

-----Antiviral Therapy 13 Suppl 2:15–23-----

# Encuestas de la Organización Mundial de la Salud para vigilar la prevención de la farmacorresistencia del VIH y factores asociados en centros centinela de tratamiento antirretroviral

Michael R Jordan<sup>1\*</sup>, Diane E Bennett<sup>2</sup>, Silvia Bertagnolio<sup>2</sup>, Charles F Gilks<sup>2</sup> y Donald Sutherland<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tufts University School of Medicine, Boston, MA, Estados Unidos

<sup>2</sup>Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

<sup>3</sup>Public Health Agency of Canada, Ottawa, Canadá

\*Correo-e del autor responsable de la correspondencia: [mjordan@tuftsmedicalcenter.org](mailto:mjordan@tuftsmedicalcenter.org)

---

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, para finales de 2006, más de 2 millones de personas habrán iniciado un tratamiento antirretroviral (TARV). Dado que es inevitable que en las poblaciones que siguen un TARV se desarrolle una cierta farmacorresistencia del VIH (FR-VIH), resulta necesario encontrar un equilibrio entre la aparición de la FR-VIH y las ventajas de dispensar TARV, entre otros, la mejora de los resultados de salud y la disminución de la morbilidad y mortalidad asociadas al VIH-SIDA. Los programas de TARV deberían funcionar con vistas a minimizar la aparición de la FR-VIH en poblaciones que reciben tratamiento; por otra parte, es necesario hacer un seguimiento de la propia FR-VIH a fin de asegurar la eficacia continua de los tratamientos dispensados. La selección de los regímenes terapéuticos de TARV en entornos con recursos limitados suele hacerse a nivel nacional aplicando un enfoque de salud pública: por lo general, en el sector público sólo se ofrece acceso a un tratamiento de primera línea con terapia(s) alternativa(s) que incorporan la sustitución de fármacos por otros pertenecientes a la misma clase. La OMS ha elaborado una estrategia de evaluación y prevención de la FR-VIH a nivel poblacional, que incluye la realización de encuestas normalizadas de seguimiento de la FR-VIH en poblaciones que reciben TARV de primera línea en centros centinela. Las encuestas de la OMS hacen un seguimiento de la prevención de la FR-VIH en centros centinela utilizando una metodología de encuesta prospectiva normalizada que requiere recursos mínimos para evaluar el éxito de los centros de dispensación de TARV a adultos y niños en la prevención de la aparición de la FR-VIH durante el primer año de TARV. Las encuestas también identifican los factores asociados que pueden ser abordados a nivel del centro o del programa de TARV. Las encuestas de seguimiento de la FR-VIH de la OMS han sido concebidas para ser integradas fácilmente en las actividades de rutina en curso realizadas por un país para evaluar aspectos relacionados con el VIH. Los datos obtenidos mediante estas encuestas realizadas con regularidad en centros representativos contribuirán a tomar decisiones fundamentadas en datos científicos relativas a la selección nacional y mundial de regímenes terapéuticos de TARV y minimizar la aparición de la FR-VIH a nivel poblacional.

---

## Introducción

En 2001, un análisis de las necesidades en materia de recursos preparado para el Período Extraordinario de Sesiones de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA determinó que, con un financiamiento óptimo y las capacidades técnicas adecuadas, se podría lograr el acceso a tratamiento antirretroviral (TARV) que salva vidas humanas en los países en desarrollo [1]. Ese mismo año, en el Período Extraordinario de Sesiones de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, se recomendó ofrecer acceso a medicamentos antirretrovirales (ARV) en países con recursos limitados a fin de corregir la disparidad en el acceso al TARV entre los países ricos y pobres. En concordancia con esta recomendación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró directrices de salud pública para la implementación del TARV en entornos con recursos limitados. Entre los elementos clave de esas directrices se incluyen la normalización y simplificación de los tratamientos con ARV, el uso de datos científicos para apoyar los protocolos de tratamiento y la evitación de regímenes terapéuticos de mala calidad asociados al fracaso del tratamiento y la farmacorresistencia del VIH (FR-VIH) [2].

Las pautas de tratamiento aplicadas por la mayoría de los países con recursos limitados están basadas en las directrices de la OMS. Estas directrices especifican un TARV de primera línea utilizando dos inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTI) unidos a un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI), con una o dos terapias alternativas (sustitución de un solo fármaco por razones de toxicidad o interacciones de medicamentos); y por lo general, solamente un tratamiento de segunda línea basado en un inhibidor de la proteasa reforzado. El tratamiento antirretroviral se dispensa utilizando un enfoque poblacional más que un enfoque de manejo individualizado de pacientes.

Organizaciones internacionales, incluidas organizaciones no gubernamentales, se han puesto de acuerdo sobre un conjunto mínimo estándar de elementos de información que deben consignarse para todos los pacientes en TARV a fin de facilitar la atención del paciente individual y el seguimiento a nivel poblacional de la ampliación del acceso al TARV [3,4]. Según estimaciones de la OMS, a finales de 2006, 2.015 (1.795–2.235) millones de personas que vivían con el VIH recibían TARV en países de ingresos bajos y medianos, lo que representa una cobertura aproximada del 28% de los 7,1 millones de personas que se estima necesitan tratamiento antirretroviral [5].

Dada la propensión de la replicación del VIH a producir errores, su alta tasa de mutaciones en presencia de presión farmacológica selectiva y la necesidad de seguir el tratamiento durante toda la vida, se desarrollará cierta FR-VIH entre pacientes que reciben tratamiento, incluso cuando se les dispense terapias de primera línea adecuadas y se apoye un cumplimiento óptimo del tratamiento [6]. A medida que se amplía el acceso al TARV, se puede prever la aparición de la FR-VIH en poblaciones que reciben tratamiento. Dado que la prescripción de TARV en países con recursos limitados sigue un enfoque poblacional más que el modelo de atención individualizada de pacientes utilizado en países con abundantes recursos, la estrategia de la OMS para minimizar la FR-VIH incluye la realización de encuestas en clínicas centinela representativas a fin de evaluar el alcance de la prevención de la FR-VIH a nivel poblacional e identificar posibles factores asociados para los que puedan formularse intervenciones a nivel de los centros o del programa. Las encuestas proporcionarán información para evaluar la eficacia sostenida de los tratamientos normalizados y pondrán de relieve las áreas de funcionamiento del programa a las que se debe prestar más apoyo a fin de prevenir la FR-VIH [7].

La OMS recomienda iniciar las encuestas centinela en uno a cuatro centros piloto de un país, bajo la dirección del grupo de trabajo sobre FR-VIH del Ministerio de Salud. Estas encuestas se pueden ampliar posteriormente a centros representativos repartidos por todo el país en el marco de actividades rutinarias de salud pública. La evaluación permite obtener información sobre características basales, medidas provisionales y resultados del primer año del TARV en una cohorte de pacientes en cada centro. Estos datos se pueden utilizar para evaluar en qué medida el funcionamiento de cada centro permite prevenir la aparición de la FR-VIH y evaluar los patrones de FR-VIH que surgen. El objetivo es realizar las encuestas de forma rutinaria interfiriendo en la menor medida posible en el funcionamiento de los programas de tratamiento. Una vez transcurrido el año piloto, los países implementan un ciclo continuo de 3 años de encuestas centinela de prevención de la FR-VIH. El plan debería seleccionar entre 15 y 30 centros de TARV representativos (un número inferior en países con una proporción menor de pacientes que reciben TARV). Cada año, durante el período de 3 años, se hace un seguimiento de entre cinco y 10 centros; en el cuarto año, el ciclo comienza de nuevo con los centros examinados en el año 1. La selección de los centros no debería basarse en la facilidad para obtener información, los conocimientos especializados del personal en el campo de la investigación o la facilidad para obtener y procesar muestras, puesto que las características de dichos centros podrían no ser representativas de la situación en otros centros y, por consiguiente, es poco probable que produzca resultados que puedan generalizarse.

Las posibles fuentes de financiamiento de las encuestas son el propio país, el Fondo Mundial, la OMS, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos y otras organizaciones no gubernamentales. El artículo sobre la estrategia general publicado en este suplemento contiene una descripción más detallada de otros aspectos de la estrategia general de la OMS para minimizar la aparición de la FR-VIH [8].

## **Realización de las encuestas centinela de prevención de la FR-VIH**

### **Objetivos**

La encuesta tiene varios objetivos: estimar la proporción de pacientes que inician TARV en cada centro y que consiguen prevenir la FR-VIH (definida como la supresión de la carga viral 12 meses después de iniciar el TARV de primera línea); identificar mutaciones de FR-VIH específicas y patrones de mutaciones en poblaciones en las que fracasa la prevención de la FR-VIH a los 12 meses o antes de cambiar a un tratamiento de segunda línea; reunir y analizar datos sobre factores que podrían estar asociados a la prevención o aparición de la FR-VIH y que podrían abordarse a nivel de los centros o del programa de TARV; y comunicar y difundir resultados, junto con recomendaciones. Los resultados permiten al grupo de trabajo sobre FR-VIH de un país formular recomendaciones basadas en pruebas científicas para fomentar el funcionamiento óptimo del programa de TARV en los centros centinela, aplicar las lecciones aprendidas en otros centros de TARV, proponer estudios o evaluaciones adicionales para obtener información adicional sobre los factores asociados a la aparición de la FR-VIH, o métodos para optimizar el funcionamiento del programa de TARV, y facilitar la toma de decisiones a nivel de los centros y a nivel nacional a fin de optimizar la eficacia del TARV. En el Cuadro 1 se definen los puntos temporales de las encuestas centinela y otros conceptos.

## Pacientes

Empezando en una fecha de inicio seleccionada al azar, se inscribe a 96 pacientes que inician consecutivamente TARV en un centro centinela, junto con un número de pacientes adicionales para reflejar los traslados a otros centros y los fallecimientos (especificado como el número de traslados a otros centros y fallecimientos en el año anterior/100), después de seguir un proceso de consentimiento informado. Los pacientes aptos para las encuestas de adultos son pacientes que han dado su consentimiento y que inician un TARV para adultos en un centro participante, independientemente de la edad, a menos que la política nacional especifique una restricción relativa a la edad. Para las encuestas pediátricas se requiere el consentimiento de un padre o tutor; los participantes aptos son niños que inician un tratamiento pediátrico en un centro participante.

Dado que es importante evaluar en qué medida los pacientes que inician un TARV de primera línea han recibido algún tratamiento previo con ARV, lo cual podría afectar los resultados del TARV, se incluye también a los pacientes que han recibido anteriormente monoterapia o biterapia, que han tomado uno o más fármacos ARV para prevenir la transmisión materno-infantil (PTMI) del VIH o que han obtenido medicamentos ARV de forma informal. Se analiza el alcance del uso previo de ARV y su efecto en los resultados [9,10].

---

### **Cuadro 1.** Puntos temporales y definiciones del seguimiento de la farmacorresistencia del VIH mediante encuestas centinela

---

#### **Punto basal**

- Se define como el momento de inicio del TARV de primera línea. Las muestras basales deberían obtenerse en el mes anterior al inicio del TARV.

#### **Punto de criterio de valoración**

- Se define como el momento en el que se puede clasificar al paciente en una de las siguientes categorías: continúa recibiendo TARV de primera línea 12 meses después del inicio del TARV de primera línea; momento en que se cambia de un TARV de primera línea a uno de segunda línea durante los 12 primeros meses después del inicio del TARV de primera línea; momento en que se interrumpe el TARV de primera línea durante los 12 primeros meses después del inicio del TARV de primera línea; momento en que se clasifica al paciente por primera vez como perdido durante el seguimiento durante los 12 primeros meses después del inicio del TARV de primera línea; momento de fallecimiento del paciente durante los 12 primeros meses después del inicio del TARV de primera línea. Cuando un paciente llega al punto de criterio de valoración, se realiza una evaluación de los resultados.

#### **Cambio**

- Se define como el cambio de un TARV de primera línea a uno de segunda línea a consecuencia del fracaso de la terapia de primera línea, tal como se define en las directrices nacionales sobre TARV.

#### **Sustitución**

- Una sustitución por razones de toxicidad o interacciones medicamentosas se define como el cambio del TARV normalizado de primera línea a un TARV alternativo de primera línea en el que se sustituye un fármaco con otro de la misma clase. Para fines del seguimiento de la FR-VIH, la nueva terapia instituida en el momento de la sustitución se registra en la base de datos y puede ser analizada, pero no se trata de un criterio de valoración; el paciente seguirá siendo sometido a seguimiento hasta que se produzca un evento definido como criterio de valoración.

#### **Traslado a otro centro**

- Se define como el traslado de la atención del paciente con VIH del centro de seguimiento de la FR-VIH a otro centro de dispensación de TARV identificado para pacientes que continúan recibiendo el TARV de primera línea en el momento de su traslado.

#### **Fallecimiento**

- Se refiere al fallecimiento registrado de un paciente para el que se registra una fecha (que consigna como mínimo el mes y el año) en los 12 meses siguientes al inicio del TARV de primera línea.

**Interrupción**

- Una interrupción del TARV para los fines del seguimiento de la FR-VIH se define como el abandono completo del TARV por parte de un paciente que no ha reiniciado su TARV en el momento de la extracción de sangre a los 12 meses, aunque continúe siendo atendido en el centro. La interrupción suele ocurrir por decisión del paciente o por decisión del equipo clínico. Las interrupciones reflejan normalmente una suspensión prevista del TARV o una decisión tomada por razones de cumplimiento inadecuado del tratamiento. Desde el punto de vista operacional, una “interrupción” se define como el criterio de valoración si un paciente que sigue acudiendo a la clínica no ha tomado los ARV de su tratamiento en los 30 días anteriores a la extracción de sangre efectuada a los 12 meses.

**En TARV de primera línea a los 12 meses**

- Se define como el paciente que sigue recibiendo TARV de primera línea a los 12 meses.

**Perdido durante el seguimiento**

- Se define a un paciente como “perdido durante el seguimiento” cuando no ha acudido a la clínica o farmacia para una visita de seguimiento o recogida de medicamentos programada >90 días después de la visita/recogida de medicamentos a la que faltó, y no existe información para clasificar al paciente en una de las otras categorías de los criterios de evaluación, como por ejemplo “traslado a otro centro” o “fallecimiento”.

---

TARV: tratamiento antirretroviral; FR-VIH: farmacorresistencia del VIH.

---

**Evaluaciones de laboratorio**

La secuenciación de las regiones pertinentes de la transcriptasa inversa y la proteasa del gen pol del VIH-1 se realiza para todos los participantes en el punto basal, mientras que la cuantificación del ARN del VIH (pruebas de la carga viral) y genotipificación (pruebas de FR-VIH) se realiza en el punto de criterio de valoración para los pacientes que cambian a un tratamiento de segunda línea y los que siguen recibiendo TARV de primera línea a los 12 meses. En la medida de lo posible se utilizan muestras residuales de sangre extraída para fines clínicos. Por lo general se puede utilizar la sangre residual de muestras obtenidas para recuentos de rutina de linfocitos CD4 en el punto basal, antes del cambio al confirmarse el fracaso del tratamiento de primera línea de conformidad con las directrices nacionales, y a los 12 meses. Se obtienen muestras de plasma o gotas de sangre seca; el protocolo de encuesta genérico incluye una descripción completa de cómo obtener, manipular y procesar muestras [9]. Para las encuestas de la OMS realizadas para vigilar la prevención de la FR-VIH, se utilizan los grados de resistencia determinados por el algoritmo de Stanford (a saber, resistencia baja, intermedia y alta) para definir la FR-VIH [11,12]. A efectos de la encuesta, se define como supresión viral exitosa un nivel de ARN del VIH <1.000 copias/ml utilizando una prueba de determinación de la carga viral de calidad garantizada. Se utiliza 1.000 copias/ml como valor de corte ya que la presencia de una viremia o aumentos pasajeros no se asocia por lo general al desarrollo de la FR-VIH y, lo que es importante, no está asociada al fracaso virológico o clínico de un TARV que anteriormente era adecuado [13]. Las pruebas para determinar la carga viral y la FR-VIH deberían realizarse en laboratorios regionales o nacionales acreditados por la OMS; en el documento sobre aspectos de laboratorio publicado es este suplemento se puede encontrar más información sobre la estrategia de laboratorio de la OMS [14].

**Obtención de datos**

Las variables de datos que se deben obtener incluyen solamente elementos recomendados en la lista de información básica de pacientes en TARV acordada a nivel internacional [3], además de una pregunta normalizada sobre el cumplimiento del tratamiento en los últimos 30 días basada en

una escala analógica visual que debe realizarse en el punto de criterio de valoración [15]. El conjunto de datos mínimo para cada participante incluye varios factores: información sobre utilización previa de ARV (en centros en los que no se solicita sistemáticamente en un formato normalizado la información sobre el uso previo de ARV, se utilizará un breve cuestionario adicional en el punto basal para recopilar esta información). El uso previo de ARV se evalúa en la etapa de criterio de valoración utilizando un cuestionario normalizado; estado clínico al inicio del TARV; tratamiento prescrito al inicio y cuando se produce una sustitución o cambio; mantenimiento de las visitas de seguimiento y regularidad en las citas de recogida de fármacos; cumplimiento; y la categoría de criterio de valoración en la que se puede clasificar al paciente 12 meses después de iniciar el TARV o antes. En las encuestas pediátricas se obtiene información sobre el uso previo por parte de la madre de ARV durante el embarazo y la lactancia. Se registran también los datos de evaluaciones de laboratorio individuales. En el caso de los niños, se registra el peso de tal forma que la evaluación de las prácticas de prescripción pueda incluir la idoneidad de las dosis de ARV en función del peso.

A nivel de los centros, la información se obtiene al principio y al final de la evaluación. La información incluye los tratamientos normalizados que se utilizan en el centro, el número de pacientes, la proporción entre proveedores y pacientes, el costo para el paciente (de haberlo) de los servicios clínicos (incluidos los ARV), otros obstáculos para un acceso continuo a ARV y para la continuidad del suministro de fármacos.

En el Cuadro 2 se enumeran los factores que es preciso analizar para la asociación a la prevención o aparición de la FR-VIH. En el Cuadro 3 se resumen los datos obtenidos de forma sistemática a partir de historiales médicos, registros farmacéuticos y datos complementarios. Tal como se ilustra en la Figura 1, las pruebas de la carga viral del VIH, las pruebas de la FR-VIH y la extracción de datos se realizan tanto en el punto basal como en el de criterio de valoración. Los principales resultados relativos a la FR-VIH se describen en el Cuadro 4.

Para facilitar la realización de las encuestas se utiliza una sencilla aplicación shareware de base de datos proporcionada por la OMS para la obtención y análisis de datos. La aplicación incluye variables demográficas y clínicas necesarias para cada encuesta, así como un módulo asociado que capta, corrige e interpreta las secuencias nucleotídicas del gen *pol* del VIH. A nivel regional, el programa computacional realiza controles automáticos de la calidad de los datos secuenciales como parte del sistema de garantía de la calidad del laboratorio; a nivel nacional, el programa produce informes automáticos y exporta conjuntos de datos más complejos para análisis que permitan formular estimaciones sobre la FR-VIH a nivel poblacional vinculadas con el programa de TARV.

---

**Cuadro 2.** Factores relativos al paciente evaluados para la asociación a la prevención o aparición de la farmacorresistencia del VIH\*

---

**Factores relativos al paciente**

- Uso previo de ARV (PTMI, monoterapia o biterapia para el VIH, etc.) antes del TARV de primera línea.
- Mutaciones basales de la FR-VIH.
- Medicamentos ARV utilizados.
- Recogida puntual de fármacos como porcentaje del valor esperado (ofrece un marcador indirecto del cumplimiento del tratamiento de ARV prescrito).
- Asistencia puntual a las visitas a la clínica de TARV como porcentaje del valor esperado (ofrece un marcador indirecto del cumplimiento del tratamiento de ARV prescrito).

- Cumplimiento del TARV de primera línea de acuerdo con la medición de la escala analógica visual.
- Recuento de píldoras (si se realiza sistemáticamente como parte de la práctica clínica de rutina).

#### **Factores relativos al centro de TARV**

- Proporción entre proveedores y pacientes.
- Apoyo y seguimiento del cumplimiento.
- Factores que inciden en el acceso a ARV (costos de los medicamentos, tratamiento y costos de laboratorio; distancia y transporte hasta la clínica, horario de la clínica y tiempos de espera).
- Continuidad del suministro de medicamentos: desabastecimientos de la farmacia.
- Directrices y prácticas de prescripción.
- Calidad de los medicamentos (si se evalúa en el marco de seguimiento del programa).

---

\*Si están disponibles, se pueden consignar otros factores adicionales tales como las condiciones clínicas u otros medicamentos. TARV: tratamiento antirretroviral; ARV: antirretroviral; FR-VIH: farmacorresistencia del VIH; PTMI: prevención de la transmisión materno-infantil.

---

### **Cuadro 3. Datos recogidos sistemáticamente para el seguimiento centinela de la farmacorresistencia del VIH: fuentes de datos y variables extraídas**

---

#### **Historias médicas**

- Uso previo de ARV, fecha de inicio, prescripciones, cumplimiento, visitas de seguimiento programadas y a las que se ha acudido, fallecimiento, pérdida durante el seguimiento, traslado a otro centro de paciente en tratamiento de primera línea, interrupción, cambio de tratamiento, nuevo evento de estadio 3 ó 4 de la OMS y recuento de linfocitos CD4.

#### **Registros farmacéuticos**

- Tratamiento de ARV recogido y fechas de recogida.

#### **Datos complementarios**

- Carga viral en el punto de criterio de valoración.
- Genotipificación de muestra de sangre en el punto basal y en puntos de criterio de valoración definidos.
- Pregunta complementaria relativa al uso previo de ARV efectuada en el punto basal (si no se recogen los datos de forma sistemática) y en puntos de criterio de valoración.
- Escala analógica visual [15] para evaluar el cumplimiento del tratamiento durante 30 días en el punto de criterio de valoración.

---

ARV: antirretroviral; OMS: Organización Mundial de la Salud.

### **Clasificación de los criterios de valoración**

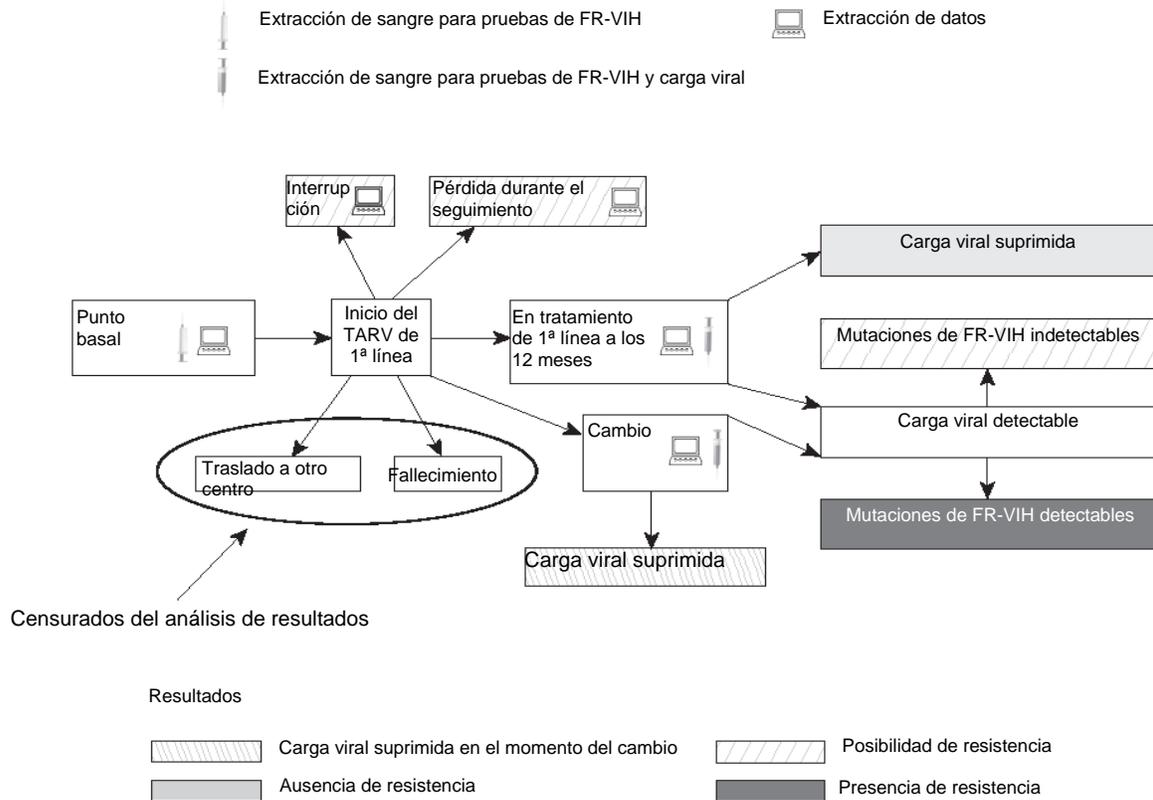
A los 12 meses, o en el momento en que se cambia a un TARV de segunda línea, se clasifica a los pacientes que iniciaron el TARV en la cohorte centinela de acuerdo con los resultados de laboratorio y criterios de valoración. Existen cuatro posibles resultados: prevención de la FR-VIH (supresión de la carga viral), posibilidad de FR-VIH, presencia de FR-VIH y carga viral suprimida en el momento de cambio. La mayoría de los pacientes seguirán con su tratamiento de primera línea o un tratamiento de primera línea alternativo con una carga viral indetectable, por lo que su resultado se clasificará como “prevención de la FR-VIH”. El resultado de pacientes que cambian de tratamiento durante el primer año y que presentan una carga viral suprimida en el momento de cambio se consigna simplemente como “carga viral suprimida en el momento de cambio”. Probablemente esos cambios hayan sido inadecuados y prematuros desde el punto de vista clínico, y es posible que exijan una revisión del programa. Los pacientes a los que se ha perdido durante el seguimiento o que han interrumpido el TARV en los 12 primeros meses y para los que no se dispone de muestras que permitan su clasificación, son clasificados en la categoría “posibilidad de FR-VIH”. Los resultados de pacientes que presentan carga viral detectable y mutaciones pertinentes de FR-VIH se clasifican en la categoría “presencia de FR-VIH” [11,12]. Dado que es poco probable que el fallecimiento durante el primer año de

tratamiento se pueda atribuir a la FR-VIH y teniendo en cuenta que los resultados de pacientes trasladados a otro centro no se pueden utilizar para evaluar el funcionamiento de un centro centinela de TARV, los pacientes con estos criterios de valoración son censurados del numerador y denominador para estimar la prevalencia de la prevención de la FR-VIH a los 12 meses (Cuadro 4).

## **Análisis**

### **Prevención de la FR-VIH**

Se sugiere un objetivo de  $\mu$ 70% de prevención de la FR-VIH, que se define por la existencia de supresión viral a los 12 meses, para cada centro centinela. A nivel del centro, se analizarán los factores asociados a la prevención y aparición de la FR-VIH. Entre los ejemplos de factores relativos al paciente que podrían estar asociados se incluyen el uso previo de ARV, mutaciones basales de FR-VIH, el tratamiento seguido, la recogida puntual de medicamentos y otros indicadores indirectos del cumplimiento del tratamiento (Cuadro 2). Entre las características del centro que podrían estar asociadas a la FR-VIH y que deberían analizarse se incluyen la continuidad en el suministro de fármacos y el fomento del cumplimiento (Cuadro 2). Los factores relativos al paciente y al centro asociados a la FR-VIH se examinarán en detalle a fin de formular hipótesis para la planificación de otras evaluaciones con vistas a apoyar intervenciones.

**Figura 1.** Puntos temporales y resultados de las encuestas de prevención de la FR-VIH de la OMS

Panorámica esquemática de los puntos temporales y resultados de la encuesta sobre la prevención de la farmacorresistencia del VIH (FR-VIH). Se selecciona consecutivamente una cohorte de aproximadamente 100 pacientes para el seguimiento centinela de la FR-VIH. Se procede a obtener los datos basales y realizar las pruebas de FR-VIH antes del inicio de la encuesta. Se espera que la inmensa mayoría de los pacientes sigan vivos y recibiendo el tratamiento antirretroviral (TARV) de primera línea 12 meses después de iniciar el tratamiento, y por lo tanto son aptos para las pruebas de determinación de la carga viral y genotipificación. La obtención de datos y muestras para las pruebas de determinación de la carga viral y genotipificación se realizan en los puntos de criterio de valoración para los pacientes que cambian de tratamiento y los que siguen en tratamiento de primera línea a los 12 meses; también se obtienen los datos en el momento de la primera pérdida del paciente durante el seguimiento y si se interrumpe el tratamiento. Se están realizando esfuerzos para utilizar los sistemas ya existentes de seguimiento de pacientes a los que se pierde el rastro en los centros de dispensación de TARV a fin de identificar y clasificar adecuadamente otros criterios de valoración. Los pacientes con supresión de la carga viral en el punto de criterio de valoración que siguen en tratamiento de primera línea a los 12 meses se clasifican en la categoría "ausencia de FR-VIH". Los pacientes que cambian de tratamiento y que presentan una carga viral indetectable en el punto de criterio de valoración son clasificados como con "carga viral suprimida en el momento del cambio". Probablemente estos cambios hayan sido inadecuados y prematuros desde el punto de vista clínico, y es posible que exijan una revisión del programa. Los pacientes con cargas virales detectables en el punto de criterio de valoración y que siguen en tratamiento de primera línea a los 12 meses y no presentan mutaciones de FR-VIH se clasifican en la categoría "posibilidad de FR-VIH". De igual modo, los pacientes que han interrumpido su tratamiento o a los que se ha perdido durante el seguimiento se clasifican bajo "posibilidad de FR-VIH". Los pacientes con cargas virales detectables y mutaciones de FR-VIH en el momento del cambio o que siguen en tratamiento de primera línea a los 12 meses se clasifican en la categoría "presencia de FR-VIH".

## Farmacorresistencia del VIH

En el punto de criterio de valoración, la resistencia de determinados medicamentos se clasificará como baja, intermedia o alta de acuerdo con la Base de Datos de Farmacorresistencia del VIH de Stanford [11,12]. Se analizará la asociación de los factores relativos a los pacientes y las características de los centros a grados de farmacorresistencia y patrones específicos de mutaciones.

## Discusión

Habida cuenta de que los países con recursos limitados suelen dispensar el TARV siguiendo un enfoque de salud pública [4], la mejor forma de evaluar la prevención y aparición de la FR-VIH es a nivel poblacional. Las encuestas centinela de prevención de la FR-VIH utilizan una metodología que, con recursos mínimos, se integra fácilmente en las actividades de rutina en curso de los países para vigilar y hacer un seguimiento del VIH, y utilizan los datos clínicos obtenidos de forma rutinaria, complementados con resultados de genotipificación del VIH y cuantificación del ARN viral. Con vistas a conservar recursos, la estrategia de seguimiento centinela de la FR-VIH de la OMS requiere una sola determinación de la carga viral en el punto de criterio de valoración y evaluación de la FR-VIH al inicio del TARV y 12 meses después del inicio, o anteriormente si se produce un cambio a un tratamiento de segunda línea antes de que transcurran los 12 meses. Las encuestas de prevención de la FR-VIH de la OMS evalúan factores que pueden ser obtenidos de información de los pacientes registrada de forma sistemática en la mayoría de los centros de TARV en países con recursos limitados. Basándose en esta información, es posible adoptar medidas de salud pública con relación a un programa de TARV o a nivel nacional respecto a múltiples programas a fin de responder a los problemas o dificultades reveladas por la evaluación de dichos factores.

---

### Cuadro 4. Seguimiento centinela de la farmacorresistencia del VIH: resultados de farmacorresistencia del VIH

---

#### Presencia de FR-VIH

- Se define como la presencia de una o más mutaciones importantes asociadas a la resistencia a uno o más medicamentos en el/los tratamiento(s) estándar de primera línea utilizado(s) en un entorno geográfico o una combinación de otras mutaciones en el punto basal o el punto de criterio de valoración tal como se precisa en la base de datos de farmacorresistencia del VIH de Stanford [11,12].

#### Posibilidad de FR-VIH

- Los pacientes que siguen recibiendo su tratamiento de primera línea o un tratamiento alternativo de primera línea 12 meses después del inicio del TARV, que presentan una carga viral de >1.000 copias/ml y para los que no se observa FR-VIH en las pruebas genotípicas en un punto de criterio de valoración definido, se clasifican como con posibilidad de tener farmacorresistencia. Esto se debe a que estos pacientes probablemente no cumplieron de forma óptima su tratamiento prescrito y pueden tener mutaciones de FR-VIH presentes a un nivel indetectable por los análisis genotípicos estándar. Los pacientes a los que se perdió durante el seguimiento o que interrumpieron el TARV en los 12 primeros meses después del inicio de un tratamiento de primera línea y para los que no se dispone de muestras para realizar pruebas, también son clasificados como con posibilidad de tener farmacorresistencia del VIH.

#### Prevención de la FR-VIH

- Se define como un paciente con ARN del VIH <1.000 copias/ml en las pruebas de la carga viral obtenidas de un paciente que sigue recibiendo TARV de primera línea 12 meses después del inicio del TARV.

#### Carga viral suprimida en el momento de cambio

- Las personas con una carga viral indetectable en el momento de cambio son clasificados como con "carga viral suprimida en el momento del cambio". Probablemente estos cambios hayan sido inadecuados y prematuros desde el punto de vista clínico, y es posible que exijan una revisión del programa.

#### FR-VIH no clasificable

- Los pacientes cuyo criterio de valoración es su traslado a otro centro o fallecimiento no pueden ser clasificados con relación a la FR-VIH. Es poco probable que los pacientes que fallecen durante el primer año del TARV lo hagan a consecuencia del VIH farmacorresistente; los pacientes que son trasladados a otro centro de dispensación de TARV permanecen vinculados al sistema de atención, por lo que se puede asumir que siguen recibiendo TARV. Así pues, los traslados a otros centros y los fallecimientos son eliminados del numerador y denominador antes de realizar la estimación de la prevalencia de la FR-VIH según un criterio de valoración definido.

---

TARV: tratamiento antirretroviral; FR-VIH: farmacorresistencia del VIH.

---

La razón para recomendar un período de seguimiento de 1 año es que, si bien la realización de pruebas 3–6 meses después de iniciar el TARV puede ser suficiente para evaluar la eficacia inicial de un TARV, resulta insuficiente para evaluar la eficacia del programa: esto es, lograr que los pacientes continúen recibiendo atención sanitaria y seguir dispensando con éxito ARV para prevenir la aparición de la FR-VIH. Entre los factores que podrían incidir en la aparición de la FR-VIH se incluyen las tasas de fracaso para que los pacientes acudan a recibir atención (pacientes a los que se pierde durante el seguimiento), inconstancia en el mantenimiento de las visitas programadas de seguimiento o de recogida de medicamentos, y discontinuidad del suministro de medicamentos. Además, la pérdida de pacientes durante el seguimiento y el empeoramiento del cumplimiento por los pacientes del tratamiento prescrito tienen más probabilidades de producirse después de los 6 primeros meses. La OMS considera que las encuestas de prevención de la FR-VIH ofrecen la información óptima sobre el funcionamiento del programa de TARV y su relación con la FR-VIH, si se dispone de recursos limitados. Si se cuenta con recursos adicionales, la metodología de encuesta de la OMS se puede integrar en estudios más exhaustivos de índole investigativa: la estrategia de seguimiento de la FR-VIH integrada en Treat Asia Network y PharmAccesss constituye un ejemplo de integración exitosa de la metodología de la OMS [18,19]. Además, es posible ampliar las encuestas de prevención de la FR-VIH de la OMS a fin de incluir el segundo y tercer año de TARV a medida que los programas nacionales de ampliación del acceso al TARV evolucionan y van más allá de la etapa de puesta en marcha.

Dado que las poblaciones que logran una supresión viral, de acuerdo con los resultados de la cuantificación del ARN del VIH (pruebas de la carga viral), tienen menos probabilidades de desarrollar FR-VIH, la presencia de supresión viral a nivel poblacional constituye una medida importante de prevención de la FR-VIH. A efectos de la encuesta, se considera que las poblaciones de pacientes que logran la supresión viral durante el TARV de primera línea en el momento en que se evalúa la carga viral no tienen FR-VIH “efectiva”, esto es, no presentan mutaciones de FR-VIH que pongan actualmente en peligro la eficacia del tratamiento [13]. El uso previo de ARV y la farmacorresistencia basal son indicadores clave que ayudan a interpretar la prevención de la FR-VIH y las mutaciones de FR-VIH presentes después de 12 meses de TARV de primera línea. Habida cuenta de las limitaciones de las pruebas de FR-VIH para detectar mutaciones presentes en cuasiespecies virales a bajas frecuencias [20], se considera que una población con un historial de uso previo de un determinado fármaco (o clase de fármaco en el caso de los INNTI) podría tener resistencia “archivada” a ese medicamento o clase de medicamentos, lo que a su vez podría afectar el éxito de la supresión viral con relación a los pacientes y programa.

La norma sugerida por la OMS relativa al éxito de la prevención de la FR-VIH es lograr, a nivel de los centros y el programa, una tasa de  $\mu$ 70% de supresión viral en poblaciones 1 año después de iniciar el TARV de primera línea. Esta norma representa el consenso acordado por expertos internacionales y tiene en cuenta los trabajos que demuestran que los programas de TARV que funcionan bien pueden lograr una tasa de  $\mu$ 70% de supresión de la carga viral en entornos con recursos limitados [16,17], que es comparable a la que se obtiene en entornos con abundantes recursos. El umbral de 70% para la prevención de la FR-VIH ofrece un punto de referencia con el que se puede comparar el funcionamiento de un programa de TARV.

Se recomienda utilizar la metodología de encuesta prospectiva normalizada de la OMS más que una metodología transversal, que no permitiría medir las mutaciones basales y la evaluación del uso previo de ARV en todos los pacientes que inician TARV, incluidos los pacientes a los que se pierde durante el seguimiento y los que interrumpen el TARV antes de que tenga lugar una encuesta transversal. Por otra parte, las encuestas transversales tampoco pueden evaluar la farmacorresistencia en pacientes en los que se presenta fracaso del tratamiento de primera línea justo antes de efectuarse un cambio a un TARV de segunda línea. Además, esta metodología normalizada intenta minimizar los sesgos introducidos por estudios transversales de muestras de conveniencia, que podrían sobreestimar o subestimar la aparición de la FR-VIH, lo que podría dar lugar a la adopción de medidas inadecuadas de salud pública.

Las encuestas para seguir la prevención de la FR-VIH informan a los grupos de trabajo sobre FR-VIH sobre hechos relativos a los centros que se asocian a la aparición de la FR-VIH en poblaciones sometidas a tratamiento, y sobre el funcionamiento del programa. Los resultados ayudan a los grupos de trabajo a tomar las medidas adecuadas para minimizar la FR-VIH. Al producir resultados que facilitan la adopción de medidas, el método de encuesta centinela de seguimiento de la FR-VIH se distingue de estudios de observación de la FR-VIH y de otros estudios internacionales de cohortes de gran tamaño que evalúan la eficacia de los tratamientos y/o análisis exhaustivos de la relación de factores tales como el cumplimiento del tratamiento y el subtipo del VIH-1 con la respuesta del TARV. La metodología de encuesta sobre la prevención de la FR-VIH de la OMS se propone complementar, no sustituir, dichos estudios de investigación. Los países pueden contribuir con los resultados de encuestas de centros múltiples a metanálisis que se centran en esas cuestiones de investigación, y los resultados de las encuestas pueden generar también hipótesis de investigación para un estudio más a fondo. Si los países están de acuerdo, algunos elementos de datos serán aportados a la base de datos mundial sobre FR-VIH de la OMS para su uso en diversos análisis.

Los factores evaluados en las encuestas son factores relativamente fáciles de obtener a partir de los historiales médicos de rutina y cuya asociación a la prevención o aparición de la resistencia se ha demostrado. Se ha demostrado también que el cumplimiento del TARV prescrito influye enormemente en el desarrollo de la FR-VIH [21,22]. En cada centro centinela de TARV, se utilizan varios indicadores de cumplimiento: la declaración del propio paciente utilizando la escala analógica visual y recuento de píldoras (si se efectúa de forma rutinaria); la proporción de pacientes que recogen puntualmente sus ARV durante los 12 primeros meses del tratamiento, utilizando las renovaciones retrasadas de las recetas de fármacos como indicador de un cumplimiento incompleto [23]; y la proporción de pacientes que acuden regularmente a sus visitas de seguimiento [23]

Otros factores relativos a los centros y el programa incluyen la continuidad del suministro de medicamentos, que se evalúa examinando los registros de existencias de la farmacia, los registros de envíos de medicamentos y la medida en que las prácticas de prescripción de ARV difieren de las directrices nacionales para la prescripción de fármacos, lo cual se determinará examinando los registros médicos y farmacéuticos. Aunque la distribución de ARV puede ser difícil en muchos países con recursos limitados [24], la continuidad del suministro de ARV es un elemento fundamental para asegurar la dispensación ininterrumpida de TARV y prevenir la FR-VIH [25]. Se obtiene también información sobre obstáculos que podrían poner en peligro la continuidad del TARV, tales como el costo del tratamiento y medicamentos, y en qué medida los pacientes deben desplazarse para acudir al centro de TARV. Por último, las autoridades nacionales de coordinación en materia de SIDA deberían promulgar directrices de tratamiento acordes con las normas y programas de seguimiento internacionales para asegurar su uso [7,26]; así pues, se evalúan las prácticas de prescripción a fin de asegurar que no se utilicen tratamientos que puedan crear FR-VIH [7].

En centros participantes en la encuesta que consigan un índice de prevención de la FR-VIH  $\geq 70\%$ , se evaluarán los factores asociados a la prevención exitosa de la FR-VIH. Asimismo, se efectuará un análisis para evaluar los posibles factores asociados entre la población participante en la encuesta en la que fracasó la prevención de la FR-VIH. Las enseñanzas importantes adquiridas con la experiencia de los centros que lograron una prevención de la FR-VIH  $\geq 70\%$  podrían generalizarse de forma cualitativa a otros centros de TARV similares.

En los centros que logren una tasa de prevención de la FR-VIH  $< 70\%$ , el análisis se centrará en identificar los factores que podrían haber contribuido al fracaso de la prevención de la FR-VIH en la cohorte de la encuesta. En cada centro se hará una evaluación rápida con relación a la realización de otras investigaciones, incluidos estudios de investigación en caso necesario, y se establecerán medidas para apoyar mejor el funcionamiento del programa de TARV y prevención de la FR-VIH tanto en el centro participante en la encuesta como en otros centros. Entre los factores que se podrían abordar figuran la discontinuidad del suministro de medicamentos, las prácticas de prescripción no acordes con las normas, el uso previo de ARV entre pacientes que inician TARV de primera línea u otros factores asociados a la falta de acceso al TARV, el cumplimiento inadecuado del tratamiento y la pérdida de pacientes durante el seguimiento. Las enseñanzas adquiridas con la experiencia en centros que lograron una prevención de la FR-VIH  $< 70\%$  se podrían generalizar de forma cualitativa a otros centros; esta generalización cualitativa de resultados permite beneficiarse de las encuestas al programa completo de TARV de un país. Las recomendaciones específicas de medidas a tomar dependen de las mutaciones observadas y de sus patrones de distribución en la cohorte de la encuesta. Entre los tipos de medidas posibles se incluyen pensar en la posibilidad de tratamientos alternativos para pacientes con historiales específicos, por ejemplo, cuando ciertas mutaciones están asociadas a la PTMI o el uso previo de ARV. Además, si determinadas mutaciones están asociadas a las prácticas de prescripción que difieren de las directrices nacionales para la prescripción de fármacos, el grupo de trabajo nacional sobre FR-VIH podría examinar la posibilidad de impartir capacitación o adoptar otras medidas para normalizar la prescripción de ARV.

La estrategia de seguimiento centinela de la FR-VIH de la OMS ha sido acogida favorablemente por grupos de trabajo de diversos países. Varios países, como Burundi, Haití, India, Malawi,

Mozambique, Nigeria, Suazilandia, Tanzania, Tailandia, Vietnam y Zambia, están planificando encuestas de prevención de la FR-VIH o implementándolas.

Tanto a escala nacional como mundial, la implementación de planes para lograr el acceso universal al TARV aplicando un enfoque de salud pública debería incluir una evaluación sistemática y normalizada de la FR-VIH, junto con intervenciones adecuadas de salud pública para limitar su aparición. A fin de conseguir estos objetivos, todos los países que están ampliando el acceso al TARV deberían implementar estrategias nacionales de FR-VIH antes de que la farmacorresistencia se convierta en un problema generalizado. Las encuestas para seguir la prevención de la FR-VIH constituyen uno de los tres elementos clave para evaluar la FR-VIH recomendados por la OMS a países con recursos limitados, que incluyen también el establecimiento de indicadores de alerta temprana de la FR-VIH que deben ser vigilados en todos los centros de TARV y la realización de encuestas sobre la FR-VIH transmitida. La metodología de la OMS para seguir la prevención de la FR-VIH en centros centinela es una norma mundial que se integra fácilmente en las actividades existentes de seguimiento de los pacientes y programa en países que están ampliando con rapidez el acceso al TARV. La integración de estas encuestas que necesitan de recursos mínimos en actividades del programa nacional permitirá obtener datos importantes y de crucial necesidad.

Los resultados de los tres elementos de evaluación recomendados por la OMS ofrecerán a los grupos de trabajo nacionales y principales autoridades decisorias los datos que necesitan para ayudarles a formular recomendaciones basadas en datos científicos relativas a la dispensación del TARV y la prevención de la FR-VIH. Asimismo, los resultados contribuirán facilitando la toma de decisiones a escala nacional y mundial respecto a políticas relativas a la durabilidad y composición de los tratamientos de primera y segunda línea.

### **Agradecimientos**

Quisiéramos expresar nuestro agradecimiento a Scott Hammer, del Centro Médico de la Universidad Columbia en Nueva York, Estados Unidos; Diane Havlir, de la Universidad de California en San Francisco, Estados Unidos; Sidibe Kassim, de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en Atlanta, Estados Unidos, y Mark Myatt, del University College en Londres, Reino Unido. Agradecemos también el apoyo prestado por International Medical Press para la publicación de este artículo.

Algunos de los autores son miembros del personal de la Organización Mundial de la Salud. Las opiniones expresadas en este documento son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente las decisiones o política declarada de la OMS.

### **Conflicto de intereses**

Michael Jordan recibe ayuda de investigación del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos y de Bristol-Myers Squibb, y es miembro del servicio de conferenciantes de Abbott Laboratories y GlaxoSmithKline. El resto de autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Schwartlander B, Stover J, Walker N, *et al.* Resource needs for HIV/AIDS. *Science* 2001; 5526:2434–2436.
2. World Health Organization. Antiretroviral therapy for adults and adolescents recommendations for a public health approach. 2006 revision (Updated 2006. Accessed 30 March 2008.) Available from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>
3. World Health Organization. Integrated management of adult and adolescent illness (IMAI) modules. (Updated October 2006. Accessed 30 March 2008.) Available from <http://www.who.int/3by5/publications/documents/imai/en/index.html>
4. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, *et al.* The WHO publichealth approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet* 2006; 368:505–510.
5. World Health Organization. Towards universal access scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector Progress Report April 2007. (Updated 2007. Accessed 30 March 2008.) Available from [http://www.who.int/hiv/mediacentre/universal\\_access\\_progress\\_report\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/mediacentre/universal_access_progress_report_en.pdf)
6. Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267:483–489.
7. Bennett D. The requirement for surveillance of HIV drug resistance within antiretroviral rollout in the developing world. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:607–614.
8. Bennett DE, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:1–13.
9. World Health Organization. Protocol for surveys to monitor HIV drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites. (Accessed 30 March 2008.) Available from <http://www.who.int/hiv/drugresistance/HIVDRMonitoringProtocol2006.pdf>
10. Bertagnolio S, Sutherland D. WHO approach to track HIV drug resistance emergence and transmission in countries scaling up HIV treatment. *AIDS* 2005; 19:1329–1330.
11. Stanford University HIV drug resistance database. (Accessed 4 June 2007.) Available from <http://hivdb.stanford.edu>
12. Rhee SY, Gonzales MJ, Kantor R, *et al.* Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Res* 2003; 31:298–303.
13. Lee PK, Kieffer TL, Silicano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:803–805.
14. Bertagnolio S, Derdelinckx I, Parker M, *et al.* World Health Organization/HIVResNet Drug Resistance Laboratory Strategy. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:49–57.
15. Giordano TP, Guzman D, Clark R, Charlebois ED, Bangsberg DR. Measuring adherence to antiretroviral therapy in a diverse population using a visual analogue scale. *HIV Clin Trials* 2004; 5:74–79.
16. Koenig SP, Leandre F, Farmer P. Scaling up ART treatment programmes in resource-limited settings: the rural Haiti experience. *AIDS* 2004; 18 Suppl 3:S21–S25.
17. Coetzee D, Hiddebrand K, Boulee A, *et al.* Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2004; 18:887–895.
18. Treat Asia. (Accessed 5 June 2007.) Available from <http://www.amfar.org/cgi-bin/iowa/asia/index.html>
19. PharmAccess. (Accessed 30 March 2008.) <http://www.pharmaccess.org/RunScript.asp?page=16&p=ASPg16.asp>
20. Palmer S, Kearney M, Maldarelli F, *et al.* Multiple, linked human immunodeficiency virus type 1 drug resistance mutations in treatment-experienced patients are missed by standard genotype analysis. *J Clin Microbiol* 2005; 43:406–413.
21. Lewis MP, Colbert A, Erlen J, Meyers M. A qualitative study of persons who are 100% adherent to antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2006; 18:140–148.
22. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, *et al.* Adherenceresistance relationship for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virologic fitness. *AIDS* 2006; 20:223–231.
23. Gross R, Zhang Y, Grossberg R. Medication refill logistics and refill adherence in HIV. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:789–793.
24. Okeke IN, Kiguman KP, Bhutta ZA, *et al.* Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:568–580.
25. Laurent C, Meilo H, Guiard-Schmid JB, *et al.* Antiretroviral therapy in public and private routine health care clinics in Cameroon: lessons from the Douala antiretroviral (DARVIR) initiative. *Clin Infect Dis* 2005; 41:108–111.

26. Beck EJ, Vitoria M, Mandalia S, *et al.* National adult antiretroviral therapy guidelines in resource-limited countries: concordance with 2003 WHO guidelines? *AIDS* 2006; 20:1497–1502.

-----Aceptado para publicación el 15 de junio de 2007-----