

ESTRATEGIA MUNDIAL DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA
LA VIGILANCIA Y EL MONITOREO DE LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH

2012



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Edición original en inglés:
*World Health Organization global strategy for the surveillance
and monitoring of HIV drug resistance: an update.*
© World Health Organization 2012

Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

Organización Panamericana de la Salud.

Estrategia Mundial de la Organización Mundial de la Salud para la Vigilancia y el monitoreo de la farmacorresistencia del VIH, 2012. Washington, DC : OPS, 2016.

1. Fármacos Anti-VIH – uso terapéutico. 2. Farmacorresistencia Viral – efectos de drogas.
3. Infecciones por VIH – epidemiología. 4. Infecciones por VIH – quimioterapia. 5. Vigilancia de la Población. 6. Vigilancia de Guardia. 7. Países en Desarrollo. I. Título. II. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978-92-75-31909-3

(Clasificación NLM: QV 268.5)

© Organización Mundial de la Salud 2016. Todos los derechos reservados.

La edición en español fue realizada por la Organización Panamericana de la Salud. Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones, deberán dirigirse al Departamento de Comunicaciones a través de su página web (www.paho.org/permissions). El Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud podrá proporcionar información sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

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

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

ESTRATEGIA MUNDIAL DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA
LA VIGILANCIA Y EL MONITOREO DE LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH

2012

ÍNDICE

Siglas y abreviaturas	iv
Introducción	1
Monitoreo de los indicadores de alerta temprana de la farmacorresistencia del VIH	3
Vigilancia de la farmacorresistencia del VIH en las personas antes de iniciar el tratamiento y en personas en TAR	5
Encuestas transversales sobre la farmacorresistencia del VIH en adultos antes de iniciar el TAR en consultorios de TAR representativos	6
Encuestas transversales sobre la farmacorresistencia adquirida del VIH en adultos y niños en TAR durante más de 12 meses, en consultorios de TAR nacionalmente representativos	8
Encuestas sobre la farmacorresistencia del VIH en niños menores de 18 meses	10
Encuestas sobre la farmacorresistencia transmitida en personas recientemente infectadas	12
Ejecución y financiamiento de actividades de vigilancia de la farmacorresistencia del VIH en el marco de los programas nacionales de TAR	14
Referencias	15

SIGLAS Y ABREVIATURAS

CAP	clínica de atención prenatal
CPV	consejería y prueba voluntaria
ARV	antirretroviral
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
FRT	farmacorresistencia transmitida
FRVIH	farmacorresistencia del VIH
IAT	indicadores de alerta temprana
INNTI	inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa
INTI	inhibidor nucleosídico/nucleotídico de la transcriptasa inversa
IP	inhibidor de la proteasa
LPV/R	lopinavir/ritonavir
NVP	nevirapina
PEPFAR	Plan de Emergencia para el Alivio del SIDA de Presidente de los Estados Unidos
PTMI	prevención de la transmisión maternoinfantil
TAR	tratamiento antirretroviral
UNGASS	Sesión Extraordinaria de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA

INTRODUCCIÓN

A finales del 2011, más de ocho millones de personas de los países de ingresos bajos y medianos se encontraban bajo tratamiento antirretroviral (TAR), lo que representa un aumento de cerca de 20% respecto a los 6,6 millones del 2010 (1). Esta cifra refleja un notable aumento de la provisión de TAR, desde las 400 000 personas que lo recibían en el 2003, año en que se lanzó la iniciativa "tres millones para 2005". Este importante incremento se ha atribuido a múltiples factores, como el uso de regímenes y directrices estandarizadas y simplificadas para el inicio del TAR y su monitoreo. Los países de ingresos bajos y medianos se han beneficiado de donantes internacionales como el Plan de Emergencia para el Alivio del SIDA del presidente de los Estados Unidos (PEPFAR) y el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria. Los países beneficiarios se han comprometido a ampliar y fortalecer sus sistemas de salud para brindar acceso universal al TAR.

A pesar de los beneficios obvios que este rápido aumento de la provisión de TAR ha tenido en la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el SIDA, el potencial de la aparición y transmisión de la farmacorresistencia del VIH (FRVIH) a los antirretrovirales (ARV) de forma generalizada ha sido una inquietud importante y constante de los expertos en salud pública. En respuesta a esta preocupación, en el 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó HIVResNet, una red mundial de más de 50 instituciones, laboratorios, médicos clínicos, epidemiólogos y otros expertos en la farmacorresistencia del VIH para respaldar el desarrollo y la ejecución de una estrategia mundial de vigilancia de la farmacorresistencia (2).

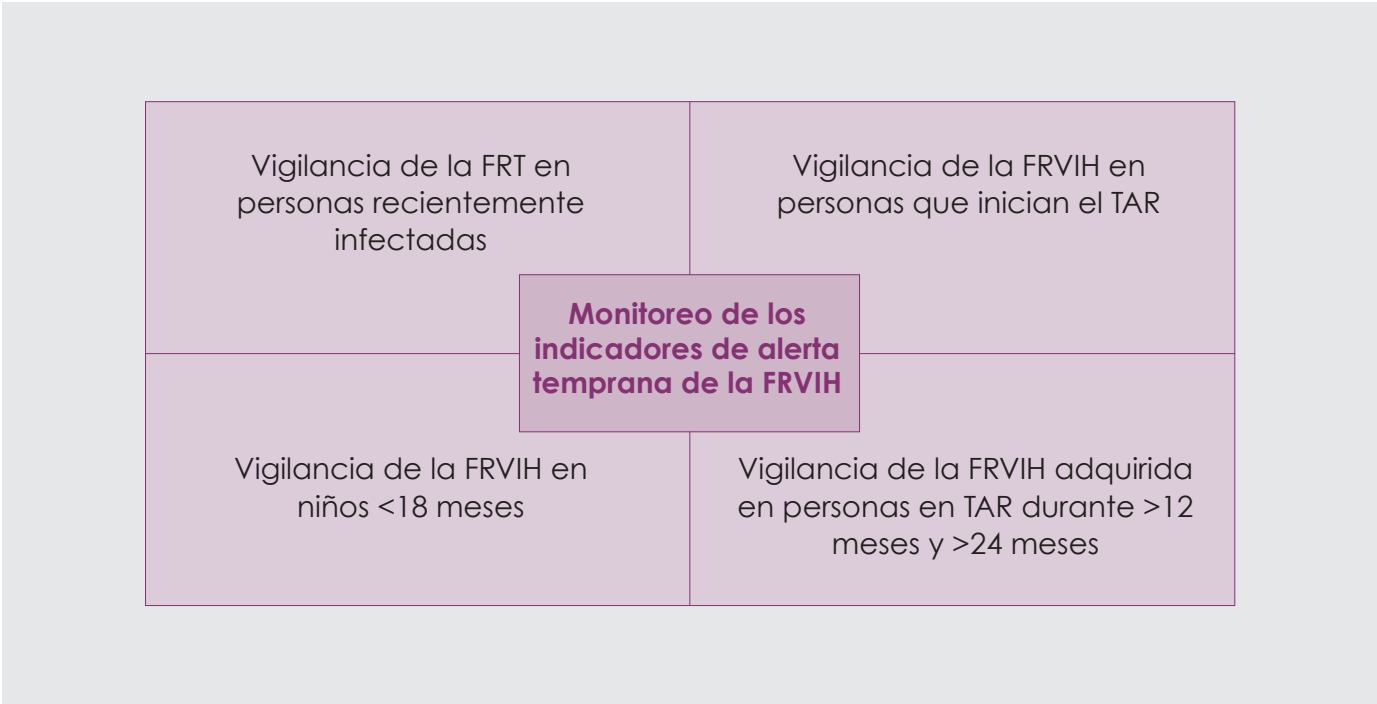
En el 2004, la OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), en colaboración con HIVResNet, elaboraron una estrategia mundial para evaluar y prevenir la FRVIH. Estos eran los componentes de la estrategia: 1) creación de grupos nacionales de trabajo sobre la FRVIH; 2) monitoreo de la calidad de la atención en programas de TAR utilizando "indicadores de alerta temprana" de la FRVIH; 3) vigilancia de la FRVIH adquirida en consultorios de TAR centinela; 4) vigilancia del VIH farmacorresistente transmitido en personas recientemente infectadas; 5) designación, mediante grupos nacionales de trabajo sobre la FRVIH, de uno o más laboratorios de análisis de la FRVIH (genotipificación) para la vigilancia de la FRVIH, y 6) desarrollo y mantenimiento de una base de datos nacional de la FRVIH. Además, la estrategia incluía el desarrollo de una red de laboratorios de genotipificación de la FRVIH que brinden apoyo a la vigilancia de la resistencia.

Como se observa en dos textos de reciente publicación -el Informe Mundial de la OMS sobre Farmacorresistencia del VIH (3) (julio del 2012) y un suplemento de la revista *Clinical Infectious Disease* (4) (mayo del 2012)- las encuestas que utilizan métodos de vigilancia de la OMS han aportado información valiosa acerca de FRVIH transmitida y adquirida en el marco de la expansión rápida del acceso al TAR. Sin embargo, lo aprendido de la aplicación de la estrategia de la OMS y la realidad de la expansión continua de los programas de TAR, indicaron que algunas partes de la estrategia deben actualizarse. Por consiguiente, la OMS, en consulta con HIVResNet, actualizó su orientación sobre el monitoreo de la calidad asistencial en los programas de TAR relacionados con la prevención de la FRVIH usando indicadores de alerta temprana (IAT). Se iniciaron las actualizaciones de la orientación sobre la vigilancia de la FRVIH adquirida y sobre la vigilancia de la farmacorresistencia transmitida en personas recientemente infectadas. Además, se redactó una nueva orientación sobre la vigilancia de la FRVIH en niños menores de 18 meses y sobre la vigilancia de la FRVIH en personas que inician el TAR.

Este documento ofrece una visión general de los diferentes elementos de la estrategia, de modo que sirvan de base para su aplicación en entornos con recursos limitados. No se ha modificado la orientación acerca del desarrollo y la actividad continua de los grupos nacionales de trabajo sobre la FRVIH y la designación de los laboratorios de genotipificación recomendados por la OMS para realizar las pruebas de farmacorresistencia, tal como se describieron anteriormente (5).

La estrategia mundial actualizada (2012) para la vigilancia y el monitoreo de la FRVIH (figura 1) que se presenta en este documento, resume un paquete integral de encuestas de la FRVIH que deben ejecutarse en todos los países que están expandiendo la provisión de TAR.

Figura 1. Estrategia de la OMS de vigilancia y monitoreo de la farmacorresistencia del VIH (2012)



MONITOREO DE LOS INDICADORES DE ALERTA TEMPRANA DE LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH

Los IAT evalúan en los consultorios los factores que se asocian a la aparición de la FRVIH. El monitoreo de los IAT de la FRVIH alerta a los consultorios y a los programas de TAR respecto a situaciones que favorecen la aparición de FRVIH y brinda la oportunidad de tomar medidas correctivas.

Tras un examen de su desempeño en el 2011, el número de IAT de la FRVIH se redujo de ocho a cinco. En el proceso de revisión, se dio prioridad a los indicadores que fueron factibles y que, además, se asociaron más estrechamente a la FRVIH; la orientación actualizada se publicó en el 2012 (6). Las definiciones de los cinco indicadores seleccionados se simplificaron y, cuando fue posible, se armonizaron con las definiciones de los indicadores utilizadas para los informes de UNGASS/PEPFAR. Por último, se creó una herramienta de abstracción de datos actualizada que refleja los IAT revisados (véase “herramienta de abstracción de datos”, en http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ewi_meeting_report/en/index.html).

Se propuso un sistema de fichas de evaluación para reportar los resultados con tres clasificaciones: rojo (desempeño bajo, inferior al nivel deseado), amarillo (desempeño aceptable, sin alcanzar todavía el nivel deseado) y verde (desempeño excelente, con logro del nivel deseado). Este sistema permite utilizar la calificación de “gris” si los consultorios no vigilan un IAT específico y la calificación de “blanco” si no se informa respecto a un indicador en un año específico.¹

Los IAT de la FRVIH de la OMS del 2012 y las metas asociadas se presentan en la figura 2.

Figura 2. Indicadores de alerta temprana de la farmacorresistencia del VIH de la OMS y metas asociadas (2012)

Indicador de alerta temprana	Meta
1. Retirada puntual de los medicamentos	Rojo: <80% Amarillo: 80%-90% Verde: >90%
2. Retención en tratamiento	Rojo: <75% retenidos tras 12 meses de TAR Amarillo: 75%-85% retenidos tras 12 meses de TAR Verde: >85% retenidos tras 12 meses de TAR
3. Desabastecimientos de las farmacias	Rojo: <100% de un período de 12 meses sin desabastecimientos Verde: 100% de un período de 12 meses sin desabastecimientos
4. Prácticas de dispensación	Rojo: dispensación de monoterapia o biterapia >0% Verde: dispensación de monoterapia o biterapia de 0%
5. Supresión de la carga viral a los 12 meses*	TAR Verde: supresión de la carga viral >85% tras 12 meses de TAR

* Niños menores de dos años: rojo: <60%; amarillo: 60%-70%; verde: supresión de la carga viral de >70% tras de 12 meses de TAR.

¹ El nuevo IAT de retención es idéntico al indicador de retención de la UNGASS y la PEPFAR, que solo hace el seguimiento y la notificación cada dos años. Por consiguiente, en los años sin notificación de la UNGASS/PEPFAR, los consultorios que hacen el seguimiento de los IAT informan que “no procede” y reciben la calificación de “blanco”.

Se recomienda que todos los consultorios que proporcionen TAR monitoreen anualmente los IAT como parte del programa ordinario de monitoreo y evaluación. Al respecto, la OMS ha publicado un informe detallado donde se describen los procedimientos de muestreo y el análisis de datos (página 42 del informe) que puede consultarse en la página web de la OMS en Internet: http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ewi_meeting_report/en/index.html).

A nivel nacional los indicadores no se agregan más allá de los consultorios; sin embargo, los resultados nacionales deben incluir el porcentaje de consultorios que logran cada una de las metas.

VIGILANCIA DE LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH EN LAS PERSONAS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO Y EN PERSONAS EN TAR

En el 2006, la OMS elaboró un método para llevar a cabo una encuesta prospectiva a fin de evaluar factores clínicos y programáticos asociados a la FRVIH en pacientes a los que se administraba el TAR. Se diseñó la encuesta para: 1) describir la FRVIH al inicio del TAR (valor inicial) y al cabo de 12 meses de administrar el tratamiento de primera línea; 2) evaluar el porcentaje de la cohorte que había logrado “prevenir la farmacorresistencia del VIH” (esto es, la supresión de la carga viral tras 12 meses de TAR), y 3) aplicarla en 10-15 consultorios de TAR por país, durante un ciclo de tres años. Los resultados de la encuesta se utilizarían para optimizar el desempeño tanto de los consultorios como del programa nacional para reducir al mínimo la farmacorresistencia adquirida del VIH. Tal como se observa en el reciente informe de la OMS, se han iniciado 82 encuestas en 22 países (3). Se dispone de los datos iniciales de 40 encuestas realizadas en 12 países; los datos correspondientes a los 12 meses proceden de 29 encuestas. La ejecución de la encuesta prospectiva, especialmente en entornos con modelos descentralizados de prestación de servicios y en zonas de epidemias concentradas o de prevalencia baja, ha constituido un reto. Así siendo, la OMS está formulando las orientaciones para dos encuestas transversales: la primera consiste en la vigilancia de la FRVIH en pacientes que comienzan el TAR de primera línea, y la segunda en la vigilancia de la farmacorresistencia adquirida del VIH en personas que presentan fracaso virológico estando bajo TAR de primera línea. Se considera que para los países resultará más factible la aplicación de los nuevos protocolos.

ENCUESTAS TRANSVERSALES SOBRE LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH EN ADULTOS ANTES DE INICIAR EL TAR EN CONSULTORIOS DE TAR NACIONALMENTE REPRESENTATIVOS

La presencia de FRVIH en las personas que inician el TAR, se asocia a una respuesta virológica deficiente (7); por consiguiente, cuando los recursos lo permiten, el análisis de farmacorresistencia se considera la norma asistencial de referencia en el manejo de las personas infectas por el VIH que inician el TAR. Sin embargo, en la mayoría de los países con recursos limitados, resulta inviable el monitoreo sistemático de la FRVIH en el manejo clínico de los pacientes. Conocer la prevalencia y las características de la FRVIH en la población podría permitir a los distintos países identificar la pauta de tratamiento de primera línea que probablemente brindaría el mayor beneficio. Por consiguiente, la OMS está elaborando una metodología para estimar la prevalencia nacional de farmacorresistencia en las personas que inician el tratamiento, con el objetivo de informar acerca de la eficacia del tratamiento de primera línea entre la población.

El paquete de la estrategia mundial para la vigilancia de la FRVIH recomendado por la OMS incluye otra encuesta de la FRVIH en niños menores de 18 meses, por lo que esta encuesta se limita a los adultos que inician el TAR.

Métodos

Durante la elaboración del presente documento, el procedimiento del muestreo principal (selección de los consultorios de TAR) y secundario (selección de pacientes de cada consultorio) se encontraban en curso de definición.

Criterios de selección de la población de la encuesta y de los pacientes

Si bien todavía no se han definido los detalles del procedimiento del muestreo principal y del secundario, la encuesta se aplicará mediante el muestreo consecutivo de pacientes adultos que inician el TAR de primera línea. Cada paciente será sometido a genotipificación para detectar la presencia de mutaciones asociadas a la farmacorresistencia. Se definirán aquellas mutaciones asociadas a la farmacorresistencia que resulten pertinentes, como las que confieren una resistencia a los antirretrovirales de nivel alto, intermedio o bajo, de acuerdo con la base de datos de FRVIH de la Universidad de Stanford (5), publicada en <http://hivdb.stanford.edu>. Asimismo se describirán las mutaciones asociadas a la farmacorresistencia tomando como base la lista de la OMS de mutaciones para la vigilancia de la farmacorresistencia.

Selección de los consultorios

La OMS definirá los criterios de selección de consultorios a través de un proceso de consulta de expertos.

Plan de muestreo

La OMS definirá los criterios del plan de muestreo a través de un proceso de consulta de expertos.

Toma de muestras

Se emplearán muestras de plasma cuando todos los consultorios participantes tengan la posibilidad de obtener, almacenar y transportar dichas muestras; de lo contrario, las gotas de sangre secas serán el

tipo de muestra que se recogerá y procesará para estas encuestas. La genotipificación de todas las muestras se llevará a cabo en laboratorios acreditados por la OMS. En caso de utilizar gotas de sangre secas, los laboratorios solicitarán la acreditación de la OMS para la genotipificación de muestras de gotas de sangre secas.

Análisis de los resultados

Se realizará una estimación de la prevalencia puntual de la FRVIH, de toda la muestra y no por cada consultorio, con los correspondientes intervalos de confianza. La FRVIH se definirá como la presencia de las mutaciones pertinentes asociadas a la farmacorresistencia, tal como se ha definido anteriormente.

Implicaciones y medidas de salud pública

La tendencia de la prevalencia de la FRVIH en adultos que no hayan sido sometidos previamente a TAR, servirá de evidencia para las instancias decisorias para considerar: 1) el cambio de los regímenes de primera línea, pasando de regímenes que incluyan inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI), a aquellos que incluyan inhibidores de la proteasa; 2) la introducción de la genotipificación individual previa a la administración del tratamiento, para orientar este último (cuando sea factible), o 3) la intensificación de la vigilancia de la carga viral (por ejemplo, durante los 12 primeros meses después de iniciado el TAR) para detectar fracasos tempranos asociados a la FRVIH previa al inicio del TAR.

ENCUESTAS TRANSVERSALES SOBRE LA FARMACORRESISTENCIA ADQUIRIDA DEL VIH EN ADULTOS Y NIÑOS EN TAR DURANTE MÁS DE 12 MESES, EN CONSULTORIOS DE TAR NACIONALMENTE REPRESENTATIVOS

Los objetivos de esta encuesta son:

- 1) Clasificar el porcentaje de pacientes adultos (bajo TAR durante 12-15 meses y >24 meses) o pediátricos (bajo TAR durante ≥ 12 meses) que no hayan respondido al TAR de primera línea (es decir, que tienen una carga viral $\geq 1\ 000$ copias/ml) en consultorios de TAR que sean representativos desde la perspectiva nacional.
- 2) Describir el patrón de mutaciones asociadas a la farmacorresistencia en los pacientes participantes en la encuesta que presenten carga viral detectable.

En primer lugar, esta encuesta identifica una muestra representativa de consultorios de TAR (la "muestra primaria") en un país, y luego selecciona a pacientes que se encuentran bajo TAR en esos consultorios, para evaluarlos.

En cada país participante, será necesario seleccionar consultorios de TAR que sean representativos.

En cada consultorio seleccionado, la población de la encuesta incluirá a:

- a) pacientes adultos que hayan estado bajo TAR de manera consecutiva durante 12-15 meses, que asisten al consultorio participante en la encuesta para una consulta rutinaria, hasta alcanzar el tamaño de muestra necesario en cada consultorio;
- b) pacientes adultos que hayan estado bajo TAR de manera consecutiva durante >24 meses y que asisten a uno de los consultorios participantes para una consulta rutinaria, hasta alcanzar el tamaño de muestra necesario en cada consultorio;
- c) pacientes pediátricos que hayan estado bajo TAR de manera consecutiva durante 12-36 meses.

En todos los pacientes se realizará el análisis de la carga viral, y las muestras con carga viral del VIH ≥ 1000 copias/ml se someterán a genotipificación. Se definirán las mutaciones asociadas a la farmacorresistencia pertinentes, como las que confieren una resistencia alta, intermedia o baja a los ARV, de acuerdo con la base de datos de FRVIH de la Universidad de Stanford (8). Se emplearán muestras de plasma cuando todos los consultorios que hayan sido elegidos (incluyendo las clínicas más pequeñas y rurales) tengan capacidad para obtenerlas, conservarlas y transportarlas. Sin embargo, dado que muchos consultorios no estarán en condiciones de mantener la integridad de las muestras de plasma, se prevé que las gotas de sangre secas serán el tipo de muestra que se tomará y procesará en estas encuestas. Todas las muestras deberán someterse a genotipificación en los laboratorios de análisis de FRVIH acreditados por la OMS. En caso de utilizarse gotas de sangre secas, los laboratorios deberán contar con la acreditación por parte de la OMS para llevar a cabo la genotipificación de las muestras de gotas de sangre secas. La lista de laboratorios acreditados por la OMS puede consultarse en línea en la siguiente dirección: <http://www.who.int/hiv/drugresistance/>.

Aún se encuentra en proceso de definición el aspecto concerniente al tamaño de la muestra para cada una de las tres personas incluidas en la encuesta. No obstante, cada uno de los consultorios seleccionados deberán contribuir al tamaño previsto de la muestra de 300 a 500 participantes por grupo de pacientes.

Si se observa un grado subóptimo de supresión virológica (inferior al umbral de 85%) en consultorios de TAR representativos, los datos resultantes de esta encuesta serán útiles para iniciar investigaciones adicionales que contribuyan a mejorar desenlácela efectividad del tratamiento y la prevención de la FRVIH adquirida.

Los datos que describen la prevalencia y los patrones de las mutaciones asociadas a la farmacorresistencia en los pacientes que no responden al TAR de primera línea, identificarán:

- 1) el porcentaje de pacientes que no responden al TAR de primera línea y no presentan mutaciones asociadas a la farmacorresistencia que reducen la sensibilidad a los medicamentos, y que, por lo tanto, se beneficiarían de las medidas para mejorar la adherencia;
- 2) la eficacia prevista de los regímenes de antirretrovirales de segunda línea empíricos, y la necesidad de revisar las directrices nacionales;
- 3) la asociación entre patrones de mutaciones asociadas a la farmacorresistencia y el tiempo que el paciente ha estado sometido al TAR de primera línea;
- 4) las asociaciones entre las características y la frecuencia de las mutaciones asociadas a la farmacorresistencia, los regímenes de tratamiento y los subtipos del VIH.

Así mismo, los resultados de la encuesta servirán de evidencia para las decisiones acerca de si se deben modificar los algoritmos nacionales para la detección y el manejo de los presuntos fracasos terapéuticos, incluido el uso orientado de la carga viral y la intensificación del apoyo a la adherencia al tratamiento.

ENCUESTAS SOBRE FARMACORRESISTENCIA DEL VIH EN NIÑOS MENORES DE 18 MESES

Introducción

En diversos estudios se ha evaluado la prevalencia de la FRVIH en niños sometidos a diferentes regímenes de prevención de la transmisión materno-infantil del VIH. En el 2010, 48% de las embarazadas infectadas por el VIH en los países de ingresos bajos y medianos recibieron tratamiento preventivo de la transmisión materno infantil del VIH, del cual estaba excluida la nevirapina en dosis únicas (9). El uso generalizado de INNTI en las mujeres embarazadas o que amamantan, ya sea para prevenir la transmisión materno-infantil o como TAR, puede ocasionar que los niños con VIH se infecten con un VIH resistente a los INNTI o bien resistente a los INTI, lo cual comprometerá su posterior respuesta al TAR.

A pesar de las recomendaciones de la OMS revisadas en el 2010, que abogaban por el TAR a base de lopinavir/ritonavir para los niños infectados por el VIH con exposición previa a INNTI, ocurre que en muchos países esos niños comienzan tratamientos que incluyen INNTI debido a su costo y viabilidad. Incluso en las naciones donde se dispone de regímenes que incluyen LPV/R, es posible que los niños anteriormente expuestos a INNTI o a INTI no sean identificados debido a documentación incompleta.

Métodos

El método de la encuesta es retrospectivo y usa gotas de sangre secas remanentes de los niños con VIH a quienes se les diagnosticó la infección antes de que cumplieran 18 meses de edad; dichas muestras han sido conservadas en laboratorios que realizan el diagnóstico temprano de lactantes. Se obtiene información demográfica y clínica de los formularios de solicitud de laboratorio que acompañan a las gotas de sangre secas. Como la vigilancia se lleva a cabo retrospectivamente usando gotas de sangre secas remanentes, las muestras tienen que conservarse y manipularse conforme a las recomendaciones de la OMS que pueden consultarse en la página web: http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/dried_blood_spots/en/index.html.

Los criterios de inclusión y exclusión de los participantes se describen en el cuadro 1.

En contextos de países de ingresos medianos y bajos, un laboratorio nacional suele analizar las gotas de sangre secas de lactantes para realizar el diagnóstico temprano, mientras que otros países cuentan con varios laboratorios de diagnóstico temprano de los lactantes. Siempre que sea posible, todos los laboratorios de diagnóstico temprano de la infección por el VIH en lactantes participarán en las encuestas de vigilancia de la FRVIH en la población pediátrica y contribuirán a la muestra general. En caso de que participe únicamente un subconjunto de laboratorios, se elegirá una muestra aleatoria simple de laboratorios. Una vez que se seleccione un laboratorio, se realizará un muestreo de las gotas de sangre secas VIH-positivas usando un muestreo aleatorio simple sin reemplazo. Las muestras de gotas de sangre secas remanentes se someterán a análisis anónimamente, y no se resumirá ningún identificador personal; se solicitará a los comités de ética una exención "sin propósitos de investigación".

El protocolo genérico de la OMS para la vigilancia de la farmacorresistencia del VIH en los lactantes <18 meses se puede consultar en la siguiente página: <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/index.html>.

Cuadro 1. Criterios de inclusión y exclusión de los participantes

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none">• Resultados positivos en la prueba de detección temprana del VIH en infantes en gotas de sangre secas mediante PCR en niños menores de 18 meses.• Si en diferentes momentos se obtienen gotas de sangre secas de un mismo niño para realizar la PCR, estas muestras deberán rotularse claramente con un código de identificación único, de modo que no se cuente al niño dos o más veces. Para la genotipificación se seleccionarán las muestras de gotas de sangre secas obtenidas más recientemente.• Se dispone, al menos, de una gota viable remanente (lo óptimo es que haya 2-4 gotas de sangre secas).• A partir del momento en que se obtiene la muestra de gotas de sangre secas, estas últimas no deberán conservarse a temperatura ambiente más allá de 14 días; luego deberán almacenarse a -20 °C o -80 °C y no descongelarlas sino hasta el momento en que se vaya a realizar la genotipificación.
Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Gotas de sangre secas de niños ≥ 18 meses.• Niños sometidos a TAR en el momento de obtener la muestra.

Análisis de los resultados

Se determina la prevalencia de mutaciones asociadas a FRVIH de niveles alto, intermedio o bajo, de acuerdo con lo determinado por el algoritmo de la Universidad de Stanford (5).

La prevalencia de la FRVIH se calculará con intervalos de confianza de 95% y basados en la exposición a tratamientos de prevención de la transmisión materno infantil (sí/no/desconocida). Si el tamaño de la muestra es suficiente y se dispone de los datos de los pacientes, se realizarán análisis independientes para evaluar la asociación de la FRVIH a regímenes específicos de prevención de la transmisión materno infantil.

Implicaciones para la salud pública

La vigilancia de la prevalencia de la FRVIH en niños <18 meses infectados por el virus y elegibles para el TAR será fundamental para mejorar los resultados del TAR y minimizar la acumulación posterior de mutaciones asociadas a la farmacoresistencia en niños infectados por el VIH. Los resultados serán útiles para la toma de decisiones nacionales, regionales y mundiales sobre la selección óptima del tratamiento con ARV de primera línea en los niños. Además, suministrarán información adicional para evaluar la viabilidad de nuevas estrategias de tratamiento para los niños infectados por el VIH (es decir, iniciar un régimen que incluya LPV/R y sustituir LPV/R por nevirapina cuando se haya logrado la supresión virológica).

ENCUESTAS DE LA FARMACORRESISTENCIA TRANSMITIDA EN PERSONAS RECIENTEMENTE INFECTADAS

Introducción

La OMS recomienda que los países evalúen la farmacorresistencia transmitida del VIH en centros centinela (10). Las personas sometidas a muestreo para la encuesta de farmacorresistencia transmitida deben diferenciarse de aquellas que inician el TAR (tal como se ha definido: FRVIH en personas que inician el TAR). Los resultados de las encuestas sobre FRVIH transmitida tienen mayor probabilidad de reflejar la actividad de transmisión reciente y menos posibilidades de reflejar la posible exposición al TAR después de la infección.

Métodos

La encuesta debe contar con centros centinela que tengan capacidad para utilizar las muestras remanentes así como información que ya se haya recopilado para realizar la encuesta. La mayoría de las veces se aprovechan los consultorios de atención prenatal, así como los centros de consejería y prueba voluntaria, para llevar a cabo las encuestas sobre farmacorresistencia transmitida.

Población participante en la encuesta y criterios de selección de los pacientes

Se han establecido criterios de selección de los pacientes para predecir la probabilidad de infección reciente por el VIH. Estos criterios son:

- 1) Edad <25 años; preferentemente <22 años, si es factible.
- 2) Ningún embarazo previo (mujeres).
- 3) Primer evento definitorio de riesgo de infección por el VIH en los tres últimos años, si disponible.
- 4) CD4 >500 células/ μ l, en caso de contarse con este dato.

Plan de muestreo

Para estimar los niveles nacionales de farmacorresistencia transmitida se utiliza la prevalencia puntual (con intervalos de confianza). Para la vigilancia de la FRVIH, se recomienda que los países aprovechen la serovigilancia periódica en mujeres embarazadas que se implementan en centros centinela de atención prenatal, o cualquier otro tipo de encuesta de estimación de la prevalencia nacional del VIH en la población general, o bien en poblaciones de mayor riesgo. Las muestras remanentes de esas encuestas suelen usarse para realizar las pruebas de FRVIH.

Tamaño de la muestra: se someterán a genotipificación todas las muestras de los individuos elegibles en el contexto de las encuestas de FRVIH.

Recolección de muestras

Se emplearán muestras de plasma o suero en caso de que todos los centros participantes tengan la capacidad de obtener, conservar y transportar muestras de plasma y suero. En caso contrario, las gotas de sangre secas serán el tipo de muestra que se tomará y procesará para estas encuestas. Todas las muestras deberán procesarse para su genotipificación en los laboratorios acreditados por la OMS. Si se usan gotas de sangre seca, los laboratorios deberán estar acreditados por la OMS para su genotipificación.

Análisis de los resultados

La encuesta proporcionará estimaciones nacionales de la prevalencia puntual de farmacorresistencia transmitida en los centros centinela. La farmacorresistencia transmitida se determina mediante la detección de mutaciones conforme a la definición de la lista de la OMS de mutaciones para la vigilancia de la farmacorresistencia (11).

Implicaciones y medidas de salud pública

En la figura 3 se resumen las recomendaciones recientemente actualizadas referentes a las medidas de salud pública, en respuesta a los resultados de la encuesta de farmacorresistencia transmitida.

Figura 3. Medidas de salud pública recomendadas por la OMS para las encuestas de la FRVIH transmitida por clasificación de la farmacorresistencia

Nivel bajo de FRVIH (<5%)

1. Repetir la encuesta en 2-4 años.
2. No se recomiendan cambios en las guías de uso de ARV (prevención de la transmisión materno-infantil, TAR, profilaxis posterior a la exposición, profilaxis previa a la exposición) basados en los datos de la encuesta.

Nivel moderado de FRVIH (5%-15%)

1. Repetir la encuesta en 2 años.
2. Evaluación minuciosa de las posibles fuentes de transmisión de la FRVIH: (a) evaluar los datos de los indicadores de alerta temprana de la FRVIH y los datos de las encuestas de la FRVIH adquirida; (b) evaluar el desempeño de los programas de prevención positiva en la zona de la encuesta; (c) evaluar la cobertura de los servicios que realizan las pruebas de detección del VIH en la zona de la encuesta para calcular el riesgo de transmisión involuntaria de la FRVIH.

Nivel moderado de FRVIH (5%-15%)

1. Repetir la encuesta en 2 años.
2. Tomar todas las medidas enumeradas para el nivel moderado de FRVIH (v. recuadro anterior).
3. Si no se está haciendo ya, realizar inmediatamente la vigilancia de la FRVIH en las poblaciones que inician el TAR, para fundamentar las decisiones respecto a la vigilancia intensificada de la carga viral, el análisis individual de la farmacorresistencia antes de comenzar el TAR y la selección del régimen de primera línea (cambio del TAR de primera línea que incluya INNTI a un TAR de primera línea que incluya IP).
4. Realizar subanálisis de la vigilancia de la FRVIH en las poblaciones que inician el TAR para calcular la prevalencia de resistencia en mujeres de 15-49 años infectadas por el VIH, a fin de fundamentar las decisiones respecto al cambio a un régimen de prevención de la transmisión materno infantil que incluya IP, o la realización de análisis de la FRVIH de todas las embarazadas infectadas por el VIH.
5. Utilizar modelos de costo efectividad para fundamentar la toma de decisiones acerca de los puntos 2 y 3.

FRVIH = farmacorresistencia del VIH; INNTI = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa; IP = inhibidor de la proteasa; TAR = tratamiento antiretroviral.

EJECUCIÓN Y FINANCIAMIENTO DE LAS ACTIVIDADES DE VIGILANCIA DE LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH EN EL MARCO DE LOS PROGRAMAS NACIONALES DE TAR

Cuando se lleva a cabo de manera sistemática a lo largo del tiempo, la estrategia mundial de vigilancia de la FRVIH brinda a los países una imagen integral de la FRVIH y del funcionamiento de los programas de TAR con vistas a la planificación de los programas y la toma de decisiones que conduzcan a la optimización del tratamiento. Cada elemento suministra información sobre un aspecto importante de la FRVIH y no genera una imagen integral y, debido a que todos los elementos han sido concebidos para ejecutarse conjuntamente, no se puede dar prioridad a elementos de la estrategia en el nivel mundial. No obstante, es posible que los países no consideren factible o necesario ejecutar simultáneamente los cinco componentes de la estrategia, por lo que deberán establecerse prioridades basándose en sus propias necesidades programáticas y de salud pública.

El compromiso de financiamiento y el esfuerzo para incorporar la vigilancia de la FRVIH a los programas de TAR, permitirán informar a los países con respecto a la necesidad de realizar cambios en las directrices para el tratamiento antirretroviral, y ayudarán a promover las mejores prácticas de prestación de servicios de TAR que se asocien a tasas más altas de supresión viral, así como a prevenir la FRVIH tanto adquirida como transmitida.

REFERENCIAS

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Together we will end AIDS [Internet]. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/20120718togetherwewillendaids_en.pdf.
2. World Health Organization. The global HIV drug resistance network. HIVResNet [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/hivresnet/en/>
3. World Health Organization HIV Drug Resistance Global Report [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/index.html>.
4. The World Health Organization HIV Drug Resistance Assessment and Prevention Strategy: Global, Regional, and Country Progress. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (Suppl 4):NP.
5. The World Health Organization. HIV/AIDS. Global HIV drug resistance laboratory network [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/laboratory/en/index1.html>
6. Assessment of the HIV Drug Resistance Early Warning Indicators. Informe del Early Warning Indicator Advisory Panel, Ginebra, 11-12 de agosto del 2011 [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ewi_meeting_report/en/index.html.
7. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11(5):363-71.
8. Liu TF, Shafer RW. Web resources for HIV type 1 Genotypic-Resistance Test Interpretation. *Clin Infect Dis* 2006; 42(11):1608-18.
9. World Health Organization. Joint United Nations Program on HIV/AIDS. UNICEF. Global HIV/AIDS response. Epidemic update and health sector progress towards universal access. Ginebra, Suiza. Organización Mundial de la Salud, 2011 [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/en/indec/html.
10. Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 2008; 13(Suppl 2): 25-36.
11. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance. 2009 update. *PLoS One* 2009; 4:e4724.

Notas



9789275319093