfocitos CD4 para el seguimiento de la respuesta al TAR en las personas estables bajo el TAR en entornos donde se dispone habitualmente del control de la carga viral (29). Sin embargo, sigue siendo importante conocer la cifra de linfocitos CD4 antes de comenzar el tratamiento en todas las personas con infección por el VIH (44). Basarse exclusivamente en la estadificación clínica conlleva el riesgo de no detectar a un número importante de personas con infección por el VIH que presentan una inmunodepresión grave. En un estudio realizado en Kenya, Malawi, Uganda y Zimbabwe, casi la mitad de las personas con una cifra de linfocitos CD4 <100 células/mm³ tenían alguna enfermedad del estadio clínico 1 o 2 según la clasificación de la OMS (45). En consecuencia, para identificar a las personas con infección avanzada por el VIH que pueden beneficiarse de elementos de un conjunto de intervenciones es necesario realizar el conteo de la cifra de linfocitos CD4. Además, determinar el estado inmunitario de las personas cuyo tratamiento no está siendo eficaz según criterios virológicos puede ayudar a orientar las decisiones diagnóstico-terapéuticas clínicas.

2.5 Prestación de un conjunto de intervenciones de atención de salud para reducir la mortalidad y la morbilidad de las personas con infección avanzada por el VIH

Recomendación

Se debe ofrecer un conjunto de intervenciones que incluya el tamizaje, el tratamiento y la profilaxis de las principales infecciones oportunistas, el inicio rápido del TAR y el apoyo intensificado de la adhesión al tratamiento a todas las personas que acuden en busca de atención con una infección avanzada por el VIH.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Fundamentos y evidencia de apoyo

Para abordar las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con infección avanzada por el VIH —sobre todo la tuberculosis, las infecciones bacterianas graves, la meningitis criptocócica y la toxoplasmosis cerebral (9, 21)—, las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 recomiendan varias intervenciones individuales destinadas a reducir la morbilidad y la mortalidad en las personas con infección avanzada por el VIH (29). Entre estas recomendaciones, resumidas en el cuadro 1, se encuentran el uso de la profilaxis con cotrimoxazol, el tratamiento

preventivo contra la tuberculosis, el uso de la prueba Xpert® MTB/RIF (una prueba molecular de amplificación de ácidos nucleicos) para el diagnóstico de la tuberculosis en personas sintomáticas, el uso de la prueba de flujo lateral para la determinación de lipoarabinomano (LAM-FL) en orina en personas con síntomas indicativos de tuberculosis y con una cifra de linfocitos CD4 ≤ 100 células/mm³ o gravemente enfermas, la detección del antígeno criptocócico en las personas con una cifra de linfocitos CD4 ≤ 100 células/mm³, y tratamiento antifúngico preventivo en las personas con presencia de antígeno criptocócico en sangre.

En una revisión sistemática se identificaron dos estudios aleatorizados de conjuntos de intervenciones dirigidas a las personas que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH (45, 46).

En el primer estudio (REMSTART), realizado en la República Unida de Tanzania y en Zambia, se aleatorizó a 1999 adultos con infección por el VIH que no habían recibido previamente tratamiento y presentaban una cifra de linfocitos CD4 < 200 células/mm³ para que recibieran atención clínica mejorada con tamizaje del antígeno criptocócico en suero, tratamiento antifúngico preventivo en aquellos que tuvieran resultados positivos a esta prueba y apoyo comunitario adicional, en comparación con recibir el tratamiento habitual (46). Por término medio, todos los participantes en el estudio comenzaron el TAR en un plazo de 2 semanas (con un retraso de 2 semanas en las personas con diagnóstico de tuberculosis). El apoyo comunitario adicional consistía en una visita semanal en el domicilio o la comunidad por parte de prestadores de servicios no profesionales, capacitados y pagados, que brindaban TAR en la comunidad, proporcionaban apoyo para la adhesión y realizaban el seguimiento de los participantes para detectar signos y síntomas de efectos secundarios de los fármacos o nuevos síntomas. En ambos grupos se realizó la detección mejorada de la tuberculosis con la prueba Xpert® MTB/RIF independientemente de los síntomas al inicio del estudio (en la República Unida de Tanzania se repitieron las pruebas de detección de la tuberculosis 6-8 semanas después de comenzar el TAR utilizando la prueba Xpert® MTB/RIF, independientemente de los síntomas). En este estudio, la combinación de 4 visitas breves en el domicilio o la comunidad por parte de prestadores no profesionales junto con la detección del antígeno criptocócico, seguidas por el tratamiento para la antigenemia criptocócica dio lugar a una reducción de la mortalidad de 28% en las personas que acudían en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH (la mortalidad fue de 13% en el grupo de la intervención y del 18% en el grupo que recibió la atención habitual). Se observó una tendencia hacia una mayor adhesión al TAR en el grupo de la intervención en comparación con el grupo del tratamiento habitual al cabo de 6 meses (riesgo relativo [RR]: 1,05; IC de 95% 1,00-1,10), aunque no se observó ninguna diferencia al cabo de 12 meses de TAR.

En el segundo estudio (REALITY) participaron 1805 personas de Kenya, Malawi, Uganda y Zimbabwe con infección por el VIH, principalmente adultos, con una cifra de linfocitos CD4 < 100 células/mm³ (mediana de la cifra de linfocitos CD4 de 36 células/mm³; la mitad de ellos se clasificaron como un estadio clínico 1 o 2 según la clasificación de la OMS) (45). En la inclusión en el estudio, se realizó el tamizaje de la tuberculosis activa a todos los participantes usando una lista de verificación; en caso de que hubiera síntomas, se analizaba el esputo y se realizaba una radiografía de tórax. Los participantes en el estudio fueron asignados aleatoriamente al tratamiento habitual (cotrimoxazol) conforme a las normas nacionales o a un conjunto mejorado de medicación profiláctica (12 semanas de fluconazol [100 mg una vez al día], 12 semanas de una combinación de dosis fijas de cotrimoxazol [800/160 mg] más isoniazida [300 mg] y piridoxina [25 mg] en un comprimido ranurado administrado una vez al día, 5 días de azitromicina 500 mg una vez al día y una dosis única de 400 mg de albendazol). Las dosis se redujeron a la mitad en los niños

de 5-12 años (excepto la de albendazol). Estos medicamentos se iniciaron en forma simultánea, y se propuso comenzar el TAR el mismo día. No se realizó la detección del antígeno criptocócico en forma prospectiva. Al cabo de 12 semanas, se interrumpió la administración de fluconazol y se prosiguió el tratamiento con cotrimoxazol (Malawi) o la combinación de dosis fijas (otros países) en el grupo de la profilaxis mejorada. En el grupo de la profilaxis convencional se mantuvo isoniazida. Los participantes en el estudio que ya recibían o necesitaban tratamiento o profilaxis antimicrobianos lo recibieron pragmáticamente fuera del diseño aleatorizado y se les agregó las otras profilaxis conforme a la aleatorización.

En este estudio, el conjunto de medidas de profilaxis mejorada en el momento de comenzar el TAR redujo la mortalidad en un 27% (desde 12,2% hasta 8,9%) en un plazo de 24 semanas. La mortalidad por *Cryptococcus* spp disminuyó significativamente, desde 1,5% hasta 0,4%, y la mortalidad por causas desconocidas (la mayoría de las personas fallecieron en su hogar) desde 6,0% hasta 3,8%. La incidencia de tuberculosis disminuyó un 28%, la de criptococosis un 62% y la de hospitalización un 17% en el grupo de la profilaxis mejorada en comparación con el grupo que recibió el tratamiento habitual. La carga de comprimidos o cápsulas diarios (3 comprimidos el primer día, 2 comprimidos del segundo al quinto día y 1 comprimido a partir del día siguiente) no afectó adversamente a la supresión de la carga viral, que fue la misma en ambos grupos. No se observaron diferencias en cuanto a los eventos adversos graves. La mayoría de las defunciones registradas en este estudio tuvieron lugar en las 3 primeras semanas, lo que destaca el valor de la profilaxis temprana en las personas con infección avanzada. El análisis económico indicó que la profilaxis mejorada sería costoeficaz en casi todos los países con recursos limitados.

En general, el grupo de formulación de las directrices consideró que estos dos estudios aleatorizados proporcionan evidencia de calidad moderada relativa al enfoque general para prestar un conjunto de intervenciones dirigidas a reducir la mortalidad y la morbilidad en personas que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH en el África subsahariana. No obstante, al grupo de formulación de las directrices le preocupaba la evidencia disponible en apoyo de las intervenciones específicas evaluadas en estos estudios. Aunque se reconoce que las infecciones bacterianas graves son una causa común y a menudo ignorada de morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, el grupo de formulación de las directrices no consideró que exista actualmente suficiente evidencia para recomendar la inclusión de otro antibiótico de amplio espectro (500 mg de azitromicina una vez al día durante 5 días) en el conjunto de medicamentos profilácticos ni consideró que los beneficios poco claros de este componente específico del conjunto de medicamentos del estudio REALITY (la reducción de la mortalidad no pudo atribuirse claramente a una disminución de las infecciones bacterianas) compensaran la preocupación respecto a la posibilidad de desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. No obstante, el grupo de formulación de las directrices reconoció la importancia de evaluar más el papel de los antibióticos en la prevención de la mortalidad debida a infecciones bacterianas graves en personas que se presentan con una infección avanzada por el VIH.

El uso sistemático de la profilaxis primaria con fluconazol para la criptococosis en los adultos, adolescentes y niños con infección avanzada por el VIH no se ha incluido para su administración sistemática como parte del conjunto de medicamentos profilácticos. Los problemas de este enfoque son su costo, la aparición de resistencia al fluconazol y la necesidad de evitar su uso debido a problemas de toxicidad para el feto en las mujeres en edad fértil que quizá no estén adoptando medidas anticonceptivas suficientes. No obstante, en los entornos donde no se dispone de pruebas para la detección del antígeno criptocócico o donde la obtención de los resultados puede retrasarse, la profilaxis con fluconazol puede ofrecer beneficios programáticos después de descartar el

embarazo, con una reducción demostrada de la mortalidad y de la incidencia de criptococosis (47). En las directrices actualizadas de la OMS para la atención de la criptococosis que se publicarán más adelante en el 2017 se examinará con más detalle esta recomendación.

El grupo de formulación de las directrices recomendó que se ofreciera a todas las personas con una infección avanzada por el VIH un conjunto de intervenciones de detección y profilaxis de infecciones oportunistas, tratamiento presintomático con fluconazol para las personas que presentan el antígeno criptocócico y no tienen signos de meningitis, así como intervenciones intensificadas para apoyar la adhesión al tratamiento, además de ofrecer el inicio rápido del TAR según la nueva recomendación descrita en el capítulo 3. Este conjunto constará de intervenciones fundamentales de diagnóstico, detección, profilaxis y adhesión definidas en las recomendaciones desarrolladas como parte de las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 (29). Se reconoce que el apoyo intensificado a la adhesión al tratamiento es beneficioso para las personas con infección avanzada por el VIH; ese apoyo puede proporcionarse en el momento del diagnóstico y del inicio del TAR y en el curso de los episodios agudos, tanto durante la hospitalización como en el período inmediatamente posterior al alta (46). La OMS ya recomienda encarecidamente intervenciones de apoyo de la adhesión al tratamiento para las personas que reciben TAR (29). Es probable que las personas con infección avanzada por el VIH deban tomar un gran número de comprimidos y cápsulas durante el tratamiento de una infección oportunista aguda y durante la profilaxis de mantenimiento continua, pero también pueden afrontar importantes problemas físicos para acudir a las citas clínicas; para estas personas, las infecciones oportunistas que afectan al sistema nervioso central y la encefalopatía por el VIH pueden suponer una barrera adicional para comprender y recordar los mensajes para la adhesión al tratamiento. Así pues, se debe considerar un enfoque adaptado para proporcionar apoyo al tratamiento, que incluya una opción para el seguimiento en el domicilio o en la comunidad. También se debería implementar la búsqueda temprana de las personas que no acuden a alguna visita. Se recomienda el uso de combinaciones en dosis fijas como la única forma de mejorar la adhesión al tratamiento. La presentación de la combinación de cotrimoxazol, piridoxina e isoniazida en un comprimido en dosis fijas, como se utilizó en el estudio REALITY, se ha añadido recientemente a la lista de medicamentos esenciales de la OMS.

Componentes del conjunto de intervenciones para la atención de las personas con infección avanzada por el VIH

En el cuadro 1 se resume el conjunto de intervenciones de las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 que debería ofrecerse a todas las personas que se presentan con una infección avanzada por el VIH. En el anexo 1 se detallan las recomendaciones.

Cuadro 1. Componentes del conjunto de intervenciones para la atención de las personas con infección avanzada por el VIH

	Intervención	Cifra de linfocitos CD4	Adultos	Adolescentes	Niños
Diagnóstico	Prueba Xpert® MTB/RIF en esputo como la primera prueba para el diagnóstico de la tuberculosis en las personas sintomáticas.	Cualquiera	Si	Si	Si
	Prueba de LAM-FL para el diagnóstico de la tuberculosis en pacientes con síntomas y signos de tuberculosis	≤100 células/mm ³ O a cualquier valor de CD4 si el paciente está gravemente enfermo	Si	Si	Si ^a
	Detección sistemática del antígeno criptocócico	≤100 células/mm ³	Si	Si	No
Profilaxis y tratamiento presintomático	Profilaxis con cotrimoxazol ^b	≤350 células/mm ³ o estadio clínico 3 o 4. Cualquier cifra de linfocitos CD4 en entornos con prevalencia alta de malaria o de infecciones bacterianas graves	Si	Si	Si ^a Véanse los criterios en el anexo 1
	Tratamiento preventivo para la tuberculosis ^b	Cualquiera	Si	Si	Si ^c
	Tratamiento presintomático con fluconazol para los pacientes con antígeno criptocócico positivo que no presentan signos de meningitis	<100 células/mm ³	Si	Si	No procede (no se recomienda el tamizaje)
Inicio del TAR	Inicio rápido del TAR (según se recomienda en el capítulo 3)	Cualquiera	Si	Si	Si
	Posponer el inicio si los síntomas clínicos indican una tuberculosis o una meningitis criptocócica (véase el capítulo 3)	Cualquiera	Si	Si	Si
Apoyo adaptado de la adhesión al tratamiento	Asesoramiento adaptado para garantizar la adhesión óptima al conjunto de medidas de atención para la infección avanzada, incluidas las visitas	<200 células/mm ³	Si	Si	Si

a Los datos disponibles obtenidos en niños son limitados.

b Se dispone de una presentación como un comprimido en dosis fijas de cotrimoxazol, isoniazida y piridoxina.

c En los menores de 12 meses, solo deben recibir tratamiento preventivo contra la tuberculosis aquellos que tengan antecedentes de contacto con casos de tuberculosis si la evaluación no evidencia una tuberculosis activa.

El papel del tratamiento presintomático en la atención de la tuberculosis, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, las infecciones bacterianas y la criptococosis debe considerarse en los entornos donde el acceso a las pruebas diagnósticas sea limitado y las personas acudan en busca de atención con signos y síntomas característicos (especialmente cuando se asocian a signos clínicos indicativos de una enfermedad grave²). Para reflejar esto, el algoritmo de la OMS para la atención de las personas con infección por el VIH en las que se sospecha una tuberculosis y que están gravemente enfermas incorpora el tratamiento presintomático de la tuberculosis, las infecciones bacterianas y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en el flujo de atención (48).

El cotrimoxazol, el tratamiento preventivo de la tuberculosis y el tratamiento presintomático con fluconazol en las personas con antigenemia criptocócica deben iniciarse tan pronto como cumplan los criterios para aplicar la intervención. Se puede comenzar la administración de todos los medicamentos a la vez. En las personas con infección avanzada por el VIH que puedan comenzar el TAR el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH (véase en el capítulo 3 la recomendación sobre el inicio del TAR), se pueden iniciar también las profilaxis al mismo tiempo (45). Se debería retrasar el inicio del TAR cuando los síntomas clínicos indiquen una tuberculosis o una meningitis criptocócica, con el fin de evitar un empeoramiento paradójico de la infección existente, que puede ser potencialmente mortal (véase el capítulo 3) (49); sin embargo, la detección del antígeno criptocócico no es una condición previa para comenzar el TAR.

Comparación de los beneficios y los perjuicios

Proporcionar un conjunto de intervenciones esenciales centrará la atención en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en las personas con infección avanzada por el VIH. Sin embargo, también se debe prestar atención a otras causas importantes de enfermedades graves que no están cubiertas por este conjunto de intervenciones, sobre todo en regiones donde determinadas enfermedades e infecciones concomitantes son prevalentes. La elevada cantidad de comprimidos y cápsulas, así como los efectos secundarios, pueden influir en la adhesión al tratamiento; sin embargo, en el marco de los estudios, se proporcionó el cotrimoxazol, la isoniazida y la piridoxina como una combinación de dosis fijas, y la mayoría de los participantes consideraron que el paquete mejorado de medicación profiláctica era fácil o incluso muy fácil de tomar (45).

Costo y costoeficacia

El conjunto de pruebas de tamizaje y diagnóstico y de medicaciones profilácticas y presintomáticas exige una inversión inicial en los entornos donde actualmente no están disponibles. Sin embargo, es probable que estos costos se compensen por el ahorro que supone reducir los costos asociados al tratamiento de infecciones incidentes, a las hospitalizaciones y a las muertes. Los dos estudios aleatorizados evaluados para estas directrices incluían un análisis formal de los costos. En el estudio REMSTART, los costos principales se asociaron a los medicamentos ARV (50%), las visitas clínicas (19%) y la hospitalización (19%). El costo incremental de la intervención para el servicio de salud fue de US\$ 59 en los 3 primeros meses y de US\$ 67 durante el período de 1 año, lo que equivale a una elevación del costo de 25% durante 1 año de seguimiento. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el conjunto de intervenciones representaba un enfoque asequible para mejorar la atención en relación con el VIH en entornos con recursos limitados (50). En el estudio REALITY, se evaluó la costoeficacia y se determinó que era de US\$ 201 por año de vida ajustado en función de la calidad y de US\$ 162 por año de vida ganado; estos valores probablemente se encuentran dentro de los márgenes de costoeficacia para la mayoría de los entornos de recursos limitados (45).

² Un adulto gravemente enfermo es aquel que presenta cualquiera de los siguientes signos de peligro: frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto; frecuencia cardíaca ≥ 120 latidos por minuto; o incapacidad de andar sin ayuda. También pueden considerarse otros signos clínicos, como una temperatura corporal ≥ 39 °C, según la epidemiología local y la valoración clínica. Un niño gravemente enfermo es aquel que presenta cualquiera de los siguientes signos de peligro: letargo o pérdida de conocimiento; convulsiones; incapacidad de beber o mamar; y vómitos a repetición. Según la valoración clínica, también pueden considerarse otros signos clínicos, como una temperatura corporal ≥ 39 °C, y la taquicardia o la taquipnea definidas según la edad.

Equidad y aceptabilidad

Las personas con infección avanzada por el VIH siguen constituyendo una proporción considerable de las personas que comienzan el TAR (15). Recientemente se ha centrado la atención en adaptar los modelos de prestación de servicios para proporcionar servicios centrados en las personas a aquellas que se encuentran estables con el TAR (51), prestando menos atención al conjunto específico de medidas que necesitan quienes presentan una infección avanzada por el VIH. La prestación de un conjunto de intervenciones a las personas con infección avanzada por el VIH centra la atención en este grupo vulnerable.

Se prevé que el establecimiento de visitas clínicas menos frecuentes en el caso de las personas que se encuentran estables con el TAR permita dirigir los recursos clínicos de manera más equitativa hacia quienes tienen la mayor necesidad de atención clínica.

Una consulta comunitaria realizada para estas directrices encontró apoyo para la prestación de un conjunto de intervenciones para reducir la mortalidad y la morbilidad en personas con infección avanzada por el VIH. Las personas con infección por el VIH también consideraron aceptable el mayor apoyo a la adhesión. Sin embargo, la capacidad de proporcionar visitas domiciliarias puede depender de los recursos y, en lugares donde esto puede aumentar la estigmatización, se deben proponer otras opciones sobre dónde recibir dicho apoyo.

En lo que respecta a la equidad de género, se prevé que el conjunto de intervenciones tenga su mayor impacto en los hombres, que es más probable que se presenten con infección avanzada por el VIH y que tienen mayor mortalidad asociada a la infección por el VIH y menor esperanza de vida en comparación con las mujeres.

Viabilidad

Tanto los trabajadores de salud como los directores de programas percibieron la prestación de un conjunto de intervenciones para la infección avanzada por el VIH como viable. Entre los retos que se plantean en cuanto a la viabilidad se encuentran el costo adicional de dicho conjunto de intervenciones y la capacitación de los trabajadores de salud necesaria para implementarlo. La capacidad de emplear suficientes recursos humanos para proporcionar el apoyo intensificado a la adhesión, tal como ha se ha demostrado en el estudio REMSTART (46), también puede plantear un reto cuando los recursos son limitados.

El costo y los retos programáticos para realizar el recuento inicial de la cifra de linfocitos CD4, así como los costos elevados asociados a la medicación adicional, también pueden comprometer la viabilidad de la prestación de este conjunto de intervenciones en entornos de recursos limitados.

Consideraciones relativas a la implementación

La prestación de un conjunto de intervenciones a las personas con infección avanzada por el VIH requerirá la adaptación de los modelos actuales de prestación de servicios en entornos con recursos limitados. El algoritmo que se presenta en la siguiente página resume los pasos que deben considerarse al atender a una persona con infección avanzada por el VIH.

Además de la determinación de la cifra de linfocitos CD4 o la estadificación clínica de la OMS, se deben llevar a cabo las siguientes evaluaciones:

- ¿Presenta la persona signos de estar gravemente enferma? ¿Se debe ingresar a la persona en un centro de hospitalización?
- ¿Está recibiendo la persona un esquema de TAR que no está siendo eficaz (o ha interrumpido el TAR)?
- ¿Tiene la persona signos o síntomas de tuberculosis (presencia de tos, fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos u otros signos indicativos de una tuberculosis extrapulmonar, como adenopatías)? ¿Está recibiendo tratamiento contra la tuberculosis?

- Realizar la anamnesis y una exploración en busca de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con infección avanzada por el VIH, como la meningitis criptocócica, las infecciones bacterianas graves, la toxoplasmosis cerebral, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, otras micosis y la enfermedad por citomegalovirus.
- Pruebas diagnósticas: carga viral si se sospecha fracaso del TAR, Xpert® MTB/RIF en esputo, LAM-FL en orina en caso de síntomas de tuberculosis y si la cifra de linfocitos CD4 es ≤ 100 células/mm³ o si la persona está gravemente enferma (cualquiera que sea la cifra de linfocitos CD4), punción lumbar en caso de síntomas o signos de meningitis y en caso de antigenemia criptocócica positiva, cuando sea viable; y radiografía y cultivo de sangre si la capacidad del sistema de salud lo permite.
- Pruebas de tamizaje (determinación del antígeno criptocócico si la cifra de linfocitos CD4 es ≤ 100 células/mm³). Para acelerar y aumentar el uso de la detección del antígeno criptocócico, se debe considerar su realización en forma automática en el laboratorio cuando se detecta una cifra de linfocitos CD4 ≤ 100 células/mm³. La determinación de la cifra de linfocitos CD4 en el punto de atención debería asociarse a la detección del antígeno criptocócico en el punto de atención si la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 100 células/mm³.
- Tratamiento en caso de diagnóstico confirmado.
- Si no es viable la derivación a un centro que realice pruebas diagnósticas, debe considerarse el tratamiento presuntivo de la tuberculosis, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la meningitis criptocócica y las infecciones bacterianas graves si la persona está gravemente enferma.

Cabe destacar que, si el acceso a las pruebas complementarias es limitado o se tarda un tiempo considerable en recibir los resultados, se debe iniciar el tratamiento presuntivo y no debe retrasarse el inicio del TAR.

Es importante desarrollar estrategias adecuadas para aumentar los conocimientos básicos para ayudar a las personas a detectar los signos y síntomas de la infección avanzada por el VIH, y para apoyar su adhesión al tratamiento. También se debe considerar el empoderamiento de las organizaciones de la sociedad civil en el marco de cualquier modelo de prestación de servicios diferenciados para las personas con infección avanzada por el VIH.

Se debe prestar especial atención a las personas con infección avanzada por el VIH que pierden una visita clínica después de iniciar el tratamiento de una infección oportunista o durante los primeros meses después de comenzar o reanudar el TAR, dado que su riesgo de mortalidad es elevado. Los programas deben garantizar la capacidad para localizarlas activamente. Lo ideal es que tales personas den su consentimiento y sean vinculadas a un trabajador de salud comunitario que pueda visitarlas en su domicilio.

¿Dónde puede ofrecerse el conjunto de intervenciones para la atención de la infección avanzada por el VIH?

El conjunto de intervenciones para las personas con infección avanzada por el VIH debe ofrecerse tanto en los hospitales como en consultorios de atención primaria descentralizados, según el estado clínico de cada persona con infección por el VIH (con posibilidad de asistencia ambulatoria o necesidad de ingreso hospitalario), las aptitudes clínicas de los trabajadores de salud y el acceso a medios de diagnóstico. No obstante, para aumentar el acceso a este conjunto de intervenciones, se debe promover la mejora del acceso en centros periféricos mediante unidades móviles de extensión comunitaria o la descentralización. Esto puede facilitarse proporcionando pruebas diagnósticas en el punto de atención en el nivel periférico, cuando sea posible (cifra de linfocitos CD4, detección del antígeno criptocócico, LAM-FL y Xpert® MTB/RIF), o a través de sistemas de transporte de muestras.

En donde los servicios de atención estén descentralizados, se deben determinar criterios de derivación claros para lograr que las personas que necesitan exploraciones complementarias o atención especializada reciban puntualmente estos servicios. De igual modo, se deben aplicar mecanismos de derivación y una comunicación óptima tras el alta hacia los consultorios periféricos, para lograr que sea adecuado el seguimiento (como la continuación del tratamiento con fluconazol, el tratamiento contra la tuberculosis o la programación del cambio al TAR de segunda línea en las personas que reciben un esquema de TAR que no esté siendo eficaz). Cuando no sea posible derivar al paciente debido al costo o a la distancia, se debe solicitar orientación a un médico con experiencia y, cuando esté indicado, iniciar el tratamiento presuntivo en el centro periférico. La derivación y la evaluación no deben comportar retrasos injustificados del inicio del TAR y de las profilaxis.



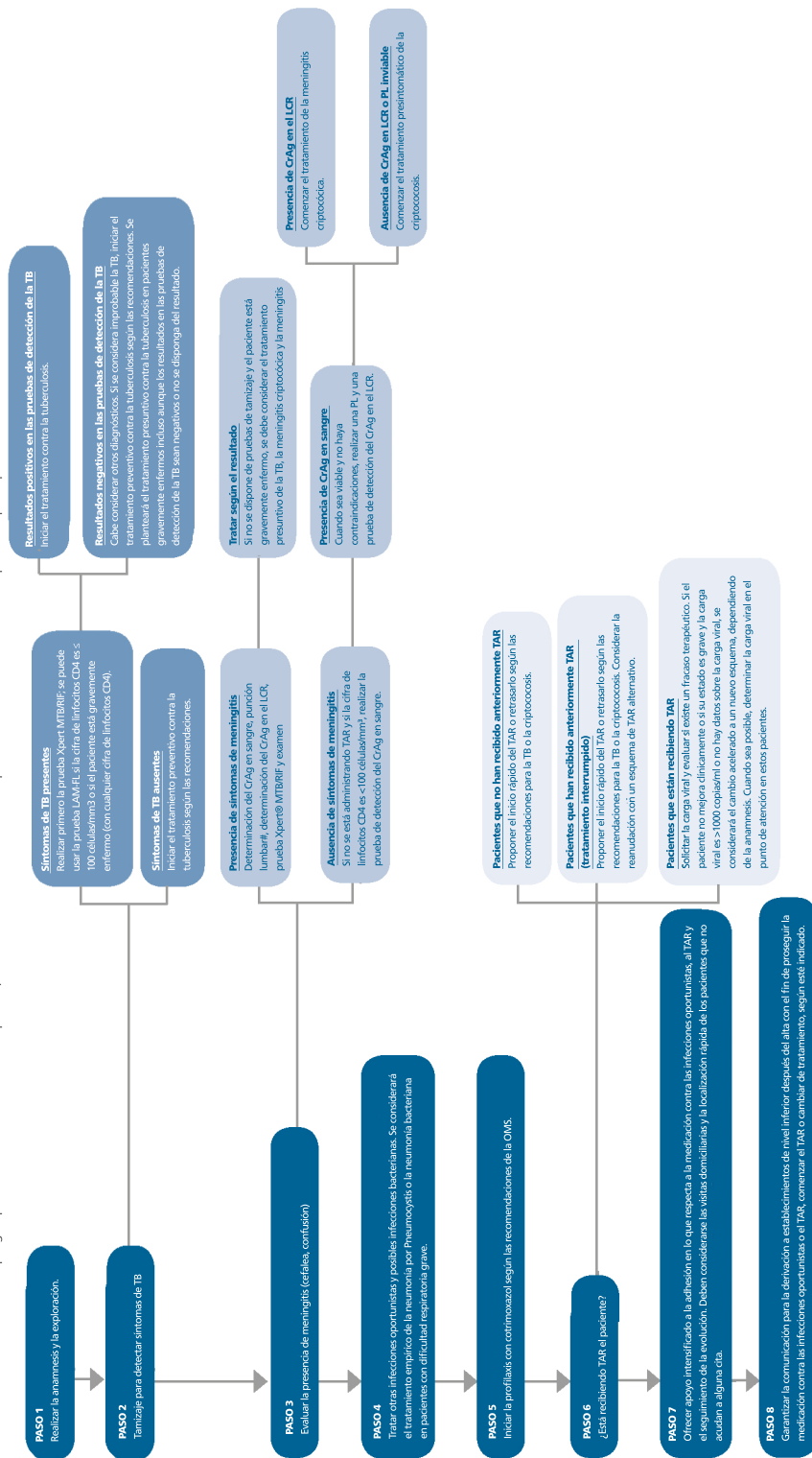
Algoritmo para la prestación de un conjunto de intervenciones para la atención de las personas con infección avanzada por el VIH

- Cualquier persona con signos de enfermedad grave debe ser derivada a un centro de nivel superior para su diagnóstico y tratamiento.
- Un adulto gravemente enfermo es aquel que presenta cualquiera de los siguientes signos de peligro: frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto; frecuencia cardiaca ≥ 120 latidos por minuto; o incapacidad de andar sin ayuda.
- También pueden considerarse otros signos clínicos, como una temperatura corporal $\geq 39^\circ\text{C}$, junto con otros signos, como la cefalea, en función de la epidemiología local y la valoración clínica. Un niño gravemente enfermo es aquel que presenta cualquiera de los siguientes signos de peligro: letargo o pérdida de conocimiento; convulsiones; incapacidad de beber o mamar; vómitos a repetición. Según la valoración clínica, también pueden considerarse otros signos clínicos, como una temperatura $\geq 39^\circ\text{C}$ y la taquicardia o la taquipnea definidas según la edad.
- Es necesario contar con criterios de derivación claros. Si la persona no está gravemente enferma, la decisión respecto a qué intervenciones pueden descentralizarse será programática.
- En las personas hospitalizadas, la mayor mortalidad se registra en las 48 horas posteriores al ingreso. Los pasos 1-4 deben completarse cuanto antes, en que el paciente acuda en busca de atención. Basándose en la evaluación clínica, comenzar el tratamiento de la tuberculosis y las infecciones oportunistas en cuanto sea posible en las personas gravemente enfermas. La disponibilidad de medios de diagnóstico en el punto de atención (cifra de linfocitos CD4, antígeno criptocócico, LAM-FL, carga viral) apoyará el diagnóstico rápido, incluso en establecimientos descentralizados.

TAR: tratamiento antirretroviral; LCR: líquido cefalorraquídeo; PL: punción lumbar; TB: tuberculosis; CRAg en sangre: suero, plasma o sangre.

Se hará una punción lumbar a todos los pacientes con cefalea o confusión si presentan el CRAg positivo.

En los entornos donde se disponga rápidamente de los resultados de las pruebas, sería más costoeficaz realizar antes la prueba de detección de la infección criptocócica que las pruebas de detección de la infección tuberculosa.



¿Quién puede ofrecer el conjunto de intervenciones para la atención de la infección avanzada por el VIH?

Se puede considerar el reparto de tareas tanto para realizar el diagnóstico en el punto de atención en el marco del conjunto de intervenciones como para la atención clínica. Una declaración de prácticas correctas de las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 establece que personal que no sea de laboratorio y esté debidamente capacitado y supervisado, incluso si se trata de personal no profesional, puede obtener sangre mediante punción digital para realizar pruebas y obtener muestras (29). Esto puede permitir que los trabajadores de salud no profesionales realicen la determinación de la cifra de linfocitos CD4, la detección del antígeno criptocócico y la prueba LAM-FL en orina en el lugar de atención en establecimientos periféricos (52). El reparto de tareas al personal de enfermería y otros trabajadores de salud de nivel intermedio para la atención clínica de las personas con infección avanzada por el VIH debe fundamentarse también en la capacitación y la tutoría. Los procedimientos iniciales de tamizaje, el tratamiento de la tuberculosis y de algunas infecciones oportunistas, así como la profilaxis pueden llevarse a cabo en el marco de un programa dirigido por personal de enfermería adecuadamente respaldado. Sin embargo, se debe contar con criterios claros de derivación y vías de atención para garantizar la investigación adecuada y la atención clínica de nivel superior cuando sea necesario. Cuando la derivación no sea viable, los trabajadores de salud de un nivel inferior considerarán la posibilidad de iniciar el tratamiento presuntivo basándose en el cuadro clínico inicial y, a ser posible, después de consultar con un médico con experiencia.

Intensidad del seguimiento de las personas con infección avanzada por el VIH

Las personas con infección avanzada por el VIH necesitan un seguimiento más estrecho durante el período inicial del TAR, con el fin de vigilar la respuesta al TAR y detectar signos y síntomas de un posible síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. Durante el estudio REMSTART, se realizaron visitas semanales domiciliarias durante el primer mes de TAR (46). Incluso con el estrecho seguimiento inicial realizado en el estudio REALITY, muchas personas fallecieron en su domicilio, y la mayoría de las defunciones se produjeron muy poco después de comenzar el TAR. Las personas a las que se dio el alta tras haber sido hospitalizadas por presentar una infección avanzada por el VIH también pueden precisar un seguimiento más intensivo. La viabilidad de la frecuencia de las visitas es específica del contexto y también puede depender de la capacidad de cada persona para trasladarse al establecimiento clínico. También se debe localizar rápidamente a las personas que no acuden a las citas, ya sea por teléfono o mediante visitas domiciliarias. Cuando no se pueda establecer contacto en persona, se considerará la opción del contacto a distancia mediante consulta telefónica, prestación de servicios de atención de salud mediante dispositivos móviles de comunicación, servicios de mensajes de texto u otras intervenciones mediante dispositivos móviles, o visitas a través de un trabajador de salud comunitario o de algún cuidador domiciliario, siempre que la persona lo autorice.

En lo que respecta a los pacientes hospitalizados, los programas deben proporcionar medidas para mejorar la vinculación y el seguimiento después del alta, como visitas a consultorios de atención primaria en régimen ambulatorio y visitas domiciliarias por parte de trabajadores de salud comunitarios con el fin de reducir los riesgos de pérdida del seguimiento y de mortalidad después del alta.

Aspectos relativos a grupos específicos de la población que deben considerarse

Se debe proporcionar el conjunto de intervenciones a todos los pacientes que acudan en busca de atención y que presenten una infección avanzada por el VIH, a no ser que esté específicamente contraindicado (cuadro 1 y anexo 1). En el siguiente apartado se detallan otras cuestiones relativas a algunos grupos específicos de la población que deben considerarse.

Niños

La misma definición de infección avanzada por el VIH que se utiliza para los adultos se aplica a los niños mayores de 5 años. Basándose en datos que muestran que más de 80% de los menores de 5 años que comienzan el TAR se encuentran en un estadio clínico 3 o 4 según la clasificación de la OMS o tienen una inmunodepresión grave, el grupo de formulación de las directrices consideró que todos los menores de 5 años reúnen las condiciones para recibir el conjunto de medidas para la atención de la infección avanzada por el VIH (12). Las principales causas de mortalidad y morbilidad en los niños con infección avanzada por el VIH siguen siendo la tuberculosis, las infecciones bacterianas graves y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; sin embargo, a diferencia de los adultos, la criptococosis es relativamente rara. En una encuesta en laboratorios realizada en Sudáfrica, se calculó que la incidencia de criptococosis era de 47 por 100 000 niños con infección por el VIH (34) y en dos cohortes de niños de un estudio, no se notificó ningún caso de criptococosis en menores de 5 años (53).

Los datos sobre el uso de un conjunto de intervenciones en mayores de 5 años son limitados, y no se cuenta con datos de menores de 5 años. En el estudio REALITY, 4% (72/1805) de los participantes tenían 5-17 años y recibieron el mismo conjunto de intervenciones profilácticas que los adultos. Ningún niño tenía una criptococosis, un niño tenía una candidiasis al entrar en el estudio, y no se detectó ningún caso durante el estudio. Se notificó una muerte por una probable neumonía bacteriana (45).

Tomando como base recomendaciones previas incluidas en las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 (29), en el cuadro 1 se describe el conjunto de intervenciones de tamizaje y profilaxis en los niños y los adolescentes, y en el anexo 1 se presentan recomendaciones detalladas. La carga elevada por el número de comprimidos o de jarabe es especialmente preocupante en el caso de los niños y, si fuera posible, deberían usarse combinaciones de fármacos en dosis fijas, como la nueva combinación de cotrimoxazol, isoniazida y piridoxina. Una cuestión de especial interés es también si el actual conjunto de intervenciones se adapta suficientemente a los patógenos que son causa de mortalidad en los niños, especialmente para abordar las altas tasas de bacteriemia en los menores de 3 meses (54). Además, es necesario llevar adelante investigaciones para determinar los componentes del conjunto de intervenciones para los niños pequeños y la forma óptima de administración y distribución en este grupo etario.

Por último, se deben proporcionar todas las intervenciones sistemáticas que recomienda la OMS para los niños en general, como el tratamiento antiparasitario, la profilaxis antimalárica, la administración de suplementos de hierro y vitamina A y el seguimiento del crecimiento.

Adolescentes

A los adolescentes generalmente les resulta difícil cumplir el tratamiento prescrito, por lo que el asesoramiento reforzado para mejorar la adhesión puede ser especialmente valioso.

Mujeres durante el embarazo y la lactancia

En las mujeres durante el embarazo y la lactancia, las directrices de la OMS sobre la atención prenatal brindan recomendaciones sobre el apoyo nutricional, la prevención de enfermedades, el manejo de los síntomas fisiológicos que son comunes del embarazo y el apoyo a la alimentación del lactante en las mujeres que no pueden amamantar (55).

Enfermedades concomitantes y coinfecciones específicas de cada región

Se deben considerar las diferencias regionales en lo que respecta a las enfermedades concomitantes y coinfecciones que pueden precisar alternativas profilácticas, diagnósticas y terapéuticas no incluidas en el conjunto de intervenciones (véase la sección 2.3).

2.6 Cuestiones que deben considerarse en lo que respecta a las personas con infección avanzada por el VIH que reinician la atención tras un período de interrupción del tratamiento o después del fracaso terapéutico

A las personas que tras interrumpir el tratamiento regresan en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH se les debe proponer una evaluación clínica integral. La evidencia que respalda el conjunto de intervenciones para la atención de la infección avanzada por el VIH procede de estudios en personas que no habían recibido TAR previamente. No obstante, se debe proporcionar este conjunto de intervenciones a las personas con infección avanzada por el VIH que regresan en busca de atención después de un período de interrupción del TAR o después del fracaso del TAR, ya que es probable que también se beneficien del mismo conjunto de intervenciones que las personas con infección avanzada por el VIH que no han recibido anteriormente TAR.

Las personas que interrumpen el tratamiento con un esquema que contenga un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) corren el riesgo de desarrollar farmacoresistencia y pueden necesitar una vigilancia virológica más intensiva, y se debe considerar la reanudación del TAR usando un esquema de tratamiento que no contenga un INNTI, con el propósito de restablecer la supresión viral, según las directrices del 2017 de la OMS sobre la respuesta de salud pública a la farmacoresistencia del VIH previa al tratamiento (56).

En lo que respecta a las personas que acuden en busca de atención con diagnósticos compatibles con un fracaso terapéutico,³ la OMS ya recomienda determinar la carga viral. En entornos donde se pueda hacer el seguimiento de la carga viral, ya no se recomienda determinar la cifra de linfocitos CD4 para el seguimiento del TAR en las personas que se encuentran estables bajo tratamiento (29); sin embargo, se debe solicitar específicamente la determinación de la cifra de linfocitos CD4 en las personas con una carga viral superior a 1000 copias/ml y en todas aquellas cuyo cuadro clínico inicial indique una infección avanzada por el VIH, con independencia de si anteriormente han estado expuestas al TAR o no. También se debe proporcionar este conjunto de intervenciones a las personas que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH como resultado de un fracaso terapéutico. En caso de que estén gravemente enfermas, se debería considerar el cambio por un nuevo esquema de tratamiento de forma acelerada, reduciendo para ello el tiempo transcurrido entre la primera y la segunda determinación de la carga viral (1-3 meses) y prestando mayor atención a lograr que los resultados de los análisis se obtengan rápidamente y se tomen con celeridad las medidas pertinentes según los resultados. Cuando no se pueda determinar la carga viral, la decisión

³ Evento clínico nuevo o recidivante indicativo de una inmunodeficiencia grave. Adultos: Afecciones del estadio clínico 4 según la clasificación de la OMS; niños: estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS (excluida la tuberculosis) tras 6 meses de tratamiento efectivo

del cambio de tratamiento debería tomarse considerando el cuadro clínico inicial del paciente. Es necesario llevar a cabo más investigaciones para evaluar el conjunto óptimo de intervenciones para las personas que acuden en busca de atención presentando un fracaso terapéutico (por ejemplo, antes de pasar al TAR de segunda línea). La OMS tiene planificado revisar el algoritmo de la carga viral en las personas que reciben TAR, momento en el que también considerará el seguimiento de las personas con infección avanzada por el VIH.

2.7 Vacunación de las personas con infección avanzada por el VIH

La vacunación de las personas con infección por el VIH no parece acelerar la progresión de la infección por el VIH y se recomienda como parte importante del conjunto de intervenciones para la atención de la infección por el VIH. Sin embargo, las personas con inmunodepresión grave pueden tener mayor riesgo de complicaciones asociadas a algunas vacunas atenuadas, mientras que la respuesta a otras vacunas inactivadas puede ser menos eficaz debido a su grado de inmunodepresión. En consecuencia, quizá sean necesarias dosis adicionales o la revacunación después de la reconstitución inmunitaria durante el TAR.

Diecinueve de los 26 documentos de posición de la OMS sobre vacunaciones (57) proporcionan orientaciones generales o específicas para las personas con infección por el VIH. Los lactantes expuestos al VIH y los niños y adolescentes con infección por el VIH deben seguir el calendario de vacunación sistemática conforme a las recomendaciones locales, con las siguientes modificaciones.

Vacunación antituberculosa (BCG)

Los niños con infección por el VIH o cuyo estado respecto al VIH se desconozca y que presenten síntomas compatibles con una infección por el VIH no deben recibir la vacuna antituberculosa. La OMS está revisando actualmente esta política, por lo que podría modificarse.

Virus del papiloma humano

Se debe utilizar una pauta de 3 dosis (0, 1 a 2 y 6 meses) si se inicia la vacunación contra el virus del papiloma humano después de los 15 años y en los menores de 15 años con inmunodepresión o infección por el VIH (independientemente de si reciben TAR). No es necesaria la detección sistemática de la infección por el virus del papiloma humano o de la infección por el VIH antes de la vacunación contra el virus del papiloma humano.

Sarampión

Se debe vacunar sistemáticamente a los niños y adultos con infección por el VIH asintomáticos y potencialmente vulnerables, y se considerará la posibilidad de vacunar a las personas con infección sintomática por el VIH si no presentan una inmunodepresión grave según las definiciones de la OMS (cifra de linfocitos CD4 <50 células/mm³).

En zonas con incidencia elevada tanto de la infección por el VIH como del sarampión, la primera dosis de la vacuna que contenga el virus del sarampión puede adelantarse a los 6 meses de edad, seguida por 2 dosis adicionales, según el calendario nacional de vacunación, hasta los 2 años.

Se debería administrar una dosis adicional de una vacuna que contenga el virus del sarampión cuando se haya logrado la reconstitución inmunitaria (por ejemplo, cuando el porcentaje de linfocitos CD4 alcance el 20-25%). Cuando no se pueda hacer el seguimiento

de la cifra de linfocitos CD4, los niños deberían recibir una dosis adicional de una vacuna que contenga el virus del sarampión 6-12 meses después de comenzar el TAR. La evidencia actual es insuficiente para recomendar una dosis adicional para los niños que inician el TAR antes de recibir la primera dosis de una vacuna que contenga el virus del sarampión (58).

Vacunación antimeningocócica

Se debe proponer la vacunación antimeningocócica a las personas con inmunodeficiencia, incluidos los pacientes con infección avanzada por el VIH.

Vacuna antineumocócica

Los lactantes y los neonatos prematuros con infección por el VIH que hayan recibido las tres dosis principales de la vacuna antes de cumplir los 12 meses de edad pueden recibir una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. Las pautas de vacunación interrumpidas deben reanudarse sin repetir la dosis anterior. La evidencia que apoya el uso de las vacunas antineumocócicas en adultos (y su posible uso durante el embarazo para proteger a los recién nacidos) no se considera actualmente suficiente para respaldar recomendaciones de políticas. Dado el bajo nivel de la evidencia del beneficio, no se recomienda vacunar sistemáticamente a los adultos con infección por el VIH con la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente en entornos con recursos limitados.

Vacuna antipoliomielítica

La vacuna antipoliomielítica inactivada o la vacuna antipoliomielítica oral bivalente pueden administrarse sin riesgo a los lactantes asintomáticos con infección por el VIH. La detección de la infección por el VIH no es un requisito previo para la vacunación. La vacuna antipoliomielítica oral bivalente está contraindicada en las personas con inmunodepresión grave y en otras afecciones subyacentes, como inmunodeficiencias primarias, trastornos del timo, infección sintomática por el VIH o cifra baja de linfocitos CD4. Estos grupos poblacionales pueden recibir sin riesgo la vacuna antipoliomielítica inactivada.

Rotavirus

Las principales contraindicaciones para la vacunación contra el rotavirus son el antecedente de una reacción alérgica grave posterior a la primera dosis y la inmunodeficiencia grave.

Fiebre amarilla

La vacuna contra la fiebre amarilla puede proponerse a las personas con infección por el VIH asintomáticas cuya cifra de linfocitos CD4 sea ≥ 200 células/mm³; en consecuencia, está contraindicada en las personas con infección avanzada por el VIH hasta que no alcancen una cifra de linfocitos CD4 ≥ 200 células/mm³. Aunque los datos sobre la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna contra la fiebre amarilla cuando se utiliza en niños con infección por el VIH son limitados, dicha vacuna puede administrarse a todos los niños que se encuentren bien desde el punto de vista clínico. La detección de la infección por el VIH no es un requisito previo para la vacunación.

2.8 Brechas en materia de investigación

Entre las prioridades en materia de investigación relacionadas con el diagnóstico se encuentra la necesidad de una herramienta simplificada para realizar el recuento de linfocitos CD4 para garantizar la identificación de las personas que presentan una

enfermedad inmunitaria avanzada. Se están llevando a cabo investigaciones, incluido el uso de un ensayo de flujo lateral semicuantitativo para determinar la cifra de linfocitos CD4, que requerirán investigaciones operativas para evaluar su viabilidad sobre el terreno. También es necesario ampliar las investigaciones para desarrollar pruebas simplificadas para el diagnóstico en el punto de atención de la tuberculosis, infecciones bacterianas graves, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la toxoplasmosis, la enfermedad por citomegalovirus y otras infecciones oportunistas específicas de determinadas regiones geográficas, como la histoplasmosis y la talaromicosis. El tamizaje mejorado de la tuberculosis con la prueba Xpert® MTB/RIF independientemente de los síntomas se aplicó a los dos grupos del estudio REMSTART (46), por lo que no se puede evaluar su impacto. Se necesitan estudios adicionales sobre estas estrategias para mejorar el tamizaje de la tuberculosis.

Otras prioridades en materia de investigación incluyen la definición del conjunto óptimo de intervenciones profilácticas para las personas que todavía no han comenzado el TAR, la profilaxis adicional de las infecciones bacterianas graves, el beneficio de la profilaxis primaria con fluconazol en las personas en las que no es viable la detección del antígeno criptocócico, la estrategia óptima de tratamiento presintomático para las personas con presencia de antígeno criptocócico positivo en el tamizaje y los enfoques para el tratamiento antibiótico en el marco de una estrategia de salud pública y, en concreto, el efecto independiente de un ciclo corto de azitromicina en la mortalidad. Han surgido algunas inquietudes acerca del impacto del cambio hacia un TAR de primera línea que contenga dolutegravir sobre la incidencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en personas con infección avanzada por el VIH (59) y, aunque no hubo evidencia de un riesgo elevado de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en el estudio REALITY —en el que un grupo de personas con infección avanzada por el VIH comenzaron a tomar un fármaco del mismo grupo farmacológico, el raltegravir (60)—, quizá esté justificado hacer una evaluación adicional cuando se aumente la escala de uso del dolutegravir en entornos de recursos limitados. El grupo de formulación de las directrices también destacó que la evaluación programática de la intensidad del seguimiento necesaria y las estrategias de apoyo a la adhesión para las personas con infección avanzada por el VIH son áreas importantes para futuras investigaciones en el área de implementación.

Hasta la fecha, la evidencia obtenida de estudios solo ha examinado los beneficios de un conjunto de intervenciones en las personas sin exposición previa a los ARV y que acuden para iniciar el TAR. Es necesario realizar investigaciones sobre el enfoque óptimo de atención de las personas que regresan con una infección avanzada por el VIH después de haber interrumpido el tratamiento. También serían valiosos los datos que confirmen la eficacia y los eventos adversos de los conjuntos de intervenciones en entornos habituales de atención. Además, dado que en estos estudios no se ha investigado el beneficio de un conjunto de intervenciones para los lactantes y los menores de 5 años, es necesario investigar más acerca de los componentes específicos y de la forma óptima de prestación. Por último, deberían definirse conjuntos de intervenciones específicos para cada región y evaluar su eficacia.

3. RECOMENDACIONES PARA EL INICIO RÁPIDO DEL TAR

3.1 Antecedentes

Recientemente se ha centrado la atención en la celeridad con la que debe iniciarse el TAR una vez confirmado el diagnóstico de infección por el VIH. En los primeros años de la respuesta al VIH, los recursos limitados y la preocupación acerca de la adhesión baja al tratamiento dieron lugar a un enfoque cauteloso en el que las personas con infección por el VIH recibían múltiples sesiones de asesoramiento que podían prolongarse durante varias semanas o varios meses antes de comenzar el TAR (61). Durante este período previo a la administración del TAR, se observó que la mortalidad y la pérdida durante el seguimiento eran importantes, sobre todo en las personas con infección avanzada por el VIH (62, 63). Esto motivó que las investigaciones se centraran en evaluar si los enfoques para apoyar el inicio rápido del TAR—incluido el inicio del TAR el mismo día en que se diagnostica la infección por el VIH o se determina que se cumplen las condiciones para el tratamiento—podrían reducir la pérdida de contacto durante la atención antes de que comience el TAR y mejoren los resultados clínicos.

Los resultados de varios estudios aleatorizados recientes han indicado que el inicio rápido del TAR, incluido el inicio el mismo día del diagnóstico, puede mejorar los resultados de los programas, especialmente al reducir la pérdida de contacto durante la atención en el período anterior al inicio del TAR (64, 65). Sin embargo, alguna evidencia procedente de entornos programáticos indica que el inicio rápido del TAR podría dar lugar a una mayor pérdida durante el seguimiento tras comenzar el TAR debido al insuficiente tiempo para aceptar y revelar el estado respecto a la infección por el VIH y para prepararse para un tratamiento de por vida (66). Este enfoque más rápido para el inicio del TAR es particularmente importante en las personas con infección avanzada por el VIH, teniendo en cuenta los beneficios clínicos específicos (reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad) y los posibles efectos adversos (riesgo elevado de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria).

3.2 Recomendaciones relativas al inicio rápido del TAR

Recomendaciones

Se debe ofrecer el inicio rápido del TAR a todas las personas con infección por el VIH tras confirmar el diagnóstico y realizar la evaluación clínica.

(Recomendación fuerte: evidencia de calidad alta en el caso de los adultos y adolescentes; evidencia de calidad baja en el caso de los niños)

a El inicio rápido del TAR se define como el comienzo del tratamiento dentro de los 7 días desde el diagnóstico de la infección por el VIH; en lo que respecta a la evaluación y al inicio del tratamiento, se debe dar prioridad a las personas con infección avanzada por el VIH.

Se debe ofrecer iniciar el tratamiento en el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH a aquellas personas que se encuentran en condiciones de comenzar.

(Recomendación fuerte: evidencia de calidad alta en los adultos y adolescentes; evidencia de calidad baja en los niños)

Declaración de prácticas correctas

El inicio del TAR debe obedecer los principios generales de prestación de atención centrada en las personas. La atención centrada en las personas debe poner su foco de atención y organizarse en torno a las necesidades, las preferencias y las expectativas en materia de salud de las personas y las comunidades, defendiendo la dignidad individual y el respeto, sobre todo en el caso de los grupos poblacionales vulnerables, y debe promover la participación de las personas y las familias, y el apoyo a las mismas, para que desempeñen un papel activo en su propia atención mediante la toma de decisiones fundamentada.

La introducción de la recomendación de “tratar a todos” (TAR para todas las personas con infección por el VIH independientemente de la cifra de linfocitos CD4) apoya el inicio rápido del TAR, incluido el ofrecimiento de iniciar el tratamiento el mismo día del diagnóstico cuando no existan contraindicaciones clínicas.

A las personas sin contraindicaciones para el inicio rápido del TAR se les debe dar información completa sobre sus beneficios y se les propondrá comenzar rápidamente el TAR, incluida la opción de empezar el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH. El inicio rápido del TAR es especialmente importante en las personas con cifras muy bajas de linfocitos CD4, en las que el riesgo de fallecimiento es alto. No se debe forzar a las personas a comenzar el tratamiento de inmediato, y se les apoyará para que tomen una decisión fundamentada respecto a cuándo empezar el TAR.

3.3 Aspectos clínicos que deben considerarse al aplicar el inicio rápido del TAR o el inicio el mismo día del diagnóstico

A las personas que acuden por primera vez o que regresan en busca de atención se les debe hacer una anamnesis y exploración clínica para evaluar si presentan alguna infección oportunista importante (por ejemplo, signos y síntomas de tuberculosis y signos y síntomas indicativos de meningitis) antes de proponerles el inicio rápido del TAR. Aunque determinar la cifra de linfocitos CD4 ya no sea un requisito para comenzar el TAR, debería hacerse este recuento para determinar si el paciente tiene una infección avanzada por el VIH.

Las personas sin signos ni síntomas de tuberculosis o de otras infecciones oportunistas y cuyos resultados en la prueba de detección del antígeno criptocócico sean negativos pueden comenzar el TAR el mismo día en combinación con el conjunto de intervenciones profilácticas descrito en el capítulo 2. En cuanto a las personas con una cifra de linfocitos CD4 <100 células/mm³ en entornos donde no se pueda contar con el resultado de la prueba de detección del antígeno criptocócico el mismo día, se puede considerar el inicio de la profilaxis con fluconazol y suspenderlo posteriormente si se recibe un resultado negativo en la prueba de detección del antígeno criptocócico.

Deben considerarse las recomendaciones previas de la OMS sobre el momento de iniciar el TAR si el paciente presenta también una tuberculosis o una criptococosis. Son las siguientes:

Momento en que se debe iniciar el TAR en las personas con tuberculosis

- El tamizaje sistemático de los síntomas de tuberculosis en las personas con infección por el VIH, utilizando un algoritmo que incluye la fiebre, la tos de cualquier duración, la pérdida de peso y los sudores nocturnos, ayudará a reconocer a las personas en las que se debe acelerar el diagnóstico de la tuberculosis (si tienen síntomas) o que deben recibir tratamiento preventivo contra la tuberculosis (si no tienen síntomas). Cuando sea viable, la tuberculosis presunta debe confirmarse mediante pruebas de laboratorio (Xpert® MTB/RIF como primera prueba y LAM-FL en orina). El TAR debe retrasarse brevemente mientras se realizan las pruebas complementarias para el diagnóstico de la tuberculosis en las personas que tengan síntomas de tuberculosis.
- El tratamiento contra la tuberculosis debe comenzarse primero, seguido por el TAR cuanto antes, en las 8 primeras semanas de tratamiento (*recomendación fuerte, evidencia de calidad alta*).
- Los pacientes⁴ con tuberculosis e infección por el VIH que tengan una inmunodepresión grave (por ejemplo, cifra de linfocitos CD4 <50 células/mm³) deben comenzar a recibir el TAR en el plazo de 2 semanas desde el inicio del tratamiento contra la tuberculosis.
- Es preciso actuar con cautela en el caso de las personas con infección por el VIH que presentan meningitis tuberculosa, dado que el inicio inmediato del TAR se asocia a eventos adversos más graves que si se comienza el TAR 2 meses después de iniciar el tratamiento contra la tuberculosis.
- Cualquier niño con tuberculosis activa debe comenzar el TAR cuanto antes y en un plazo de 8 semanas después de iniciar el tratamiento de la tuberculosis (salvo en caso de meningitis⁵ tuberculosa), independientemente de la cifra de linfocitos CD4 y del estadio clínico (*recomendación fuerte, evidencia de calidad baja*).

Momento en que se debe iniciar el TAR en las personas con meningitis criptocócica

El inicio inmediato del TAR en las personas con infección por el VIH que presentan meningitis criptocócica está contraindicado dado el riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (*recomendación condicional, evidencia de calidad baja*).⁶

- El inicio del TAR se retrasará hasta que existan pruebas de una respuesta clínica sostenida al tratamiento antifúngico y tras 4 semanas de tratamiento de inducción y consolidación con esquemas que contengan anfotericina B en combinación con flucitosina o fluconazol o después de 4-6 semanas de tratamiento con un esquema de inducción y consolidación con fluconazol en una dosis alta (*recomendación condicional, evidencia de calidad baja*).
- En las personas con signos y síntomas de meningitis, se debe retrasar el TAR hasta obtener los resultados de la punción lumbar.
- No existen datos de investigación prospectivos para respaldar las decisiones acerca de cuándo iniciar el TAR en las personas asintomáticas con antigenemia criptocócica después de iniciar el tratamiento antifúngico preventivo. Las directrices de la Southern African HIV Clinicians' Society (67) recomiendan comenzar el TAR 2 semanas después de comenzar la administración de fluconazol, y se debe considerar el inicio inmediato del TAR si la punción lumbar descarta una meningitis criptocócica en personas con resultados positivos en la determinación del antígeno criptocócico en sangre.

4 Un paciente con tuberculosis se define como una persona con diagnóstico de enfermedad tuberculosa nueva o recidivante que comienza tratamiento y que se notifica al programa nacional de control de la tuberculosis.

5 Es preciso actuar con cautela en el caso de las personas con infección por el VIH que presentan meningitis tuberculosa, dado que el inicio inmediato del TAR se asocia significativamente a eventos adversos más graves que si se comienza el TAR 2 meses después de iniciar el tratamiento contra la tuberculosis.

6 Esta cuestión se revisará en la próxima actualización de las directrices de la OMS, a finales del 2017

Fundamentos y evidencia de apoyo

La adopción generalizada de la recomendación de administrar TAR a todas las personas con infección por el VIH independientemente del estadio clínico o del grado de inmunodepresión ha puesto de manifiesto la necesidad de reexaminar de qué manera se inicia el TAR. Hasta la fecha, la preparación habitual para el inicio del TAR incluye varias sesiones de asesoramiento previas al TAR que deben completarse antes de comenzar el tratamiento; este período de preparación puede durar semanas o meses, y aunque permite el tamizaje y el tratamiento de las infecciones oportunistas, también supone una carga adicional para las personas y los prestadores, con la consiguiente y pérdida evitable durante el seguimiento (68-70).

Para evaluar el impacto del inicio rápido del tratamiento, que incluya el ofrecimiento del inicio el mismo día del diagnóstico, se ha realizado una revisión sistemática de datos de 3 estudios aleatorizados comparativos (64, 65, 71), 11 estudios de observación (68, 72-81) y 5 estudios cualitativos (66, 82-85). Dos de los estudios controlados aleatorizados se llevaron a cabo en adultos, con exclusión de las embarazadas; en el único estudio aleatorizado por grupos, aproximadamente una cuarta parte de las mujeres estaban embarazadas (64). En dos estudios se llevaron a cabo intervenciones combinadas, que incluían la determinación de la cifra de linfocitos CD4 en el punto de atención y una intervención de asesoramiento actualizada en el grupo de la intervención (64, 65). En dos de los estudios se propuso iniciar el TAR el mismo día del diagnóstico de la infección por el VIH; en el otro se propuso comenzar el TAR el mismo día de la primera visita al consultorio en relación con la infección por el VIH después del diagnóstico de la infección. Los estudios de observación proporcionaron datos adicionales sobre las embarazadas (72, 73, 77-79) y las personas con infección aguda por el VIH (74-76).

En los estudios aleatorizados con inicio rápido del TAR, aumentó la probabilidad de comenzar el TAR en un plazo de 90 días desde que se cumplieron los requisitos para recibir el tratamiento (RR combinado: 1,3; IC de 95%: 1,23-1,39) y también durante un plazo de 12 meses desde que se cumplieron los requisitos para recibir el tratamiento (RR: 1,09; IC de 95%: 1,05-1,13). También mejoró la retención en el sistema de salud al cabo de 12 meses (RR: 1,12; IC de 95%: 0,99-1,28), la supresión viral a los 12 meses (RR: 1,18; IC de 95%: 1,08-1,29) y la mortalidad (RR: 0,47; IC de 95%: 0,24-0,93) fue positiva. En los estudios de observación, el hecho de proponer el inicio rápido del TAR se asoció a una mayor probabilidad de comenzar el TAR en un plazo de 3 meses (RR: 1,53; IC de 95%: 1,11-2,10). Sin embargo, en los estudios de observación no se encontró evidencia de que el ofrecimiento del inicio rápido del TAR se asociara a una mayor probabilidad de permanencia en el sistema de salud (RR: 0,97; IC de 95%: 0,79-1,18), y el riesgo de pérdida durante el seguimiento después de comenzar el TAR tendió a aumentar (RR combinado: 1,85; IC de 95%: 0,96-3,55).

Comparación de los beneficios y los perjuicios

La vinculación de las personas con infección por el VIH con los servicios de TAR constituye un desafío desde el punto de vista programático (62, 86). El ofrecimiento del inicio rápido del TAR, incluido el inicio el mismo día del diagnóstico, aumenta el número de personas que comienzan el TAR, reduce la mortalidad y puede disminuir aún más la transmisión maternoinfantil y la transmisión a las parejas seronegativas. Sin embargo, entre los posibles efectos adversos se encuentra la posibilidad de pasar por alto afecciones clínicas que requieren tratamiento antes de iniciar el TAR, el riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en personas con inmunodepresión grave y la posibilidad de que las personas se sientan obligadas a comenzar el tratamiento sin estar preparadas

desde el punto de vista psicológico. Cuando los trabajadores de salud se sienten presionados para alcanzar metas relativas al inicio del TAR, esto puede generar una presión indebida sobre las personas para comenzar el TAR cuanto antes. También se debe considerar en especial a las mujeres de algunos entornos que pueden no estar en condiciones de tomar independientemente la decisión de comenzar el tratamiento por vida.

Costo y costoeficacia

En 3 estudios examinados en la revisión sistemática se indicaron los costos y la costoeficacia del inicio rápido del TAR. En un estudio en embarazadas realizado en Sudáfrica, se observó que el inicio rápido del TAR era muy costoeficaz en comparación con los servicios convencionales: US\$ 1160 por año de vida ganado ajustado en función de la calidad (87). En un segundo estudio, también realizado en Sudáfrica, se encontró que el inicio del tratamiento el mismo día del diagnóstico era más eficaz y más caro, pero se observó que el aumento de los costos se debió predominantemente al uso de la tecnología actual para la determinación de la cifra de linfocitos CD4 en el punto de atención (88). En un entorno de prevalencia baja en China, el costo unitario de una persona adicional que recibió TAR conforme a un enfoque simplificado de realización de pruebas y tratamiento fue de US\$ 83,80, y bajó a US\$ 9,69 en el segundo año; y se consideró que se trataba de una intervención eficaz y sostenible en este entorno (81).

Equidad y aceptabilidad

El inicio rápido puede mejorar la equidad y la accesibilidad al TAR de personas con las que, de otro modo, se habría perdido el contacto durante las sesiones de preparación para el TAR (65). No obstante, en entornos con acceso limitado al TAR, la determinación de las prioridades en cuanto al inicio del tratamiento se debería seguir basando en el triaje clínico, asegurándose de que las personas con infección por el VIH más avanzada acceden a los servicios de atención. Los principios orientadores destacados en una consulta liderada por la comunidad sobre el inicio rápido establecen que se proporcione información precisa y que la decisión de comenzar el TAR sea un proceso de colaboración entre el trabajador de atención de salud y la persona con infección por el VIH (89).

Entre las barreras y las preocupaciones relativas a la aceptabilidad del inicio del TAR el mismo día del diagnóstico que refirieron personas con infección por el VIH se encontraban el insuficiente tiempo para que las embarazadas procesen la información (82); el escaso tiempo para revelar el estado respecto a la infección por el VIH, que podría dar lugar a la estigmatización y a conflictos, incluida la violencia doméstica (66); la necesidad de las embarazadas de pedir a sus parejas autorización antes de comenzar el TAR (83), así como la incertidumbre acerca del resultado en la prueba de detección del VIH y la necesidad de realizar pruebas confirmatorias (83). La evaluación de estos factores debe vigilarse cuidadosamente a medida que se expande la implementación de la política de "tratar a todos".

También debe considerarse la aceptabilidad del inicio rápido del TAR en grupos poblacionales específicos. Hasta la fecha, la evidencia a favor del inicio rápido del TAR procede únicamente de adultos. Puede que sea necesario brindar apoyo adicional para preparar a los niños y a sus cuidadores para el inicio del TAR, sobre todo cuando se recetan jarabes. En la decisión de comenzar el TAR se debe incluir a los adolescentes y los adultos jóvenes, ya que la exclusión de este proceso puede provocar problemas de adhesión al tratamiento. Se debe proponer el inicio rápido del tratamiento a grupos de población clave, aunque antes de comenzar el tratamiento puede haber cuestiones médicas y psicosociales adicionales, así como cuestiones relativas al apoyo a la adhesión. En lo que respecta a

las personas que consumen drogas inyectables, se debe dar prioridad a los programas de provisión de agujas y jeringas y al tratamiento de sustitución con opioides; no obstante, el tratamiento de sustitución con opioides no debe ser un requisito previo para iniciar o mantener el TAR en las personas que utilizan opioides. También se debe proponer el inicio rápido del tratamiento a las personas que regresan en busca de atención. Es necesario evaluarlas sin prejuicios, comentando las razones por las que se apartaron del sistema de salud y suspendieron el TAR, y se les dará la oportunidad de reanudar el TAR rápidamente, incluso el mismo día si está indicado.

Viabilidad

Los trabajadores de salud y los directores de programas señalaron que el inicio rápido del TAR o el comienzo el mismo día del diagnóstico es viable en todos los grupos poblacionales, pese a que existen algunos retos específicos en grupos clave. La adhesión al tratamiento y las limitaciones de tiempo en el consultorio para realizar todos los procedimientos necesarios, incluida la repetición de las pruebas de detección del VIH antes de iniciar el TAR, fueron las principales cuestiones en relación con la viabilidad. En un estudio se señalaron obstáculos similares, como la necesidad de la confirmación clínica de la tuberculosis, el hecho de tener una enfermedad del estadio clínico 3 o 4 según la clasificación de la OMS que requiera tratamiento, el insuficiente tiempo para completar todos los pasos el mismo día y las preferencias individuales (65).

El acceso a las pruebas complementarias iniciales puede afectar a la viabilidad del inicio del TAR el mismo día del diagnóstico. El mismo día se debería evaluar la cifra inicial de linfocitos CD4 y proporcionar un conjunto de intervenciones para las personas con infección avanzada por el VIH. Sin embargo, la incapacidad de realizar tales pruebas o la posibilidad de que se retrasen los resultados no debe demorar el inicio del TAR, excepto cuando esté clínicamente indicado (sospecha clínica de tuberculosis o meningitis criptocócica, en cuyo caso se debe retrasar el TAR para investigar primero y tomar decisiones sobre el tratamiento de estas afecciones). Se iniciarán al mismo tiempo el tratamiento preventivo contra la tuberculosis, la profilaxis con cotrimoxazol y, cuando esté indicado, el tratamiento presintomático con fluconazol, junto con el TAR.

Consideraciones relativas a la aplicación

La OMS recomienda confirmar el diagnóstico de infección por el VIH con una segunda muestra y, cuando las circunstancias lo permitan, que esta prueba confirmatoria la realice otro operador, usando la misma estrategia y el mismo algoritmo de análisis. Este enfoque se debe mantener en entornos donde se esté aplicando el inicio rápido del TAR para reducir al mínimo el riesgo de diagnóstico erróneo.

Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 (29) hacen recomendaciones sobre dónde y quién puede iniciar el TAR, lo que incluye la descentralización del inicio del TAR hacia centros de salud periféricos y el reparto de tareas con prestadores de atención de salud capacitados que no sean médicos, incluidas las parteras y enfermeras. Para llevar a cabo el inicio rápido del TAR, incluido el comienzo el mismo día del diagnóstico, es preciso seguir promoviendo el reparto de tareas, garantizando la capacitación adecuada y calendarios de asesoramiento revisados. El inicio del TAR en las personas con infección avanzada por el VIH puede ser viable en establecimientos descentralizados y se facilitará mediante el acceso a medios diagnósticos en el punto de atención. Los proveedores de atención de salud no médicos que tengan la capacitación adecuada pueden iniciar rápidamente el TAR, pero deben tener criterios de derivación claros para garantizar el acceso de las personas a las pruebas complementarias apropiadas y a la atención especializada.

Más que proporcionar educación respecto a la infección por el VIH y el TAR en varias sesiones antes de iniciar el TAR, se debe adaptar el momento en que se brinda asesoramiento. Cuando el TAR se comience el mismo día del diagnóstico, se dará prioridad a la manera de elaborar un plan inmediato de adhesión al tratamiento y cómo reconocer los efectos secundarios del TAR. Existe evidencia de que conseguir una buena adhesión en el período inicial después de comenzar el TAR es importante para el éxito del tratamiento a largo plazo (90). En sesiones posteriores de asesoramiento, durante los primeros meses de TAR, se deben tratar otras cuestiones, como los conocimientos básicos sobre el tratamiento, incluida la necesidad de que la adhesión al tratamiento sea óptima de por vida, la manera de hacer el seguimiento del TAR y las opciones para la futura diferenciación de la atención. En lo que respecta a las personas que no estén preparadas para comenzar el tratamiento el mismo día del diagnóstico, el contenido de la preparación para recibir el TAR debe proporcionarse en los 7 días siguientes, teniendo en cuenta la capacidad de la persona de desplazarse hasta el consultorio. También se puede realizar a nivel de la comunidad cuando se cuente con trabajadores de salud comunitarios o pacientes con experiencia que hayan sido capacitados para brindar asesoramiento sobre la preparación para el TAR (68). La flexibilidad en cuanto a la manera en que se llevan a cabo tales sesiones requiere adaptarlas a las personas que necesitan más tiempo de preparación para comenzar el TAR. Se deberían elaborar listas de verificación para ayudar a los profesionales clínicos a valorar si la persona está preparada desde el punto de vista clínico y psicológico, y se debería evaluar también el impacto en la carga de trabajo.

La disponibilidad en el punto de atención de medios diagnósticos para determinar la cifra de linfocitos CD4, de pruebas para el diagnóstico de la tuberculosis y de pruebas de flujo lateral para la determinación del antígeno criptocócico (en sangre completa, plasma o suero) también puede respaldar la aplicación programática del conjunto de medidas para la atención de las personas con infección avanzada por el VIH, permitiendo que tengan acceso a la profilaxis o al tratamiento presintomático adecuado cuando esté indicado y evaluar rápidamente la presencia de la tuberculosis antes de comenzar el TAR.

Por último, los procesos de inicio del tratamiento deben adaptarse para tener en cuenta el creciente número de personas que volverán a acceder al sistema de salud tras un período de interrupción del tratamiento. Por ejemplo, para superar la estigmatización que puede asociarse al retorno al sistema de salud, se han fundado en Sudáfrica consultorios de bienvenida para animar a las personas que han interrumpido el TAR a que retornen en busca de atención y prestarles apoyo para que prosigan el tratamiento.

3.4 Aspectos que deben considerarse en lo que respecta a los niños con infección por el VIH que están hospitalizados o gravemente enfermos

Dos estudios recientes han indicado que el inicio muy rápido del TAR puede no ser apropiado para los niños que están enfermos. En el primer estudio, realizado en Sudáfrica, se aleatorizó a niños pequeños (mediana de la edad de 23 meses) con desnutrición grave aguda, asignándolos a recibir TAR en un plazo de 14 días desde el ingreso o bien al retraso del inicio del TAR hasta la recuperación desde el punto de vista nutricional. Los resultados indicaban que el retraso del inicio del TAR mejoró la recuperación inmunitaria, la supresión viral y las determinaciones antropométricas, aunque no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en lo que respecta a la mortalidad (91). Estos resultados contrastan con los obtenidos en un estudio no aleatorizado y retrospectivo realizado

en Malawi, en el que se observó que iniciar el TAR en un plazo de 21 días antes de la inclusión en un programa de alimentación terapéutica ambulatoria se asociaba a mejores resultados en los niños con infección por el VIH que presentaban desnutrición no complicada (92). En el segundo estudio, que se llevó a cabo en Kenia, se aleatorizó a niños con infección por el VIH (mediana de la edad de 23 meses), asignándolos al inicio del TAR en un plazo de 48 horas o bien en un plazo de 7-14 días. Aunque los grupos de tratamiento no difirieron en lo que respecta a la mortalidad, los autores llegaron a la conclusión de que el inicio rápido del tratamiento (ya sea de inmediato o en un plazo de 14 días) es seguro y de que iniciar de inmediato el TAR es esencial para reducir la elevada mortalidad general observada (21% de los niños fallecieron en un período de seguimiento de 6 meses) (93). En general, aunque el inicio del TAR sigue siendo una prioridad, sobre todo en los menores de 5 años y los niños sintomáticos, la primera prioridad debería ser prestar la atención oportuna y apropiada de las afecciones clínicas que precisan un manejo agudo.

3.5 Brechas en materia de investigación

Es necesario hacer más investigaciones en materia de aplicación para evaluar las adaptaciones del sistema que son necesarias para el inicio rápido del TAR o el inicio el mismo día del diagnóstico en entornos programáticos. Esto debe incluir el análisis de la manera en que se evalúa la disposición clínica, incluido el conjunto de intervenciones de diagnóstico, profilaxis y tamizaje de la infección avanzada por el VIH, y la manera en que se evalúa la predisposición psicosocial en el contexto de entornos operativos sobrecargados, así como enfoques para apoyar la adhesión al tratamiento. Será preciso investigar más acerca de cuestiones importantes relacionadas con situaciones en las que el TAR se inicia antes de obtener los resultados analíticos (linfocitos CD4, CrAg) y las medidas que es necesario adoptar cuando se reciben estos resultados. La evidencia sobre los efectos del inicio rápido del tratamiento en los resultados a largo plazo en entornos programáticos es limitada, y no existe evidencia sobre adolescentes y niños que precisen intervenciones de asesoramiento específicas para abordar la cuestión de la revelación del diagnóstico del VIH y para garantizar la correcta administración y dosificación del TAR por parte de los cuidadores. Por último, también deberían hacerse más investigaciones sobre los enfoques para apoyar el inicio rápido del tratamiento en grupos de población clave y en las personas que reanudan el TAR.

4. PLANES DE ACTUALIZACIÓN, DISEMINACIÓN Y EVALUACIÓN

Estas directrices se lanzarán como un producto en línea para su difusión, y contarán con el respaldo de una publicación revisada por pares de las revisiones sistemáticas y la evidencia en las que se basaron estas recomendaciones. El Departamento de VIH de la OMS trabajará junto a las oficinas regionales y de los países para garantizar que se llevará a cabo la comunicación y adaptación de estas recomendaciones por parte de los países. Entre las próximas revisiones importantes de las directrices relacionadas con estas recomendaciones se encuentran la actualización de las directrices para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la criptococosis y la revisión del algoritmo de seguimiento de las personas que reciben TAR.

Estas directrices se incorporarán en la siguiente actualización completa de las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV. Está previsto que las directrices unificadas sobre el uso de los ARV se revisen y actualicen cada 2-3 años. La actualización técnica de cada sección se revisa a medida que la base de evidencia y las necesidades de los usuarios cambian.

En el 2018 se llevará a cabo un proceso de evaluación para valorar la adopción de las recomendaciones en las directrices nacionales.

REFERENCIAS

1. Global AIDS update 2016. Ginebra: ONUSIDA; 2016 (<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>; última consulta: 19 de mayo del 2017).
2. Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance to meet the challenges. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8:12-8.
3. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>; última consulta: 19 de mayo del 2017).
4. Tymejczyk O, Brazier E, Yiannoutsos C, Wools-Kaloustian K, Althoff K, Crabtree-Ramirez et al. The impact of HIV treatment guideline expansion on the timeliness of ART initiation following enrollment in HIV care. 21st International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases, Lisboa (Portugal), 30 de marzo al 1 de abril del 2017. Resumen 30.
5. leDEA and ART Cohort Collaborations ARTC et al. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:e8-16.
6. Waldrop G, Doherty M, Vitoria M, Ford N. Stable patients and patients with advanced disease: consensus definitions to support sustained scale up of antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2016;21:1124-30.
7. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360:119-29.
8. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001;286:2568-77.
9. Walker AS, Prendergast AJ, Mugenyi P, Munderi P, Hakim J, Kekitiinwa A et al. Mortality in the year following antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults and children in Uganda and Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1707-18.
10. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/ μ L) with HIV infection. *HIV Med*. 2004;5:93-8.
11. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*. 2006;368:505-10.
12. Davies MA, Phiri S, Wood R, Wellington M, Cox V, Bolton-Moore C et al. Temporal trends in the characteristics of children at antiretroviral therapy initiation in southern Africa: the leDEA-SA Collaboration. *PLoS ONE*. 2013;8:e81037.

13. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis*. 2008;197:398-404.
14. Carmona S, Bor J, Nattey C, Maughan-Brown B, Maskew M, Fox MP et al. Persistent high burden of advanced HIV disease in South Africa: data from a longitudinal nationwide laboratory cohort. 9th IAS Conference on HIV Science, París (Francia), 23-26 de julio del 2017.
15. Anderegg N, Kirk O on behalf of IeDEA-Global Adults and COHERE. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries. 21st International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases, Lisboa (Portugal), 30 de mayo al 1 de abril del 2017. Resumen 12.
16. Tanuma J, Lee KH, Haneuse S, Matsumoto S, Nguyen DT et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections and mortality during antiretroviral therapy in a cohort of adult HIV-infected individuals in Hanoi, 2007-2014. *PLoS ONE*. 2016;11:e0150781.
17. Kranzer K, Ford N. Unstructured treatment interruption of antiretroviral therapy in clinical practice: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2011;16:1297-313.
18. McMahon JH, Spelman T, Ford N, Greig J, Mesic A, Ssonko C et al. Risk factors for unstructured treatment interruptions and association with survival in low to middle income countries. *AIDS Res Ther*. 2016;13:25.
19. Meintjes G, Kerkhoff AD, Burton R, Schutz C, Boulle A, Van Wyk G et al. HIV-related medical admissions to a South African district hospital remain frequent despite effective antiretroviral therapy scale-up. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e2269.
20. Colaboración IeDEA/COHERE - OMS. Global trends in CD4 cell count at start of antiretroviral treatment: collaborative study of treatment programs, on behalf of the International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) collaboration and the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE). Berna: Universidad de Berna; 2017.
21. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015;2:e438-44.
22. Low A, Gavrilidis G, Larke N, B-Lajoie MR, Drouin O, Stover J et al. Incidence of opportunistic infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected adults in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1595-603.
23. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS*. 1993;7:1569-79.
24. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, et al. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015;29:1987-2002.
25. Informe mundial sobre la tuberculosis 2016. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/en; última consulta: 19 de mayo del 2017).

26. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20714.
27. Wiseman CA, Schaaf HS, Cotton MF, Gie RP, Jennings T, Whitelaw A et al. Bacteriologically confirmed tuberculosis in HIV-infected infants: disease spectrum and survival. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:770-5.
28. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM, Donald P et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:285-95.
29. 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, segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>; última consulta: 19 de mayo del 2017).
30. Gaskell KM, Feasey NA, Heyderman RS. Management of severe non-TB bacterial infection in HIV-infected adults. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:183-95.
31. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:13-24.
32. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* [Publicación electrónica antes de su publicación en papel].
33. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 2009;23:525-30.
34. Meiring ST, Quan VC, Cohen C, Dawood H, Karstaedt AS, McCarthy KM et al. A comparison of cases of paediatric-onset and adult-onset cryptococcosis detected through population-based surveillance, 2005-2007. *AIDS.* 2012;26:2307-14.
35. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* [Publicación electrónica antes de su publicación en papel].
36. Rabaud C, May T, Amiel C, Katlama C, Leport C, Ambroise-Thomas P et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French national survey. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:306-14.
37. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med.* 2017;18:115-24.
38. Ford N, Shubber Z, Saranchuk P, Pathai S, Durier N, O'Brien DP et al. Burden of HIV-related cytomegalovirus retinitis in resource-limited settings: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1351-61.
39. Manicklal S, van Niekerk AM, Kroon SM, Hutto C, Novak Z, Pati SK et al. Birth prevalence of congenital cytomegalovirus among infants of HIV-infected women on prenatal antiretroviral prophylaxis in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1467-72.

40. Lewden C, Sobesky M, Cabie A, Cabié A, Couppié P, Boulard F et al. [Causes of death among HIV infected adults in French Guyana and the French West Indies in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART)]. *Med Mal Infect.* 2004;34:286-92.
41. Le T, Wolbers M, Chi NH, Quang VM, Chinh NT, Lan NP et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Clin Infect Dis.* 2011;52:945-52.
42. Hu Y, Zhang J, Li X, Yang Y, Zhang Y, Ma J et al. *Penicillium marneffei* infection: an emerging disease in mainland China. *Mycopathologia.* 2013;175:57-67.
43. Le T, Kinh NV, Tung NLN et al. A randomised controlled trial of induction therapy of *Talaromyces marneffei* infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington, Estados Unidos), 13-16 de febrero del 2017. Resúmen 83.
44. Ford N, Meintjes G, Vitoria M, Greene G, Chiller T. The evolving role of CD4 cell counts in HIV care. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12:123-8.
45. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Siika A, Mallewa J, Agutu C et al. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. *N Engl J Med.* 2017; 377; 233-45.
46. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2173-82.
47. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, Namusoke D, Whitworth J, Coutinho A et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:933-41.
48. Algorithm for managing people living with HIV and suspected of having TB (seriously ill). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://www.who.int/tb/areas-of-work/tb-hiv/algorithms_for_diagnosis_and_management_of_hiv-associated_tb.pdf?ua=1; última consulta: 19 de mayo del 2017).
49. Bahr N, Boulware DR, Marais S, Scriven J, Wilkinson RJ, Meintjes G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:583-93.
50. Kimaro GD, Mfinanga S, Simms V, Kivuyo S, Bottomley C, Hawkins N et al. The costs of providing antiretroviral therapy services to HIV-infected individuals presenting with advanced HIV disease at public health centres in Dar es Salaam, Tanzania: findings from a randomised trial evaluating different health care strategies. *PLoS ONE.* 2017;12:e0171917.
51. Bemelmans M, Baert S, Goemaere E, Wilkinson L, Vandendyck M, van Cutsem G et al. Community-supported models of care for people on HIV treatment in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health.* 2014;19:968-77.
52. Luzinda K, Buard V, Damiani I, Sedlimaier Ouattara S, Kuleile M, Mots'oane T et al. Cryptococcal antigen screening by lay cadres using a rapid test at the point of care: a feasibility study in rural Lesotho. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Vancouver (Canadá), 19-22 de julio del 2015. Resúmen TUPED778.

53. ARROW Trial team, Kekitiinwa A, Cook A, Nathoo K, Mugenyi P, Nahirya-Ntege P et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet*. 2013;381:1391-403.
54. Le Roux DM, Cotton MF, Le Roux SM, Whitelaw A, Lombard CJ, Zar HJ. Bacteremia in human immunodeficiency virus-infected children in Cape Town, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:904-6.
55. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2016 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en; última consulta: 19 de mayo del 2017).
56. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.
57. WHO vaccine position papers [sitio web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers; última consulta: 19 de mayo del 2017).
58. WHO position paper on measles vaccine. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92:205-20.
59. Dutertre M, Cuzin L, Demonchy E, Puglièse P, Joly V, Valantin MA et al. Initiation of antiretroviral therapy containing integrase inhibitors increases the risk of IRIS requiring hospitalization. *J Acquir Immune Defic Syndr*. [Publicación electrónica antes de su publicación en papel].
60. Kitso C, Siika A, Szubert A, Mallewa J, Bwakura-Dangarembizi M, Kabahenda S et al. 12-week raltegravir-intensified quadruple therapy versus triple first-line ART reduces viral load more rapidly but does not reduce mortality in severely immunosuppressed African HIV-infected adults and older children: the REALITY trial. 21st International AIDS Conference, Durban (Sudáfrica), 22-26 de julio del 2016. Resumen FRAB0102LB.
61. Fox RC, Goemaere E. They call it "patient selection" in Khayelitsha: the experience of Médecins Sans Frontières-South Africa in enrolling patients to receive antiretroviral treatment for HIV/AIDS. *Camb Q Healthc Ethics*. 2006;15:302-12.
62. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2011;8:e1001056.
63. Bastard M, O'Brien D, Casas E, Greig J, Telnov A, Ferreyra C et al. Risk factors for mortality and lost to follow-up before antiretroviral therapy: a multicentric retrospective cohort study of 41 Médecins Sans Frontières HIV programmes. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Vancouver (Canadá), 18-22 de julio del 2015. Resumen WEPEB368.
64. Amanyire G, Semitala FC, Namusobya J, Katuramu R, Kampiire L, Wallenta J et al. Effects of a multicomponent intervention to streamline initiation of antiretroviral therapy in Africa: a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet HIV*. 2016;3:e539-48.
65. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletle G et al. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: the RapIT Randomized Controlled Trial. *PLoS Med*. 2016;13:e1002015.

66. Helova A, Akama E, Bukusi EA, Musoke P, Nalwa WZ, Odeny TA et al. Health facility challenges to the provision of option B+ in western Kenya: a qualitative study. *Health Policy Plan.* 2017;32:283-91.
67. Southern African HIV Clinicians Society. Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV-infected persons: 2013 update. *S Afr J HIV Med.* 2013;14:2.
68. Wilkinson L, Duvivier H, Patten G, Solomon S, Mdani L, Patel S et al. Outcomes from the implementation of a counselling model supporting rapid antiretroviral treatment initiation in a primary healthcare clinic in Khayelitsha, South Africa. *S Afr J HIV Med.* 2015;16(1).
69. Siedner MJ, Lankowski A, Haberer JE, Kembabazi A, Emenyonu N, Tsai AC et al. Rethinking the "pre" in pre-therapy counseling: no benefit of additional visits prior to therapy on adherence or viremia in Ugandans initiating ARVs. *PLoS ONE.* 2012;7:e39894.
70. Myer L, Zulliger R, Pienaar D. Diversity of patient preparation activities before initiation of antiretroviral therapy in Cape Town, South Africa. *Trop Med Int Health.* 2012;17:972-7.
71. Koenig S, Dorvi N, Severe P, Riviere C, Faustin M, Perodin C et al. Same-day HIV testing and antiretroviral therapy initiation results in higher rates of treatment initiation and retention in care. 21st International AIDS Conference, Durban (Sudáfrica), 22-26 de julio del 2016. Resumen WEA0202.
72. Black S, Zulliger R, Myer L, Marcus R, Jeneker S, Taliep R et al. Safety, feasibility and efficacy of a rapid ART initiation in pregnancy pilot programme in Cape Town, South Africa. *S Afr Med J.* 2013;103:557-62.
73. Chan AK, Kanike E, Bedell R, Mayuni I, Manyera R, Mlotha W et al. Same day HIV diagnosis and antiretroviral therapy initiation affects retention in option B+ prevention of mother-to-child transmission services at antenatal care in Zomba District, Malawi. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20672.
74. De Souza MS, Phanuphak N, Pinyakorn S, Trichavaroj R, Pattanachaiwit S, Chomchey N et al. Impact of nucleic acid testing relative to antigen/antibody combination immunoassay on the detection of acute HIV infection. *AIDS.* 2015;29:793-800.
75. Girometti N, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Outcomes of acutely HIV-1-infected individuals following rapid antiretroviral therapy initiation. *Antivir Ther.* 2017;22:77-80.
76. Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, Morris SR, Mehta SR, Gianella S et al. Rapid HIV viral load suppression in those initiating antiretroviral therapy at first visit after HIV diagnosis. *Sci Rep.* 2016;6:32947.
77. Kerschberger B, Mazibuko S, Zabsonre I, Teck R, Kabore S, Etoor D et al. Outcomes of patients initiating ART under the WHO test & treat approach. 21st International AIDS Conference, Durban (Sudáfrica), 22-26 de julio del 2016. Resumen TUPEB060.
78. Langwenya N, Phillips T, Zerbe A, Petro G, Bekker L-G, McIntyre J et al. Immediate initiation of antiretroviral therapy in PMTCT programmes is not associated with non-adherence during pregnancy: a cohort study. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver (Canadá), 19-22 de julio del 2015. Resumen WEPED866.

79. Mitiku I, Arefayne M, Mesfin Y, Gizaw M. Factors associated with loss to follow-up among women in option B+ PMTCT programme in northeast Ethiopia: a retrospective cohort study. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20662.
80. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74:44-51.
81. Wu Z, Zhao Y, Ge X, Mao Y, Tang Z, Shi CX et al. Simplified HIV testing and treatment in China: analysis of mortality rates before and after a structural intervention. *PLoS Med.* 2015;12:e1001874.
82. Black S, Zulliger R, Marcus R, Mark D, Myer L, Bekker LG. Acceptability and challenges of rapid ART initiation among pregnant women in a pilot programme, Cape Town, South Africa. *AIDS Care.* 2014;26:736-41.
83. Katirayi L, Namadingo H, Phiri M, Bobrow EA, Ahimbisibwe A, Berhan AY et al. HIV-positive pregnant and postpartum women's perspectives about option B+ in Malawi: a qualitative study. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20919.
84. Maek-a-nantawat W, Phanuphak N, Teeratakulpisarn N, Pakam C, Kanteeranon T, Chaiya O et al. Attitudes toward, and interest in, the test-and-treat strategy for HIV prevention among Thai men who have sex with men. *AIDS Care.* 2014;26:1298-302.
85. Nakanwagi S, Matovu JK, Kintu BN, Kaharuza F, Wanyenze R. Facilitators and barriers to linkage to HIV care among female sex workers receiving HIV testing services at a community-based organization in periurban Uganda: a qualitative study. *J Sex Transm Dis.* 2016;2016:7673014.
86. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS.* 2012;26:2059-67.
87. Zulliger R, Black S, Holtgrave DR, Ciaranello AL, Bekker LG, Myer L. Cost-effectiveness of a package of interventions for expedited antiretroviral therapy initiation during pregnancy in Cape Town, South Africa. *AIDS Behav.* 2014;18:697-705.
88. Long L, Maskew M, Brennan A, Mongwenyana C, Nyoni C, Malete G et al. Cost-effectiveness of same-day treatment initiation in South Africa. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington, Estados Unidos), 13-16 de febrero del 2017. Resumen 1050.
89. International Treatment Preparedness Coalition. Should antiretroviral therapy be offered the same day as diagnosis? Gaborone 2017 (<http://itpcglobal.org/antiretroviral-therapy-offered-day-diagnosis>; última consulta: 19 de mayo del 2017).
90. Protopopescu C, Carrieri M, Raffi F, Hardel L, Sobel A, Perronne C et al. Persistent effect of early (M4) adherence to antiretroviral therapy on long-term prolonged virological response in HIV-infected patients: results from the 12-year follow-up of the ANRS C08 APROCO-COPILOTE cohort. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Vancouver (Canadá), 19-22 de julio del 2015. Resumen TUPEB291.
91. Kim MH, Cox C, Dave A, Draper HR, Kabue M, Schutze GE et al. Prompt initiation of ART With therapeutic food is associated with improved outcomes in HIV-infected Malawian children with malnutrition. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:173-6.

92. Njuguna N, Cranmer L, Otieno V, Okinya H, Benki-Nugent S, Stern J et al. Urgent versus post-stabilization ART in hospitalized children: a randomized trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston (Massachusetts, Estados Unidos), 22-25 de febrero del 2016. Resumen 38.



ANEXOS

Anexo 1. Resumen de las recomendaciones relativas al conjunto de intervenciones para la atención de las personas con infección avanzada por el VIH

Anexo 2. Métodos para la formulación de las directrices

Anexo 3. Declaraciones de intereses

ANEXO 1. RECOMENDACIONES RELATIVAS AL CONJUNTO DE INTERVENCIONES DIAGNÓSTICAS Y DE TAMIZAJE PARA LAS PERSONAS CON INFECCIÓN AVANZADA POR EL VIH

Intervención	Cifra de linfocitos CD4	Adultos	Adolescentes	Niños
Uso de la prueba Xpert® MTB/RIF para diagnosticar la tuberculosis	Cualquiera	Se debe usar la prueba Xpert® MTB/RIF como prueba diagnóstica inicial de la tuberculosis asociada a la infección por el VIH o la tuberculosis multirresistente, en lugar de la microscopía, el cultivo y el antibiograma convencionales. <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta</i>	Igual que en los adultos <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta</i>	Igual que en los adultos <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja</i>
	Cualquiera	Se debe usar la prueba Xpert® MTB/RIF en lugar de la microscopía y el cultivo convencionales como prueba diagnóstica inicial en muestras de LCR en los pacientes en los que se sospeche una meningitis tuberculosa. <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja</i>	Igual que en los adultos <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta</i>	Igual que en los adultos <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta</i>
	Cualquiera	Se puede usar la prueba Xpert® MTB/RIF como prueba sustitutiva de las utilizadas en la práctica habitual (como la microscopía, el cultivo o el examen histopatológico convencionales) para analizar muestras no respiratorias específicas (ganglios linfáticos, pus, otros tejidos) de personas en las que se sospeche una tuberculosis extrapulmonar. <i>Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja</i>	Si	No
Uso de la prueba LAM-FL para el diagnóstico de la tuberculosis	≤ 100 células/mm ³	La prueba LAM-FL puede usarse como ayuda para el diagnóstico de la tuberculosis activa en adultos con infección por el VIH hospitalizados que presentan signos y síntomas de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), con una cifra de linfocitos CD4 ≤ 100 células/mm ³ o personas con infección por el VIH gravemente enfermas (frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, temperatura >39 °C, frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto o incapacidad para caminar sin ayuda), independientemente de la cifra de linfocitos CD4, o con una cifra de linfocitos CD4 desconocida. <i>Recomendación condicional, evidencia de calidad baja</i> Nota: Esta recomendación puede aplicarse a pacientes ambulatorios con signos y síntomas de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar) que tienen una cifra de linfocitos CD4 ≤ 100 células/mm ³ o que están gravemente enfermas, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, o con una cifra de linfocitos CD4 desconocida. La prueba LAM-FL no debe usarse como prueba de tamizaje de la tuberculosis activa. <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja</i>	Esta recomendación se aplica a los adolescentes, tomando como base una generalización de los datos obtenidos en los adultos.	Nota: Esta recomendación también se aplica a los niños con infección por el VIH que presentan signos y síntomas de tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar), aunque reconociendo que los datos son muy limitados y las preocupaciones en relación con la escasa especificidad de la prueba de LAM-FL en los niños.
Uso de la detección sistemática del antígeno criptocócico	≤ 100 células/mm ³	El uso sistemático de la detección del antígeno criptocócico en suero o plasma en adultos que no han recibido previamente TAR puede considerarse antes de iniciar (o reanudar) el TAR en aquellos que tengan una cifra de linfocitos CD4 inferior a 100 células/mm ³ <i>Recomendación condicional, evidencia de calidad baja</i>	Se recomienda la detección sistemática del antígeno criptocócico en los adolescentes <i>Recomendación condicional, evidencia de calidad baja</i>	No recomendado <i>Recomendación condicional, evidencia de calidad baja</i>

aUn resultado negativo en la prueba Xpert® MTB/RIF (sobre todo en el LCR) o en la prueba de LAM-FL no descarta la tuberculosis.

Recomendaciones relativas al conjunto de intervenciones profilácticas para las personas con infección avanzada por el VIH

Intervención		Indicación para el inicio			Indicaciones para la suspensión		
	Adultos	Adolescentes	Niños	Adultos	Adolescentes	Niños	
Profilaxis con cotrimoxazol	<p>Infección clínica por el VIH grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 según la clasificación de la OMS) o cifra de linfocitos CD4 <350 células/mm³.</p> <p>Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada</p> <p>Malaria o infecciones bacterianas graves muy prevalentes: cotrimoxazol, la profilaxis debe iniciarse independientemente de la cifra de linfocitos CD4 o del estadio de la enfermedad según la clasificación de la OMS.</p> <p><i>Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada</i></p>	<p>Igual que en los niños</p>	<p>Independientemente de las afecciones clínicas e inmunitarias. Se debe dar prioridad a todos los menores de 5 años, independientemente de la cifra de linfocitos CD4 o del estadio clínico, y a los que tienen una enfermedad clínica por el VIH grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 según la clasificación de la OMS) o aquellos que tengan una cifra de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm³.</p> <p><i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta</i></p>	<p>Estabilidad clínica con el TAR, con indicios de recuperación inmunitaria y de supresión viral. Recomendación condicional, evidencia de calidad baja</p> <p>La malaria o las infecciones bacterianas graves son muy prevalentes: la profilaxis con cotrimoxazol debe mantenerse independientemente de la cifra de linfocitos CD4 o del estadio clínico según la clasificación de la OMS.</p> <p><i>Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada</i></p>	<p>Igual que en los niños</p>	<p>Alta prevalencia de malaria o de infecciones bacterianas graves: mantenimiento independientemente de si se administra TAR. Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada</p> <p>Baja prevalencia de malaria o de infecciones bacterianas graves: suspensión en los niños clínicamente estables o con supresión viral con el TAR durante al menos 6 meses y con una cifra de linfocitos CD4 >350 células/mm³.</p> <p><i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja</i></p>	

Intervención	Indicación para el inicio		Indicaciones para la suspensión		
	Adultos	Adolescentes	Niños	Niños	
Tratamiento preventivo de la tuberculosis	<p>Detección sistemática con un algoritmo clínico; las personas que no refieran presencia de tos, fiebre, pérdida de peso ni sudores nocturnos es improbable que tengan una tuberculosis activa y se les debe proponer el tratamiento preventivo con isoniazida. <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada</i></p> <p>Estado desconocido o positivo en la prueba de la tuberculina y baja probabilidad de tener una tuberculosis activa: al menos 6 meses de tratamiento preventivo con isoniazida independientemente del grado de inmunodepresión, el estado respecto al TAR, el tratamiento previo contra la tuberculosis o el estado de embarazo. <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta</i></p> <p>En entornos con recursos limitados y gran incidencia y transmisión de la tuberculosis, adultos con un estado desconocido o positivo en la prueba de la tuberculina y en los que se haya descartado una tuberculosis activa: al menos 36 meses de tratamiento preventivo con isoniazida independientemente del grado de inmunodepresión, el estado respecto al TAR, el tratamiento previo contra la tuberculosis o el estado de embarazo. <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada</i></p>	<p>Igual que en los adultos</p>	<p>Mayores de 12 meses y baja probabilidad de tener una enfermedad tuberculosa según el tamizaje basado en los síntomas y la ausencia de contacto con un caso de tuberculosis: 6 meses de tratamiento preventivo con isoniazida (10 mg/kg al día; intervalo: 7-15 mg/kg; dosis máxima: 300 mg por día) en caso de vivir en un entorno con alta prevalencia de tuberculosis. <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja</i></p> <p>Menores de 12 meses: solo los que hayan tenido contacto con un caso de tuberculosis y en los que se haya descartado (usando pruebas complementarias) la enfermedad tuberculosa deben recibir 6 meses de tratamiento preventivo con isoniazida. <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja</i></p> <p>Mayores de 12 meses con baja probabilidad de tener una enfermedad tuberculosa según el tamizaje basado en los síntomas y la ausencia de contacto con un caso de tuberculosis: se pueden proponer 6 meses de tratamiento preventivo con isoniazida (10 mg/kg al día; intervalo: 7-15 mg/kg; dosis máxima: 300 mg por día) en caso de vivir en un entorno donde la prevalencia de tuberculosis sea media o baja. <i>Recomendación condicional, evidencia de calidad baja</i></p> <p>Todos los niños con infección por el VIH, tras la finalización satisfactoria del tratamiento contra la tuberculosis, deben recibir tratamiento preventivo con isoniazida durante otros 6 meses. <i>Recomendación condicional, evidencia de calidad baja</i></p>	<p>Adultos</p> <p>Al cabo de 6 o al menos 36 meses según la recomendación adoptada</p>	<p>Adolescentes</p> <p>Al cabo de 6 o al menos 36 meses según la recomendación adoptada</p>

Intervención		Indicación para el inicio			Indicaciones para la suspensión		
		Adultos	Adolescentes	Niños	Adultos	Adolescentes	Niños
<p>Tratamiento antifúngico preventivo: fluconazol en dosis de 800 mg al día durante 2 semanas, luego en dosis de 400 mg al día durante 8 semanas y mantenimiento continuo con fluconazol en dosis de 200 mg por día</p>		<p>Resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno criptocócico en sangre en personas con cifras de linfocitos CD4 <100 células/mm³ (cuando la punción lumbar sea negativa o no sea viable o si la punción lumbar descarta una meningitis criptocócica)^a</p> <p><i>Recomendación condicional, evidencia de calidad baja</i></p>	<p>Igual que en los adultos</p>	<p>No aplicable dado que no se recomienda la detección sistemática</p>	<p>Si no se puede hacer el seguimiento de la carga del VIH: Cuando las personas están estables, cumplen el TAR, reciben tratamiento antifúngico de mantenimiento durante al menos 1 año y tienen una cifra de linfocitos CD4 ≥200 células/mm³ (2 determinaciones con 6 meses de diferencia).</p> <p><i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja</i></p>	<p>Igual que en los adultos^b</p>	<p>No aplicable dado que no se recomienda la detección sistemática</p>

a. Se hará una punción lumbar a todos los pacientes que presenten cefalea o confusión. b. La dosis de fluconazol en los adolescentes debe revisarse en función del peso.

ANEXO 2. MÉTODOS DE FORMULACIÓN DE LAS DIRECTRICES

Declaraciones de intereses

Todos los colaboradores externos que han contribuido a las directrices, incluidos los miembros del grupo de formulación de las directrices y el grupo de revisión externa cumplimentaron un formulario de declaración de intereses de la OMS. De acuerdo con la política de la OMS relativa a los expertos⁷, se llevó a cabo una búsqueda en internet de los miembros del grupo de formulación de las directrices para detectar cualquier posible conflicto de intereses y se registraron los resultados de esta búsqueda en línea. En el sitio web del VIH de la OMS se publicó durante un período de 14 días una biografía breve de cada miembro del grupo de formulación de las directrices, junto con una descripción de los objetivos de la reunión. No se recibieron objeciones o comentarios públicos relativos a los miembros del grupo de formulación de las directrices.

Declaración de intereses y plan de gestión

El funcionario técnico responsable examinó los formularios de declaración de intereses, así como los resultados de la búsqueda en internet de cada miembro del grupo de formulación de las directrices. Los resultados se compartieron con el grupo consultivo de las directrices, que los examinó; se acordó y registró un plan de gestión para cada miembro (anexo 3).

Al comenzar la reunión para la formulación de las directrices, se identificaron todos los conflictos de intereses y el plan de gestión de cualquier conflicto de intereses se compartió con los participantes en la reunión. En el transcurso de la reunión, la metodóloga experta en el sistema GRADE y el grupo consultivo de las directrices hicieron un seguimiento estrecho de los miembros del grupo de formulación de las directrices para asegurarse de que estuviera en conformidad con el plan de gestión acordado.

El funcionario técnico responsable examinó los formularios de declaración de intereses de los miembros del grupo de revisión externa de acuerdo con la política⁸ de formulación de directrices de la OMS, y los resultados se compartieron con el grupo consultivo de las directrices. Todos los conflictos de intereses identificados se consideraron a la hora de interpretar los comentarios de los miembros del grupo de revisión externa durante el proceso de revisión externa.

Métodos para la síntesis de la evidencia

Fuentes de información fundamentales

El grupo consultivo de las directrices formuló preguntas en formato PICO (población, intervención, comparador y resultado) con el fin de orientar las revisiones sistemáticas para respaldar la formulación de las directrices.

⁷ Directrices para la declaración de intereses (expertos de la OMS). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (http://www.who.int/medicines/news/2017/Guidelines_for_Declaration_of_Interests_WHO_Experts_51b2CRD.pdf; última consulta: 22 de mayo del 2017).

⁸ Manual de la OMS para la formulación de directrices. 2.ª edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254669/1/9789243548968-spa.pdf>; última consulta: 22 de mayo del 2017).

1. ¿En comparación con la atención habitual, las intervenciones combinadas (dos o más intervenciones realizadas conjuntamente) mejoran los resultados de las personas que acuden en busca de atención presentando una infección avanzada por el VIH? (Definición de la OMS de la infección avanzada: cifra de linfocitos CD4 <200 células/mm³ o alguna enfermedad del estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS.)

2. ¿El inicio rápido del TAR, incluido el inicio el mismo día del diagnóstico, da lugar a mejores resultados en las personas a las que se ha diagnosticado recientemente una infección por el VIH?

Una lista de posibles resultados de interés para cada pregunta se distribuyó a todos los miembros del grupo de formulación de las directrices, que calificaron la importancia en una escala de 1 (no importante) a 9 (sumamente importante). La mediana de la puntuación de cada resultado se utilizó como base para la toma de decisiones.

Los equipos de revisión sistemática elaboraron protocolos y realizaron las revisiones de acuerdo con las directrices de notificación PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se pueden consultar en el anexo web de estas directrices.

Valores y preferencias

Para examinar los valores y las preferencias, se realizó una encuesta en línea a las personas con infección por el VIH en lo que respecta a la aceptabilidad de las intervenciones combinadas para la infección avanzada por el VIH y la aceptabilidad del inicio rápido del TAR o el inicio el mismo día del diagnóstico. La encuesta se difundió a través de redes de organizaciones de la sociedad civil y organizaciones representativas de las personas con infección por el VIH.

Para apoyar aún más la evidencia para el inicio rápido del TAR o el inicio el mismo día del diagnóstico, se llevó a cabo una revisión bibliográfica cualitativa. También se examinaron los resultados de una consulta mundial liderada por la comunidad sobre el inicio rápido del TAR o el inicio el mismo día del diagnóstico en la que participaron personas con infección por el VIH (véase el anexo web).

Viabilidad y aceptabilidad

Para explorar la viabilidad y la aceptabilidad de las intervenciones combinadas para la infección avanzada por el VIH y el inicio rápido del TAR o el inicio el mismo día del diagnóstico, se realizaron encuestas en línea a trabajadores de salud y directores de programas contra el VIH. Se contactó con los trabajadores de salud a través de las redes existentes de organizaciones de trabajadores de salud. Se contactó con los directores de programas a través de los asesores regionales de la OMS, que difundieron las encuestas a los directores de programas nacionales de su región (véase el anexo web).

Costos

En la revisión sistemática de las intervenciones combinadas se identificaron datos de los costos de las intervenciones combinadas. Los costos unitarios y la costoeficacia (cuando estaba disponible) se evaluaron como parte de la revisión.

Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

Se usó el método GRADE para clasificar la calidad de la evidencia y determinar la fuerza de las recomendaciones. El enfoque GRADE para el desarrollo de recomendaciones,

⁹ La consulta mundial liderada por la comunidad a personas con infección por el VIH acerca del inicio rápido del TAR o el inicio el mismo día del diagnóstico se llevó a cabo en el 2015 para la formulación de las directrices unificadas del 2016 sobre el uso de los ARV en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH.

adoptado por la OMS, define la calidad de la evidencia como el grado de confianza que se puede tener en que las estimaciones del efecto (deseable o indeseable) basadas en dicha evidencia se aproximan a los efectos reales en cuestión. La fuerza de una recomendación refleja el grado de confianza del grupo de formulación de las directrices en que los efectos deseables de una recomendación superan los posibles efectos indeseables. Entre los efectos deseables (posibles beneficios) se encontrarían los resultados beneficiosos en materia de salud (como la reducción de la morbilidad y la mortalidad), la disminución de la carga sobre la persona o los servicios de salud y el posible ahorro de costos. Entre los efectos indeseables (posibles daños) se encuentran los que afectan a las personas, las familias, las comunidades o los servicios de salud. Otras cargas consideradas son el uso de recursos y las implicaciones, en cuanto a los costos, de la aplicación de las recomendaciones y los resultados clínicos (como la farmacorresistencia y la toxicidad de los fármacos).

Las recomendaciones se califican, según su fuerza, como fuertes o condicionales.

Se considera que una **recomendación es fuerte** (a favor o en contra) cuando se confía en que los efectos deseables de la adhesión a dicha recomendación superan claramente a los efectos indeseables.

Una **recomendación condicional** (a favor o en contra) es aquella respecto a la cual la calidad de la evidencia puede ser baja o puede aplicarse solo a grupos o entornos específicos; también se considera que una recomendación es condicional cuando el grupo de formulación de las directrices llega a la conclusión de que los efectos deseables de la adhesión a dicha recomendación superan probablemente a los efectos indeseables o están casi equilibrados, pero sin confiar en que estas compensaciones se den en todas las situaciones.

La calidad de la evidencia, los valores y las preferencias de los usuarios finales, la viabilidad, las implicaciones en lo relativo a los recursos, así como la consideración de los posibles beneficios y perjuicios, contribuyen a determinar la fuerza de una recomendación.

Reunión del grupo de formulación de las directrices

El grupo de formulación de las directrices se reunió en Ginebra (Suiza) durante 3 días, del 22 al 24 de marzo del 2017. Se presentaron al grupo las revisiones sistemáticas y la evidencia de apoyo, incluidos los valores y las preferencias, la aceptabilidad, la viabilidad y los costos. Se elaboraron cuadros de "evidencia para la toma de las decisiones" (EtD) conforme al proceso GRADE y se presentaron al grupo de formulación de las directrices; la metodóloga facilitó los debates. El grupo de formulación de las directrices tomó decisiones por consenso unánime. No fue necesario realizar votaciones, pero el grupo había acordado al inicio de la reunión que para tomar una decisión era preciso contar con 60% de los votos.

Evaluación externa por expertos

Se distribuyó a todos los miembros del grupo de formulación de las directrices y del grupo de revisión externa un borrador de las directrices para que lo revisaran. El grupo consultivo de las directrices examinó los comentarios y los incorporó al documento final, prestando la debida atención a cualquier conflicto de intereses de los miembros del grupo de revisión externa.

ANEXO 3. DECLARACIONES DE INTERESES

Todos los colaboradores externos que han contribuido a las directrices cumplieron un formulario de declaración de intereses de la OMS. De acuerdo con la política de la OMS de declaración de intereses de los expertos, en el sitio web del VIH de la OMS se publicó durante un período de 14 días una biografía breve de cada miembro del grupo de formulación de las directrices, junto con una descripción de los objetivos de la reunión. No se recibieron objeciones o comentarios públicos relativos a los miembros de este grupo.

El funcionario técnico responsable examinó todos los formularios de declaración de intereses de los miembros del grupo de formulación de las directrices y llevó a cabo una búsqueda en internet como evaluación complementaria. Se acordó un plan de gestión para cada conflicto declarado. Todos los intereses declarados y las estrategias de gestión se comentaron con los presidentes y la metodóloga. Los conflictos de intereses se compartieron al comienzo de la reunión del grupo de formulación de las directrices, con participación estrechamente vigilada por el grupo consultivo de las directrices y la metodóloga experta en el sistema GRADE. La mayoría de los miembros del grupo de formulación de las directrices no declararon conflictos de intereses de importancia para esta reunión.

Se ha hecho todo lo posible para conseguir que la representación del grupo de formulación de las directrices minimizara los conflictos de intereses. El grupo consultivo de las directrices reconoce que limitar la participación de expertos clave constituye un reto, dado que las compañías farmacéuticas contribuyen significativamente a la investigación sobre el VIH y a los estudios de fármacos ARV, y varios expertos participan como investigadores en estudios de interés.

El grupo consultivo de las directrices evaluó todos los formularios de declaración de intereses cumplimentados por otros colaboradores externos que contribuyeron a las directrices. Se revisaron las participaciones individuales en relación con los intereses declarados. Todos los formularios de declaración de intereses se encuentran en el Departamento de VIH de la OMS en un archivo electrónico, que se conservará durante 10 años como mínimo.

Para obtener más información, contacte con:

Organización Mundial de la Salud
Departamento de VIH/Sida
20, Avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland

Correo electrónico: hiv-aids@who.int

www.who.int/hiv

ISBN 978-92-7-5320426

