Recomendaciones de la OMS para la vigilancia de la farmacorresistencia del VIH y su aplicación en América Latina y Caribe

Giovanni Ravasi

Organización Panamericana de la Salud, Brasil

ravasigi@paho.org

"Consulta regional en América Latina y el Caribe sobre información epidemiológica para el VIH: Información epidemiológica de calidad en la respuesta al VIH y las ITS" 7-9 Noviembre 2012 – Ciudad de Panama, Panama

Pan American Health Organization
World Health Organization

PAHO response to HIV

Contexto

- Los Programas Nacionales de América Latina y Caribe están ampliando el acceso al tratamiento antirretroviral (TAR) (Cobertura de TAR en diciembre 2011: 70% América Latina; 67% Caribe).
- La aparición de resistencia es una preocupación en el contexto de expansión del TAR como prevención (TasP).
- La aparición de farmacorresistencia del VIH (FRVIH) en pacientes en TAR es inevitable (resistencia adquirida).
- La resistencia puede ser transmitida y detectada en personas con infección reciente y sin exposición previa a ARVs (resistencia tansmitida).
- La resistencia en personas que inician TAR puede tener un impacto en el fracaso virológico temprano del los esquemas de primera línea (resistencia pre-TAR).

Vigilancia de la FRVIH

"Eventos clave" de la vigilancia de caso de VIH

Infección por el VIH

1º test HIV

1º CD4

1º carga viral

1st CD4 <350

TARGA

Supresión CV

CV>1000

1º CD4 <200

SIDA/IO

Muerte

FRVIH transmitida en recién infectados

FRVIH inicial en niños con <18 meses recién diagnosticados

FRVIH en personas que inician el TARGA

FRVIH adquirida

Estrategia de la OMS para la prevención y evaluación de la FRVIH (2008)

A. Formación de un Grupo de Trabajo nacional de FRVIH y elaboración de un plan nacional

B. Monitoreo regular de Indicadores de Alerta Temprana (IAT) de FRVIH en todos los centros de tratamiento antirretroviral (TAR) (o centros de TAR representativos)

C. Estudios de monitoreo de la FRVIH y factores asociados en centros de TAR centinela (resistencia secundaria)

D. Estudios de umbral para la vigilancia de FRVIH transmitida (primaria) en personas recién infectadas (< 3 años)

E. Desarrollo de una bases de datos nacional de FRVIH

F. Designación de un laboratorio nacional, o regional, con reconocimiento de la OMS para las pruebas de genotipaje de los estudios de FRVIH

G. Promoción de actividades de prevención de FRVIH

H. Preparación de un informe nacional anual y elaboración de recomendaciones de prevención de FRVIH

Estrategia de Monitoreo y Vigilancia de FRVIH de la OMS (2012)

Vigilancia de resistencia transmitida del VIH en personas con infección reciente

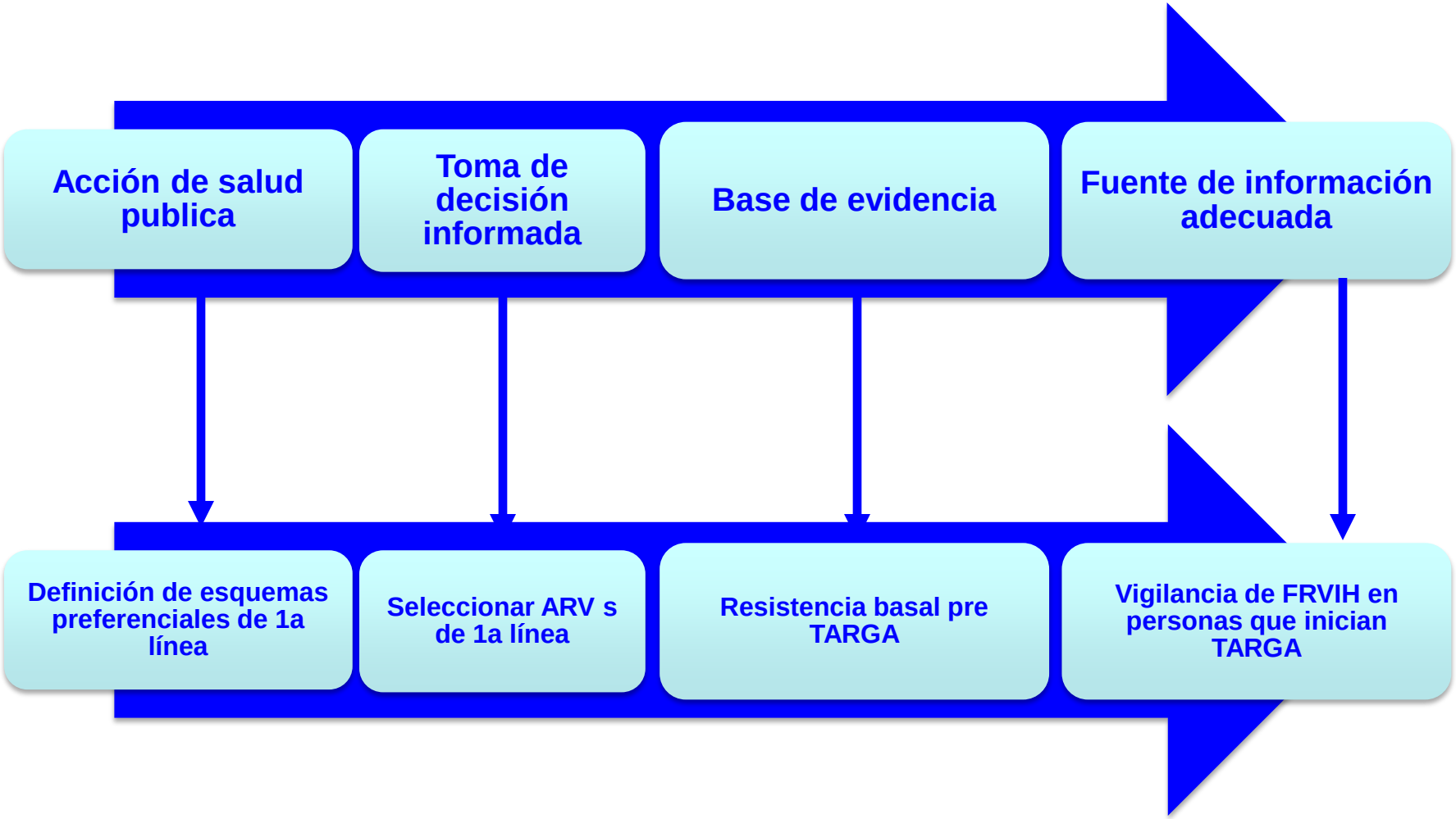
Vigilancia de FRVIH en personas que empiezan TAR

Monitoreo de Indicadores de Alerta Temprana de FRVIH

Vigilancia de FRVIH inicial en niños con menos de 18 meses

Vigilancia de resistencia adquirida en personas en TAR de primera línea

Generar datos de FRVIH para acciones de salud publica



1. Vigilancia de resistencia transmitida (RT) del VIH en personas con infección reciente

Objetivos de Salud Publica:

- Alertar sobre la transmisión del VIH resistente a los medicamentos ARV.
- Informar sobre la eficacia de las estrategias de prevención, especialmente para los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral (prevención positiva).
- Permitir que los Programas puedan reaccionar con tiempo para enfrentar necesidades futuras: análisis coste-efectividad de uso de pruebas de FRVIH pre TAR, cambio de de primera línea con NNRTI a IP/r, planificación para futuras necesidades de actualización de regímenes de primera línea.
- Apoyar la actualización de los regímenes de PTMI, PrEP, PEP actualmente en uso.

Protocolo genérico de OMS en revisión

Resistencia transmitida en “recién infectados”

Los criterios para identificar personas con infección supuestamente reciente deben ser seleccionados y combinados según el tipo de población del estudio.

- Nuevo diagnostico de VIH+

Y

- < 25 años (<22 preferiblemente)
- Ninguno embarazo previo (en mujeres)
- Primera exposición a comportamiento de riesgo en los últimos tres años (en PEMAR)
- CD4 >500 cel/mm^3 (si disponible)

O

- Método de Laboratorio: seroconversion o *Recent Infection Testing Algorithm* (RITA) http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/sti_surveillance/en/index.html

Vigilancia de resistencia transmitida (RT)

Objetivo	Estimar la prevalencia de RT en personas con infección reciente.
Población	Personas con infección reciente (población general, embarazadas, PEMAR)
Diseño del estudio	Calculo de la muestra para prevalencia puntual (intervalo de confianza)
Tipo de Vigilancia	▪ Estudios de RT integrados en estudios de seroprevalencia en embarazadas. ▪ Estudios de RT integrados en estudios biológicos comportamentales en PEMAR. ▪ Estudios transversales en clínicas de atención prenatal y de testeo voluntario y consejería centinela. ▪*Selección de muestras a nivel de laboratorio (Lab Nacional de Referencia)*
Resultados	Estimativa nacional de prevalencia puntual de RT (a cualquier ARV y a cada clase de ARV) en la población general, embarazadas o PEMAR.

2. Vigilancia de FRVIH en personas que empiezan TAR

Objetivos de salud publica:

Informar:

- Selección de los ARV para la primera línea de terapia antirretroviral y los regímenes preferenciales actualmente en uso.
- Análisis de coste-efectividad para la implementación de las pruebas de FRVIH pre TAR, cambio de primera línea con NNRTI a IP/r.
- Cambios de primera línea de NNRTI a IP/r.
- Implementación de genotipaje para guiar la terapia individual de primera línea;
- Implementación/intensificación del monitoreo con carga viral para detectar fallas tempranas presumiblemente asociadas con FRVIH pre-ART.

Protocolo generico de OMS en finalización

Vigilancia de FRVIH en personas que empiezan TAR

Objetivo	Estimar la prevalencia de FRVIH en personas que empiezan TAR
Población	Cualquier paciente elegible para empezar TAR según normas nacionales.
Diseño del estudio	Calculo de la muestra para prevalencia puntual (intervalo de confianza)
Tipo de vigilancia	▪Estudio transversal en centros de TAR centinela (representatividad geográfica y mayor volumen de pacientes que inician TAR) ▪*Selección de muestras a nivel de laboratorio (Lab Nacional de Referencia)*
Resultado	Estimativa nacional de prevalencia puntual de resistencia pre TAR (a cualquier ARV y a cada clase de ARV).

3. Vigilancia de resistencia adquirida en personas en TAR de primera línea

Objetivos de salud publica:

- Informar sobre el nivel de supresión virológica en diferentes tiempos después del inicio del TAR (12-15, 24-36 meses) y en centros de TAR con diferentes modelos de atención.
- Apoyar la toma de decisión sobre ARV de segunda línea.

Protocolo genérico de OMS disponible en la pagina:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75205/1/WHO_HIV_2012.15_eng.pdf

Vigilancia de resistencia adquirida

Objetivo	Estimar de tasa de supresión virológica en diferentes tiempos de seguimiento después del inicio del TAR (12-15; 24-36 meses). Caracterización de mutaciones al fracaso terapéutico.
Población	Pacientes en TAR que alcanzan los tiempos establecidos en tratamiento (12-15; 24-36 meses) en las clínicas de TAR.
Metodo	Muestreo primario: muestreo estratificado de clínicas de TAR para representar todos los posibles modelos de atención. Muestreo secundario: basado en clasificación LQAS de cada centro centinela (*bottom-up*), o % acumulado de estimativa de tasa de supresión virológica (*top down*).
Tipo de vigilancia	(Ver posibles escenarios para LAC)
Resultados	Estimativa de tasa de supresión virológica a 12-15 meses y 24-36 meses de TAR. Descripción de FRVIH en pacientes con fracaso virológico.

Posibles escenarios en LAC

Escenario	No se utiliza CV ni genotipaje	Se utiliza CV y no el genotipaje	Se utilizan CV y genotipaje
Metodo	Estudios transversal de OMS	Análisis de los datos de CV de tasa de supresión virológica (por cada centros de TAR) y estudio transversal de genotipaje en pacientes con fracaso terapéutico (1st line).	Análisis de datos de CV y genotipaje para calcular los indicadores de supresión virológica de los estudios de OMS.

4. Vigilancia de FRVIH en niños con <18 meses

Objetivos de salud publica:

- Apoyar la toma de decisión sobre la selección de esquemas de TARV de primera línea para pacientes pediátricos, y/o el uso de genotipaje en niños recién diagnosticados con VIH.
- Evaluar el impacto de la implementación de PTMI sobre los patrones de resistencia adquirida por los niños expuestos a los medicamentos ARV para la PTMI.

Protocolo genérico de OMS

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75202/1/WHO_HIV_2012.17_eng.pdf

Vigilancia de FRVIH en niños con <18 meses

Objetivo	Estimar la FRVIH inicial en niños con menos de 18 meses recién diagnosticados con VIH.
Población	Niños con menos de 18 meses recién diagnosticados con VIH.
Metodo	Calculo de la muestra para prevalencia puntual basada en prevalencia esperada, nivel de confianza, precisión, tasa de no amplificación y efecto de diseño.
Tipo de vigilancia	Estudio transversal retrospectivo con muestras conservadas en laboratorio(s) de referencia. Estudio prospectivo con muestras recibidas en laboratorio(s) de referencia para test diagnostico virológico (ex. PCR DNA).
Resultados	Estimativa nacional de FRVIH inicial (a cualquier ARV y a cada clase de ARV) y caracterización de mutaciones (en general y según exposición conocida o no a PTMI).

5. Indicadores de Alerta Temprana (IAT) de FRVIH

- Los IAT son indicadores de calidad de atención que evalúan factores asociados al fracaso virológico y a la aparición de FRVIH en pacientes en TAR.
- Se recomienda el monitoreo de los IAT en TODAS las clínicas de TAR (o en un conjunto representativo por muestreo estratificado) como rutina de monitoreo y evaluación.
- Los IAT tienen definiciones y metas estandarizadas.
- Los resultados proporcionan información especifica de cada clínica de TAR y ofrecen una oportunidad para acciones correctivas locales para mejorar la calidad de la atención.

IAT de FRVIH de OMS (2004-2010)

IAT	meta
1. % de pacientes que inician un esquema de TAR de primera línea apropiado.	100%
2. % de pacientes que abandonan el TAR durante los primeros 12 meses	≤ 20%
3. % de pacientes que permanecen en primera línea de TAR a 12 meses	≥ 70%
4. % retiro puntual de medicamentos	≥ 90%
5. % de pacientes que acuden puntualmente a todas sus consultas	≥ 80%
6. % meses sin desabastecimiento de ARV	100%
7. % con 100% adherencia (ex. conteo de pastillas)	≥ 90%
8. % con carga viral <1000 copias/ml a 12 meses	≥ 70%

TABLE 3. Summary of four HIV drug resistance early warning indicator results in Latin America and the Caribbean, 2007–2009[a]

HIVDR early warning indicator[b]	WHO target, %	Sites meeting WHO target, %		
		2007	2008	2009
EWI 1a: Percentage of patients initiating ART during a selected time period who are initially prescribed, or who initially pick up from the pharmacy, an appropriate first-line ART regimen	100	47.6 (20/42)	29.3 (12/41)	41.9 (18/43)
EWI 2: Percentage of patients initiating ART in a selected time period who are lost to follow-up during the 12 months after starting ART	≤ 20	78.6 (33/42)	62.5 (10/16)	93.7 (15/16)
EWI 3 a: Percentage of patients initiating ART during a selected time period who are taking an appropriate first-line ART regimen 12 months later	≥ 70	69.8 (30/43)	73.5 (25/34)	83.8 (31/37)
EWI 6b: Percentage of months in a designated year in which there were no ARV drug stock-outs	100	48.5 (16/33)	36.4 (4/11)	77.3 (17/22)
EWI 6a: Percentage of patients on first-line ART whose regimen was stopped, modified, or incompletely dispensed at the pharmacy due to ARV stock-outs or shortages during a designated year	0	80.0 (4/5)	100.0 (4/4)	100.0 (1/1)

HIVDR: HIV drug resistance, WHO: World Health Organization, EWI: early warning indicator, ART: antiretroviral treatment, ARV: antiretroviral.

[a] Summary results from 85 ART sites in 19 countries in Latin America and the Caribbean (Bahamas, Barbados, Belize, Colombia, Dominica, Dominican Republic, El Salvador, Grenada, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Jamaica, Montserrat, Nicaragua, St. Kitts and Nevis, St. Vincent and the Grenadines, St. Lucia, Suriname) that reported EWI as of December 2010.

[b] EWI 2008 version.

- *Ravasi G. et al. Pan-American Journal Public Health, 2011.*

IAT de FRVIH de OMS - 2012 Revisión

- Nueva guía disponible (2012).
- Se evaluaron los IAT en base a un método de GRADO de asociación con FRVIH y metas esperadas.
- Los IAT sin fuerte asociación con FRVIH se eliminaron.
- Simplificación y armonización con otros indicadores (GARP)

http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ewi_meeting_report/en/index.html

IAT de FRVIH de OMS (2012)

▪ IAT1 (IAT4, 2010) % de pacientes que retiraron sus ARVs con no más de dos días de atraso.
▪ IAT2 (IAT3, 2010) % de pacientes que permanecen vivos y en tratamiento 12 meses después de haber iniciado el TAR. (GARP 4.2a)
▪ IAT3 (IAT6, 2010) % de meses sin desabastecimiento durante un año calendario.
▪ IAT4 (IAT1, 2010) % de pacientes que retiran en la farmacia mono o bi-terapia.
▪ IAT5 (IAT8, 2010) % de pacientes con carga viral <1000 copias/ml después de 12 meses de TAR.

Informe de IAT (2012): Puntuación de metas

Rojo	Desempeño pobre
Amarillo	Desempeño aceptable
Verde	Desempeño excelente
Gris	Datos no disponibles

IAT de FRVIH de OMS (2012): metas

IAT	Metas
1. Retiro puntual	• rojo: <80% • amarillo: 80–90% • verde: >90%
2. Retención en tratamiento	• rojo: <75% en TAR a 12 meses • amarillo: 75–85% en TAR a 12 meses • verde: >85% en TAR a 12 meses
3. Desabastecimiento	• rojo: <100% de 12 meses sin desabastecimiento • verde: 100% de 12 meses sin desabastecimiento
4. Practicas de TAR	• rojo: >0% de mono o bi-terapias dispensadas • verde: 0% de mono o bi-terapias dispensadas
5. Supresión de carga viral a 12 meses	• rojo: <70% con carga viral suprimida a 12 meses • amarillo: 70–85% con carga viral suprimida a 12 meses • verde: >85% con carga viral suprimida a 12 meses

Tabla de Desempenho de clinicas de TAR

Clinic	EWI 1 On-time pill pick-up	EWI 2 Retention	EWI 3 Drug stock-outs	EWI 4 Dispensing practices	EWI 5 VL suppression
1	95%	77%	100%	95%	95%
2	70%	95%	100%	88%	98%
3	100%	82%	75%	0%	75%
4	85%	....	100%	0%	95%
5	97%	60%	95%	0%	50%
....	....	....	.....	....	....
....	....	....	....	....	....
100	100%	100%	100%	0%	100%

La puntuación de metas permite:

- Organizar análisis y presentación de los resultados.
- Interpretar los resultados a nivel de clínica y nacional.
- Distribución estratégica de recursos.

Conclusiones

- La FRVIH puede reducir la efectividad del TAR y de regímenes profilácticos con ARV (PTMI, PEP, PrEP).
- Los Programas Nacionales deben optimizar el uso del TAR, mejorar la calidad de la atención, promover la adherencia y retención en atención, y potenciar la efectividad del TAR y supresión virológica (prevención de FRVIH).
- La vigilancia de FRVIH proporciona información estratégica para los Programas Nacionales y clínicas de TAR para la toma de decisiones para acciones de mejora de la calidad y de actualización de normas de TAR.
- La vigilancia de la FRVIH debería ser parte de un plan integral de vigilancia del VIH a nivel nacional.
- Estudios piloto se están implementando en países seleccionados.
- La nueva estrategia de FRVIH de la OMS será lanzada en 2013.

Gracias

Consulta Técnica Regional de FRVIH - Brasilia, 11-13 Diciembre, 2012

Pan American Health Organization
World Health Organization

PAHO response to HIV