

La estrategia mundial de la Organización Mundial de la Salud para la prevención y evaluación de la farmacorresistencia del VIH

Diane E Bennett^{1}, Silvia Bertagnolio¹, Donald Sutherland² y Charles F Gilks¹*

¹Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

²Public Health Agency of Canada, Ottawa, Canadá

*Correo-e del autor responsable de la correspondencia: bennettd@who.int

El acceso al tratamiento antirretroviral (TARV) contra el VIH se ha expandido con rapidez en países con recursos limitados. Las opciones de tratamiento se han simplificado y estandarizado, recomendándose por lo general un tratamiento de primera línea de gran potencia y un tratamiento alternativo de primera línea de gran potencia. En un principio se temió que se produjera una farmacorresistencia del VIH (FR-VIH) generalizada, pero los informes procedentes de países con recursos limitados sugieren que la eficacia de sus programas iniciales de TARV es similar a la observada en países con abundantes recursos, lo cual debería limitar la farmacorresistencia del VIH si se mantiene la eficacia del programa durante la expansión del acceso. Es necesario minimizar las interrupciones del TARV a fin de mantener la supresión viral en el tratamiento de primera línea durante el mayor tiempo posible. La falta de disponibilidad de medicamentos adecuados de segunda línea es motivo de preocupación, al igual que la acumulación adicional de mutaciones de la resistencia a falta de pruebas de la carga viral que permitan determinar el fracaso del tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una estrategia que requiere de recursos mínimos para la prevención y evaluación de la FR-VIH en países con recursos limitados. La Red Mundial HIVResNet de la OMS ofrece herramientas normalizadas, capacitación, asistencia técnica, garantía de la calidad para los laboratorios, análisis de resultados y recomendaciones de directrices y medidas de salud pública. Las estrategias nacionales se centran en evaluaciones con fin de orientar las medidas de salud pública inmediatas para mejorar la eficacia del programa de TARV, para minimizar la FR-VIH y orientar la selección de los tratamientos más adecuados. A escala mundial, la Red HIVResNet de la OMS recopila y analiza datos para apoyar políticas y directrices internacionales fundamentadas en evidencias científicas. Una serie de organizaciones internacionales importantes ofrecen apoyo financiero, mientras que expertos mundiales en FR-VIH prestan apoyo técnico. Hasta diciembre del 2007, 25 países estaban planificando o implementando la estrategia; siete países informan sus resultados en este suplemento.

Antecedentes sobre la estrategia de la OMS

Expansión del acceso al tratamiento antirretroviral en países con recursos limitados

La expansión rápida del acceso al tratamiento antirretroviral (TARV) contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en países con recursos limitados es una prioridad internacional. Los países del Grupo de los Ocho y los Estados miembros de las Naciones Unidas han suscrito el objetivo mundial de lograr un acceso universal al TARV para el año 2010. La Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, el Plan de Emergencia del Presidente de Estados Unidos para el Alivio del SIDA, el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, junto con un gran número de organizaciones socias han expresado su compromiso firme para apoyar la expansión del acceso al TARV. Un gran número de países se han fijado como meta para 2010 dar acceso al TARV al 80% de las personas que lo necesitan [1]. Responder a esta necesidad con rapidez y lograr que los pacientes sigan recibiendo el TARV adecuado es un desafío, habida cuenta de la infraestructura sanitaria mínima existente, la falta de personal capacitado e instalaciones idóneas, las complejidades que entraña pedir, enviar y almacenar los medicamentos, y la capacidad insuficiente de laboratorios.

Según las estimaciones, en diciembre de 2006, 2.015.000 personas que vivían con el VIH recibían tratamiento en países de ingresos bajos y medianos, lo que representa una cobertura de 28% de los 7,1 millones de personas que se estima necesitan TARV [2]. En el África subsahariana y Asia meridional y sudoriental, las dos áreas en las que residen >90% de las personas que necesitan TARV, la ampliación del acceso al tratamiento ha sido rápida, si bien siguen existiendo importantes necesidades. Según las estimaciones, en diciembre de 2006, 1,3 millones de personas recibían TARV en el África subsahariana, con una cobertura del 28% de las personas que lo necesitan, mientras que 3 años antes 100.000 personas estaban en tratamiento y la cobertura era sólo del 2%. En Asia oriental, meridional y sudoriental, 280.000 personas recibían TARV en diciembre de 2006 (19% de las que lo necesitaban), esto es, un número cuatro veces mayor en comparación con las 70.000 personas que recibían TARV a finales de 2003.

El contexto para la ampliación del acceso al TARV hace poco práctico el enfoque utilizado en los países con abundantes recursos, que consiste en una atención especializada de los pacientes basada en un seguimiento de laboratorio complejo que ayuda a elegir el tratamiento más adecuado de entre la amplia gama de opciones de fármacos antirretrovirales (ARV) existente. Las regiones del África subsahariana y Asia sudoriental sólo cuentan con 2–4 trabajadores de la salud por cada 1.000 habitantes, a diferencia de los 18–23 profesionales por cada 1.000 habitantes de que disponen Europa y las Américas [3]. Por otra parte, existen otros muchos problemas médicos que requieren atención urgente. El enfoque de salud pública para ampliar rápidamente el acceso al TARV al máximo número posible de personas que lo necesitan se basa, por lo tanto, en protocolos normalizados y simplificados de tratamiento, enfoques normalizados de manejo de los pacientes y prestación descentralizada de servicios [4]. El enfoque utiliza el principio coordinador de los “Tres unos” (un marco integral de acción sobre el VIH/SIDA acordado por las principales partes interesadas, una autoridad nacional de coordinación del SIDA y un sistema acordado de vigilancia y evaluación a nivel del país) [5]. En el marco del enfoque de salud pública, los profesionales clínicos no toman decisiones sobre tratamientos

individualizados; la selección del tratamiento terapéutico viene dictada por la política nacional, que a su vez se orienta por las recomendaciones de la OMS [6]. Este enfoque permite a los profesionales de la salud con una formación mínima prestar atención a un gran número de pacientes en instalaciones que no disponen de recursos sofisticados. La ampliación del acceso al TARV se basa en un tratamiento de primera línea consistente en un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI), reforzado por dos inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTI). De ser necesario, el tratamiento de primera línea se puede sustituir por otro alternativo que incluya un INNTI diferente y/o un INTI diferente, en caso de toxicidad, interacciones medicamentosas u otras condiciones de salud. Cuando el tratamiento de primera línea fracasa, debería aplicarse un tratamiento de segunda línea, consistente en un inhibidor de la proteasa (IP), idealmente reforzado con ritonavir, y dos INTI. La selección nacional del tratamiento de primera línea para la población tiene en cuenta la posible eficacia, la durabilidad y la tolerabilidad (los criterios utilizados en países con abundantes recursos), aunque también se considera si los ARV están registrados y se comercializan en el país, sobre todo en combinaciones en dosis fijas [7], su costo [6,8] y si los medicamentos se pueden transportar y almacenar sin refrigerar [9]. Los tratamientos de segunda línea utilizados en países con recursos limitados suelen seguir las recomendaciones de la OMS, aunque la selección de los medicamentos de segunda línea se basa principalmente en su disponibilidad y asequibilidad. En la medida de lo posible, el objetivo que se persigue es minimizar la resistencia cruzada resultante del tratamiento de primera línea [10]. Dada la escasez de instalaciones de laboratorio, las decisiones de comenzar, sustituir un ARV de primera línea por otro o cambiar a un tratamiento de segunda línea se toman en gran medida basándose en la observación clínica y los estadios clínicos definidos por la OMS o, si existen, el recuento de linfocitos CD4 [11], y parámetros de hematología y bioquímica. Las mediciones de la carga viral no se recomiendan ni se realizan de forma rutinaria debido a su costo y complejidad, y a la falta de instalaciones de laboratorio. En casi todos los países que están procediendo a ampliar el acceso al TARV, la política nacional relativa al TARV se basa en las directrices de la OMS [2,12].

Farmacorresistencia del VIH

Dado el número limitado de tratamientos terapéuticos disponibles en los países con recursos limitados, es especialmente importante minimizar la farmacorresistencia del VIH (FR-VIH). La evolución de las subpoblaciones farmacorresistentes del VIH pueden limitar considerablemente la capacidad de los ARV de inhibir la replicación del virus del VIH. El VIH evoluciona rápidamente dentro del cuerpo humano; tiene una alta tasa de replicación (cada día se producen hasta diez mil millones de nuevos viriones en una persona sin tratar [13]) y una alta tasa de mutación. Las enzimas que produce el VIH para apoyar su propio ciclo de vida, que incluyen la proteasa y la transcriptasa inversa (cuya acción tratan de bloquear los medicamentos en los que se basa la expansión del acceso al TARV) pueden funcionar incluso con numerosas mutaciones [14]. Durante el TARV, pueden surgir cepas que contienen mutaciones asociadas a la resistencia en pocos días si la presión farmacológica no es suficiente para bloquear la replicación. Una vez que las cepas resistentes surjan y se multipliquen, persisten de forma indefinida. Cuando se interrumpe el tratamiento o se cambia de tratamiento, las cepas resistentes al tratamiento anterior rápidamente dejarán de constituir las cuasiespecies circulantes con mayor presencia, y es posible que los métodos convencionales de genotipificación no puedan detectarlas. No obstante, esas cepas son “archivadas” en células de memoria y pueden volver a aparecer si se reinicia el tratamiento con los medicamentos a los que son resistentes. Con frecuencia, las mutaciones que

crean resistencia a un medicamento también provocan resistencia cruzada a otros fármacos pertenecientes a la misma clase de ARV [15,16]. El tratamiento con menos de tres medicamentos, o con una combinación de tres medicamentos no potentes, puede dar lugar con rapidez a la aparición de la FR-VIH, como también puede hacerlo agregar un fármaco a un tratamiento que presenta fracaso. Interrumpir el tratamiento, incluso por unos pocos días, también puede provocar niveles subóptimos de ARV, el fracaso del tratamiento y el desarrollo de la farmacorresistencia. Idealmente, el TARV debería mantener los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 por debajo de los límites de detección de las pruebas comerciales (esto es, <50–400 copias/ml), lo que minimizará también el desarrollo y replicación de otras mutaciones de resistencia [17]. Es posible que oscilaciones pasajeras a 1.000 copias/ml no den lugar al desarrollo y replicación de nuevas mutaciones de resistencia [18], pero prolongar un régimen que presenta fracaso cuando la carga viral es superior puede hacer que se produzcan más mutaciones de resistencia, además de mutaciones compensadoras que pueden fortalecer las cepas resistentes [19,20]. Sin embargo, continuar el TARV con un régimen terapéutico al que se ha desarrollado resistencia está asociado a resultados clínicos considerablemente mejores que si se interrumpe el tratamiento [20–22].

Factores potencialmente asociados a la farmacorresistencia del VIH en países con recursos limitados

Algunos aspectos de la estrategia de salud pública del TARV, cuando se implementa con éxito, facilitan la limitación de la FR-VIH. Todos los pacientes que reciben TARV son tratados con regímenes terapéuticos de tres medicamentos de gran potencia que pueden inhibir de forma fiable la replicación del VIH a niveles de <50 copias/ml y bloquear también la aparición y replicación de cepas farmacorresistentes [23]. La disponibilidad de un número limitado de tratamientos y el uso de combinaciones en dosis fijas fomenta el cumplimiento del tratamiento [24] y también puede limitar los cambios innecesarios de tratamiento y la ingesta selectiva de medicamentos [25]. La prescripción generalizada de TARV inadecuado se observa con mayor frecuencia en países en los que existe una amplia gama de fármacos ARV disponibles, como en México [26], que en países que han adoptado un enfoque de salud pública y en los que se utiliza un número limitado de tratamientos en el sector público.

A pesar de las dudas que existían al respecto, los datos demuestran que incluso en países con recursos muy limitados, los programas de TARV basados en un enfoque de salud pública han obtenido una eficacia similar a la observada en cohortes clínicas en Estados Unidos y Europa con tratamientos similares [27–31]. Uno de los principales retos consiste en reproducir estos resultados óptimos en nuevos centros de dispensación de TARV a medida que se amplía su utilización con vistas a lograr el acceso universal al TARV. Otros desafíos incluyen la formación de un mayor número de personal, la retención del personal que ya ha recibido formación (cuando se les ofrezcan trabajos más lucrativos en países con abundantes recursos o cuando el propio personal pueda estar infectado por el VIH [32]), y la expansión de los sistemas de supervisión, monitoreo, servicio de laboratorio y administración de fármacos. En este contexto existen numerosos factores que podrían dar lugar a la interrupción del tratamiento o a un tratamiento subóptimo, lo que a su vez puede conllevar una presión farmacológica insuficiente y la aparición de la farmacorresistencia.

Los factores relacionados con los pacientes que facilitan su incumplimiento del tratamiento y que dan lugar a interrupciones del tratamiento son similares a los que se dan en los países ricos [33]. No obstante, los obstáculos programáticos que dificultan un acceso continuo al TARV desempeñan un papel más importante en la falta de constancia del paciente para tomar la medicación y en el surgimiento de FR-VIH evitable en los países con recursos limitados. Entre los obstáculos se incluyen los gastos por el tratamiento o medicamentos [27,34–37], así como las largas distancias que el paciente debe recorrer hasta el centro de TARV y la falta de transporte asequible [33,38–41]. El desabastecimiento en el suministro de ARV tanto a nivel de los centros como a escala nacional también provoca interrupciones en el TARV. La incapacidad de recoger los medicamentos a tiempo, que puede deberse a dificultades de transporte, una enfermedad, otras obligaciones o la falta de fondos en programas en los que se requieren pagos, puede dar lugar a la resistencia a los INNTI [44,45], incluso aunque los medicamentos sean recogidos tan sólo 48 horas después de que al paciente se le haya acabado la medicación recetada anteriormente, ya que un INNTI permanecerá a niveles subterapéuticos en el cuerpo humano durante más tiempo que los INTI, con consecuencias equivalentes a las de una monoterapia. La pérdida temporal de pacientes durante el seguimiento en los programas de TARV o las interrupciones del tratamiento también pueden dar lugar a la resistencia [36,46,47]; sobre todo en casos en los que el paciente ya había mostrado problemas de incumplimiento del tratamiento, un lapso en la asistencia clínica de días a meses puede provocar la resistencia a los INNTI por la misma razón. En la mayoría de los países con recursos limitados, cuando los pacientes con un tratamiento interrumpido finalmente vuelven a acudir al centro para reanudar su TARV, es probable que sean tratados con el mismo tratamiento de primera línea para el que quizás tengan “archivada” resistencia a los INNTI. En cierta medida, estas fuentes de farmacoresistencia se pueden prevenir aplicando recursos especialmente asignados para tratar este problema dentro del enfoque existente de salud pública en programas actuales [48,49]. Mantener la continuidad del tratamiento cuando se producen situaciones de conflicto humano o desastres naturales es especialmente difícil, si bien una planificación minuciosa y la asignación de recursos específicos han logrado minimizar las interrupciones en ciertos entornos [50].

En países con recursos limitados, tratar con éxito a pacientes durante el mayor tiempo posible con un tratamiento ininterrumpido de ARV de primera línea, que es más fácil de administrar [51], está asociado a mayores niveles de cumplimiento del tratamiento y tiene un costo inferior a un TARV de segunda línea, es primordial tanto para prevenir la resistencia como para favorecer la buena salud de las personas que viven con el VIH [49]. En ocasiones, la ocurrencia de eventos adversos durante un tratamiento de primera línea puede dar lugar a cambios innecesarios a tratamientos de segunda línea más complejos cuando, debido a su costo, no sea posible su sustitución con ARV alternativos de primera línea adecuados [52].

Algunos aspectos relacionados con el enfoque de salud pública tal como se ha adoptado actualmente se asocian a la aparición de mutaciones adicionales de resistencia durante los regímenes terapéuticos de TARV que presentan fracaso. Los tratamientos de primera línea más habituales en países que han adoptado un enfoque de salud pública actualmente se basan en estavudina o zidovudina más lamivudina y un INNTI [2]. La determinación clínica o inmunológica del fracaso del TARV en ausencia de un seguimiento de la carga viral se asocia a cambios innecesarios a un TARV de segunda línea en ausencia de fracaso virológico, aunque también a la prolongación de un tratamiento que presenta fracaso y un cambio “tardío” a un tratamiento de segunda línea [53–55]. Los cambios tardíos en un tratamiento de primera línea

que incluye INTI se asocian a la acumulación de mutaciones del análogo de la timidina y otras mutaciones de resistencia [20,54], que pueden causar resistencia cruzada a muchos, y posiblemente a todos, INTI que podrían utilizarse en un tratamiento de segunda línea. Este fenómeno tiene menos probabilidades de ocurrir cuando se incluye tenofovir en el tratamiento de primera línea [56]; no obstante, el tenofovir no se encuentra disponible de forma general o no es asequible para la mayoría [52]. Incluso cuando es posible realizar pruebas de la carga viral, los patrones de resistencia desarrollados pueden limitar gravemente las opciones de INTI para los tratamientos de segunda línea [10]. Los principales medicamentos incluidos en los tratamientos de segunda línea recomendados por la OMS, como los inhibidores de la proteasa reforzados con tenofovir, abacavir y ritonavir siguen sin estar disponibles o no son asequibles en muchos países [9,57]. Muchos centros de TARV todavía no tienen tratamientos de segunda línea para pacientes en los que fracasa el tratamiento de primera línea; esta falta de disponibilidad de tratamientos de segunda línea es una de las principales fuentes evitables de la aparición de la resistencia.

Hay pocas probabilidades de que los regímenes terapéuticos de TARV de último recurso (que deben utilizarse cuando ha fracasado el tratamiento de segunda línea), incluidas nuevas clases de fármacos, estén disponibles de forma generalizada en países con escasos recursos en los próximos 5 años, debido a su costo y complejidad, así como al hecho de que las empresas farmacéuticas apenas encuentran incentivo económico en registrarlos en países con recursos limitados [1]. En marzo/abril de 2006, solamente 4% de los pacientes que seguían un TARV en países con recursos limitados recibían tratamientos de segunda línea [2], por lo que es poco probable que actualmente la falta de tratamientos de último recurso contribuya de forma considerable a la resistencia. No obstante, con el tiempo, la necesidad de mantener a los pacientes en un tratamiento de segunda línea que presenta fracaso podría contribuir también a la aparición de la resistencia.

Farmacorresistencia del VIH asociada a la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH

Se ha informado de la presencia de mutaciones de resistencia a INNTI en 20–69% de las mujeres [58,59] que han recibido una dosis única de nevirapina (NVP). Aunque sea subóptima, por razones programáticas la NVP monodosis es la intervención de profilaxis para los ARV más habitual utilizada para prevenir la transmisión materno-infantil (PTMI) del VIH en países con recursos limitados debido a su seguridad, eficacia, simplicidad y bajo costo [60]. No se ha observado que las mutaciones de resistencia a los INNTI asociadas a la NVP monodosis, a diferencia de las que aparecen con una presión farmacológica inadecuada del TARV con una duración de semanas a meses, influyan en los resultados del TARV siempre y cuando éste comience >6 meses después de la PTMI [59,61]. La breve duración de la exposición a la NVP monodosis podría limitar el número de mutaciones archivadas en reservorios virales [62]. No se ha observado que la administración previa de NVP monodosis reduzca la eficacia de la PTMI en embarazos posteriores [61]. Dado que relativamente pocas mujeres idóneas están recibiendo PTMI (11% en los países con recursos limitados en diciembre de 2006 [2]), y dado que menos del 20% de las mujeres que reciben una dosis única de NVP pueden optar inmediatamente al TARV [60], actualmente es poco probable que la PTMI incida de forma importante en la FR-VIH a nivel poblacional. Cada vez más, las mujeres aptas para recibir TARV durante el embarazo siguen un régimen terapéutico que combina tres fármacos de gran potencia [47]. En el

caso de las mujeres no consideradas aptas para recibir TARV, se recomienda la PTMI utilizando combinaciones de ARV para minimizar la resistencia [47], aunque la mayor complejidad de la administración y su costo pueden enlentecer la expansión.

Se han observado casos de resistencia a los INNTI en niños cuyas madres han recibido NVP monodosis para PTMI y se ha asociado al fracaso de tratamientos basados en INNTI utilizados posteriormente para TARV pediátrico [59,63]. No obstante, dado que 85–95% de los niños cuyas madres reciben NVP monodosis no llegan a infectarse por el VIH [64], y dado que solamente 11% de las mujeres embarazadas aptas reciben actualmente PTMI en países con recursos limitados, actualmente ésta es una causa poco frecuente de resistencia en los niños a nivel poblacional. Los tratamientos basados en combinaciones recomendados para la PTMI y para prevenir la transmisión posparto a lactantes están siendo ampliados y deberían minimizar la resistencia [47], aunque es importante dispensar tratamientos adecuados a los niños infectados por el VIH cuyas madres recibieron NVP monodosis.

En países con recursos limitados, el fracaso del TARV y la aparición de la FR-VIH en niños también están asociados al uso inadecuado de formulaciones para adultos cuando no se dispone de formulaciones pediátricas, y a problemas de dosificación inadecuada, mala absorción o cumplimiento [65]. Se ha dado prioridad a nuevas formulaciones, que están empezando a estar disponibles con una mayor orientación sobre la dosificación adecuada en función del peso [7,47,66], pero siguen necesitándose estrategias mejores para reducir los obstáculos al acceso y fomentar un mejor cumplimiento.

Transmisión de la farmacorresistencia del VIH

La prevalencia de la FR-VIH transmitida depende de numerosos factores, si bien uno de los más importantes es la utilización del TARV, esto es, el alcance del uso del TARV en una zona, el período de tiempo durante el que se ha utilizado ampliamente y el número y porcentaje de personas que reciben actualmente un tratamiento que presenta fracaso [67–69]. Según las estimaciones, en la mayoría de los países con recursos limitados, 15–20% de las personas infectadas por el VIH necesitan TARV [2], y solamente 28% de esos pacientes recibían TARV a fecha de diciembre de 2006; en 2003, solamente 2% de las personas que necesitaban TARV lo recibían en países con recursos limitados [2]. Basándose en estas cifras, los modelos predicen que es poco probable que se dé una FR-VIH transmitida a un nivel del μ 5% durante muchos años en la mayoría de esos países [67–69]. Dado que la mayoría de los pacientes que reciben TARV comienzan con un tratamiento de gran potencia [4], es probable que el aumento de la transmisión de la farmacorresistencia se vea demorado en comparación con la situación en los países con recursos abundantes, en los que la expansión del TARV se implementó inicialmente con monoterapia y biterapia, que se asocian con el desarrollo de la resistencia. El efecto de mantener a los pacientes con un tratamiento que presenta fracaso a falta de pruebas que permitan determinar la carga viral podría contribuir a un aumento de la transmisión de cepas resistentes del VIH a medida que se amplía el acceso al TARV, si bien será necesario realizar estudios y modelado matemático para cuantificar el alcance de la contribución. En los tratamientos a los que se ha desarrollado una resistencia suele observarse actividad antiviral residual y supresión virológica parcial [22,70,71], lo cual podría disminuir el riesgo de transmisión. Asimismo, los virus resistentes pueden haber perdido fuerza y, por consiguiente, ser menos transmisibles [22,51,72]. Limitar con éxito el comportamiento de riesgo entre los pacientes que reciben TARV

también permitirá reducir la transmisión de cepas resistentes. Los programas “Prevención para positivos” que centran sus esfuerzos en reducir el comportamiento de riesgo de pacientes bajo tratamiento y mejorar el cumplimiento, han demostrado buenos resultados en la reducción de los comportamientos de riesgo de pacientes que reciben TARV en países con recursos limitados, con la consiguiente reducción del riesgo de transmisión del VIH, incluida la transmisión de cepas resistentes [73–77].

En los países con abundantes recursos es habitual estimar la resistencia transmitida basándose en la genotipificación inicial de pacientes aptos para recibir TARV. En la actualidad, es probable que la mayoría de las personas en países con recursos limitados que comienzan un TARV hayan sido infectados hace 10-12 años, o incluso antes, cuando el país no disponía de TARV o éste apenas existía. En países con recursos limitados, la progresión de la enfermedad con relación a la edad es similar a la observada en países con abundantes recursos [78], de tal modo que es probable que la mayoría de las personas que comienzan el TARV hayan sido infectadas de 10 a 12 años antes. Dado que el TARV comienza con un recuento de linfocitos CD4 considerablemente inferior [79,80], el tiempo transcurrido desde el momento de la infección hasta el inicio del tratamiento puede ser incluso mayor. Cuando los pacientes que comienzan actualmente el TARV fueron infectados con el VIH, es poco probable que la transmisión de cepas resistentes estuviera produciéndose a un nivel detectable en las encuestas, dado que el uso del TARV era muy limitado antes de 2004 [2]. Es más probable que la resistencia inicial en pacientes que supuestamente no utilizaron ARV anteriormente y comienzan TARV en países con recursos limitados se deba a que ya recibieron ARV aunque no lo declararan, más que a la resistencia transmitida [54,81].

Estrategia de la OMS para la prevención y evaluación de la farmacorresistencia del VIH

La OMS ha establecido la HIVResNet (Red Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia del VIH), una red mundial integrada por más de 50 instituciones, laboratorios, profesionales clínicos, epidemiólogos y otros expertos en FR-VIH para apoyar los esfuerzos de prevención y evaluación de la FR-VIH, así como el fortalecimiento de capacidades y análisis de datos sobre la materia. Se han creado e implementado herramientas de evaluación normalizadas para entornos con recursos limitados.

A nivel mundial, la OMS y la HIVResNet realizarán análisis para formular recomendaciones fundamentadas en pruebas científicas sobre regímenes terapéuticos de TARV y la implementación de programas que ayuden a limitar la FR-VIH. Los datos obtenidos de las encuestas e indicadores nacionales serán analizados a nivel central a medida que se vayan acumulando más resultados. Se está procediendo a la recopilación y cotejo de los resultados de ensayos clínicos, cohortes de TARV, estudios epidemiológicos moleculares y de otra índole para su uso en modelos matemáticos pertinentes. Los expertos de la HIVResNet contribuyen también a un surtido abanico de grupos de trabajo de la OMS y otras organizaciones internacionales encargados de elaborar directrices relativas a los regímenes terapéuticos de TARV y sus ciclos, la determinación del momento en que se debe cambiar de tratamiento, el monitoreo y evaluación, la profilaxis y prevención de la transmisión del VIH, y la clasificación en orden de prioridad de las formulaciones de fármacos ARV que deben ponerse a disposición de los países en desarrollo.

En las siguientes secciones se describen los métodos específicos. Algunos elementos de la metodología utilizada se describen más a fondo en otros artículos incluidos en este suplemento [82–85].

Estrategias nacionales de prevención y evaluación de la FR-VIH para países que están ampliando el acceso al TARV

Idealmente, los países deberían integrar una estrategia de prevención y evaluación de la FR-VIH en sus planes nacionales de atención a los pacientes con VIH y tratamiento y prevención del VIH. Las evaluaciones y encuestas normalizadas de rutina que requieren recursos mínimos ofrecen información que permite fomentar el uso óptimo de los ARV disponibles a fin de minimizar las interrupciones del TARV y orientar la selección de regímenes terapéuticos de TARV siguiendo un enfoque poblacional. Se hace hincapié en fortalecer los aspectos de los programas existentes de TARV que minimizarán la FR-VIH, entre otros, promover un mejor cumplimiento y seguimiento, eliminar los obstáculos al acceso al TARV y fomentar la continuidad en el suministro de fármacos a nivel de los pacientes individuales y de los centros de TARV. La OMS apoya el fortalecimiento de las capacidades locales para llevar a cabo estas evaluaciones y elaborar intervenciones basadas en sus resultados. La estrategia no pretende duplicar programas ya existentes que buscan mejorar el cumplimiento del tratamiento, asegurar la continuidad del suministro de fármacos y responder a otras cuestiones relacionadas con la FR-VIH o proyectos de investigación en curso, sino que se propone fortalecerlas y poner de relieve el importante papel que desempeñan para limitar la FR-VIH.

Formación de un grupo de trabajo nacional sobre la farmacorresistencia del VIH

La OMS recomienda que el Ministerio de Salud/Consejo Nacional sobre SIDA de cada país establezca un grupo de trabajo sobre la FR-VIH que se encargue de elaborar un plan de prevención, vigilancia y monitoreo de la FR-VIH específico para el país, y de formular recomendaciones fundamentadas en pruebas científicas para la prevención de la FR-VIH. El grupo debería estar integrado normalmente por epidemiólogos y profesionales clínicos y de laboratorio con conocimientos especializados en vigilancia y prevención del VIH, TARV y otras cuestiones relacionadas con el trabajo de laboratorio. Es importante incluir a investigadores científicos nacionales e internacionales que realicen en el país estudios relacionados con la FR-VIH a fin de familiarizarlos más con la estrategia de tal modo que puedan contribuir a ella.

Entre las principales tareas del grupo de trabajo se incluye la compilación de indicadores y la implementación de encuestas tal como se describe más abajo, y la recopilación y cotejo de cualquier información adicional relacionada con la FR-VIH procedente de proyectos o investigaciones que se estén realizando en el país. El grupo de trabajo planificará otras evaluaciones necesarias para aclarar las cuestiones planteadas por los resultados de las encuestas y responder a otras cuestiones específicas del país.

“Indicadores de alerta temprana” de la farmacorresistencia del VIH

La OMS recomienda utilizar la información recopilada de forma rutinaria en las historias médicas y registros farmacéuticos para vigilar el funcionamiento de los centros de TARV con relación a factores que podrían asociarse a la prevención o aparición de la FR-VIH (Cuadro 1).

No se necesitan evaluaciones de laboratorio para predecir la aparición de resistencia evitable cuando se producen niveles inaceptables de prácticas inadecuadas de prescripción, interrupciones del tratamiento y problemas con el suministro de ARV. Los indicadores de alerta temprana del TARV son vigilados en todos los centros de TARV del país o en centros representativos. Los indicadores más importantes permiten verificar en qué grado las prácticas de prescripción aplicadas cumplen con las directrices nacionales e internacionales; los porcentajes de pacientes que siguen recibiendo tratamiento de primera línea y aquellos a los que se ha perdido durante el seguimiento, respectivamente, 12 meses después del inicio del TARV; los porcentajes de pacientes que recogen sus medicamentos ARV antes de que se les haya acabado su medicación recetada anteriormente y los que acuden a sus visitas de seguimiento con regularidad, respectivamente; y la continuidad del suministro de fármacos ARV en el centro. La OMS recomienda establecer objetivos para los indicadores; algunos países particulares pueden establecer objetivos más ambiciosos.

La planificación de estas evaluaciones debería integrarse en el sistema de monitoreo y evaluación a nivel nacional, en colaboración con las principales instituciones que trabajan en el país para apoyar y vigilar el programa de TARV. La implementación se ve facilitada en países en los que la mayoría de los centros de TARV registran sus datos de conformidad con el acuerdo establecido a nivel internacional sobre conjuntos de datos mínimos normalizados para los registros de TARV [86,87]. No obstante, el equipo de FR-VIH de la OMS ha colaborado con gobiernos y otras organizaciones que dispensan TARV a fin de elaborar métodos para extraer indicadores de alerta temprana de una amplia gama de sistemas electrónicos y basados en documentos en papel.

Teniendo en cuenta los resultados, se recomendarán intervenciones rápidas en el centro o centros que corresponda o, si una mayoría de los centros no cumplen con los objetivos, a nivel del programa nacional de TARV. Entre las recomendaciones se podría incluir aumentar la capacitación y recursos para aspectos específicos de la atención, y prestar apoyo específico para mejorar el cumplimiento del tratamiento y reducir los obstáculos para un acceso continuo al TARV [49,88,89]. Se podría recomendar también que se realicen estudios complementarios para determinar con mayor precisión la fuente de los problemas y el tipo de apoyo necesario para resolverlos.

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

Se puede encontrar más información sobre la prevención de la FR-VIH en centros centinela de TARV en un artículo separado incluido en este suplemento [84]. Las encuestas estiman la proporción de pacientes que inician el TARV en cada centro y que logran prevenir la FR-VIH (que se define como supresión de la carga viral) 12 meses después de iniciar el TARV. Las encuestas identifican también mutaciones específicas de FR-VIH y patrones de mutaciones si aparece la resistencia, y evalúan los factores relacionados con los pacientes y con los centros que podrían asociarse a la prevención o aparición de la FR-VIH. La OMS recomienda seleccionar centros centinela de TARV que representen los principales tipos clínicos en el país en cuanto a factores tales como distribución geográfica, recursos y personal disponible, poblaciones tratadas y tamaño de la población bajo tratamiento, y regímenes terapéuticos utilizados. La metodología de evaluación basada en cohortes ha sido concebida para integrarla en el funcionamiento

rutinario de los centros de TARV, con requisitos mínimos en cuanto a recopilación de datos y genotipificación de muestras residuales obtenidas para fines clínicos rutinarios. El principal indicador de los resultados, la prevención de la FR-VIH, se complementa con genotipificación de la FR-VIH e información sobre los pacientes. Se ha elaborado un protocolo separado para los programas de TARV pediátricos.

Cuadro 1. Indicadores de alerta temprana de la farmacorresistencia del VIH de la OMS*

Prácticas de prescripción: objetivo 100% de los tratamientos prescritos cumplen con las directrices nacionales o internacionales

- Porcentaje de pacientes que inician TARV de primera línea durante un período de tiempo determinado a quienes se prescribe o que recogen un tratamiento antirretroviral inicial que cumple con las directrices nacionales o de la OMS.
- Porcentaje de todos los pacientes con TARV a los que durante un período de tiempo determinado se prescribe o que recogen un tratamiento antirretroviral que cumple con las directrices nacionales o de la OMS.

Porcentaje de pacientes perdidos durante el seguimiento en el primer año de TARV: objetivo <20%

- Porcentaje de pacientes que inician TARV durante un período de tiempo determinado y que, 90 días después de su última visita programada de seguimiento dentro de los 12 primeros meses de atención, no han acudido a la clínica o farmacia, y de los que no se tiene conocimiento que se hayan trasladado a otro centro o que hayan fallecido.

Porcentaje de personas que inician tratamiento antirretroviral de primera línea que siguen con un régimen terapéutico de TARV de primera línea recomendado 12 meses después del inicio del TARV: objetivo μ 70%

- Porcentaje de pacientes que inician TARV en el centro durante un período de tiempo determinado y que siguen con un régimen terapéutico de TARV de primera línea que cumple con las directrices nacionales o de la OMS 12 meses después del inicio del TARV.

Recogida a tiempo de los medicamentos antirretrovirales: objetivo μ 90%

- Porcentaje de pacientes en TARV que recogen a tiempo todos sus medicamentos antirretrovirales prescritos (esto es, antes de que se les acabe la medicación recetada anteriormente) durante dos visitas de recogida consecutivas después de recoger sus fármacos en un mes seleccionado.
- Porcentaje de pacientes que inician un TARV durante un período de tiempo determinado y que, en el curso de un año, recogen todos sus medicamentos antirretrovirales antes de que se les acabe la medicación recetada anteriormente.

Mantenimiento puntual de las visitas programadas: objetivo >80%

- Porcentaje de pacientes en TARV que, tras acudir a una visita de seguimiento en un mes seleccionado, acuden a sus dos visitas sucesivas en los 7 días siguientes a la fecha prevista o programada.
- Porcentaje de pacientes que inician TARV durante un período de tiempo seleccionado y que acuden a todas sus visitas de seguimiento en los 7 días siguientes a la fecha prevista o programada durante el primer año.

Desabastecimiento y escasez de antirretrovirales: objetivo 0%

- Porcentaje de pacientes en TARV de primera línea cuyo régimen terapéutico se interrumpió, modificó o expendió de forma incompleta en la farmacia debido a desabastecimiento o escasez de ARV durante un año determinado.
- Porcentaje de pacientes que inician TARV en el centro durante un período de tiempo determinado cuyo régimen terapéutico fue interrumpido, modificado o expendido de forma incompleta en la farmacia durante los 12 primeros meses del TARV debido a desabastecimiento o escasez de ARV.
- Número de meses en los que se produjo algún desabastecimiento o escasez de ARV durante un año.

Indicadores normalizados de cumplimiento: objetivo >90% (vigilados solamente en países en los que se realizan y consignan sistemáticamente recuentos de píldoras o mediciones de cumplimiento normalizadas)[†]

- Porcentaje de pacientes en TARV que presentan >90% de cumplimiento mediante el recuento de píldoras de cada uno de los medicamentos de su tratamiento en todas las visitas de seguimiento o recogida de medicación durante un determinado período de tiempo.
- Porcentaje de pacientes en TARV que presentan >90% de cumplimiento utilizando un instrumento de evaluación estándar aplicado sistemáticamente como por ejemplo la escala analógica visual en todas las visitas durante un determinado período de tiempo.

Carga viral a los 12 meses: objetivo >70% indetectable (vigilado solamente en países en los que se realizan pruebas sistemáticas de la carga viral a los 12 meses)[†]

- Porcentaje de pacientes que inician TARV durante un determinado período de tiempo y que, al cabo de 12 meses, tenían un nivel de ARN del VIH inferior al límite de detección de la prueba utilizada.

**Los indicadores de alerta temprana de la farmacorresistencia del VIH se obtienen en todos los centros de tratamiento antirretroviral del país o en una muestra representativa de centros, y se informa sobre ellos de forma separada para cada centro. Los países compilan solamente indicadores de alerta temprana que se pueden elaborar a partir de los registros médicos existentes. Los centros que no logran cumplir objetivos múltiples pueden necesitar más recursos, capacitación o apoyo específico. Si se observa que un gran número de centros no cumplen con un objetivo, puede ser conveniente adoptar medidas a nivel del programa nacional de tratamiento antirretroviral. Podría ser necesario realizar investigaciones adicionales a fin de identificar la fuente de los problemas y las intervenciones necesarias. † Indicadores facultativos. ARV: antirretroviral.*

La evaluación se centra en una cohorte de 99–129 pacientes que inician consecutivamente TARV de primera línea durante un determinado período de tiempo en cada centro. Incluye la elaboración de una secuencia de referencia de las regiones pertinentes del gen *pol* del VIH para evaluar el subtipo de VIH-1 y la FR-VIH, la obtención de un conjunto de datos demográficos y clínicos, y la consignación de un breve historial del uso de antirretrovirales. La prueba de la carga viral se realiza a los 12 meses para los pacientes que siguen recibiendo TARV de primera línea (incluidos los reemplazos) o antes de cambiar a un tratamiento de segunda línea con anterioridad al transcurso de los 12 meses; si la carga viral es detectable, se procede a genotipificar la FR-VIH. Las encuestas se realizan durante un mínimo de 12 meses después de la inclusión del último participante; cuando se disponga de suficientes recursos, se puede hacer un seguimiento de la cohorte de hasta 72 meses, con pruebas anuales de determinación de la carga viral y genotipificación. En cada centro se realizará un análisis sobre las asociaciones entre la prevención o aparición de la FR-VIH y factores clave tales como el historial de uso de ARV, mutaciones basales de farmacorresistencia, medicamentos antirretrovirales recetados, la puntualidad en la recogida de los ARV y el mantenimiento de las visitas de seguimiento clínico, el cumplimiento del tratamiento y otras variables clínicas.

Los factores relacionados con el centro de TARV se registran al principio de la encuesta, cada año y al final de la encuesta, e incluyen: los regímenes terapéuticos estándar de ARV del centro, el apoyo ofrecido en el centro para fomentar el cumplimiento y el seguimiento, la proporción proveedor-paciente, la continuidad en el suministro de ARV y los obstáculos a los que se enfrentan los pacientes para tener un acceso continuo a ARV (por ejemplo, costos, transporte y tiempos de espera). Los factores relacionados con el centro y otras cuestiones tales como la asociación entre patrones de mutaciones de resistencia observados y el subtipo de VIH-1, se examinarán en análisis de centros múltiples. Se espera que los resultados faciliten la formulación de recomendaciones de intervenciones específicas para mejorar los resultados en las clínicas centinela y, potencialmente, en otros centros. Los patrones de FR-VIH basal y FR-VIH observados en asociación con el fallo virológico pueden contribuir a formular recomendaciones nacionales e internacionales sobre tratamientos de primera y segunda línea idóneos. Las encuestas también podrían proporcionar información sobre la acumulación de mutaciones en casos en los que se utilizan determinantes clínicos e inmunológicos para determinar el momento de cambiar de tratamiento. Los resultados se utilizarán para orientar la planificación de estudios más detallados en cada país.

Los países tienen previsto realizar un ciclo continuo de encuestas en 9–30 centros representativos, efectuando encuestas en 3–10 centros anualmente durante 3 años; en el cuarto año, el ciclo empieza de nuevo en los centros que participaron en la encuesta durante el año 1.

Vigilancia de la FR-VIH transmitida en personas infectadas recientemente

Se puede consultar información detallada sobre la metodología y contexto estadístico de la OMS para los métodos de vigilancia de la FR-VIH transmitida en dos artículos incluidos en este suplemento [83,85]. La OMS recomienda una estrategia que requiere recursos mínimos para evaluar la FR-VIH transmitida en zonas geográficas específicas de países con recursos limitados en los que es probable que la FR-VIH transmitida se observe en primer lugar (esto es, en zonas geográficas específicas en las que se ha tenido acceso amplio al TARV durante μ 3 años). Si la transmisión de la FR-VIH es baja en esas zonas, es poco probable que sea más alta en otras zonas. La aplicación de técnicas de modelado sugiere que en los años iniciales de la ampliación del acceso al TARV, la transmisión de la FR-VIH probablemente será mínima [69,90]. Utilizando una variación de los métodos diseñados para analizar otras condiciones de salud utilizando muestras pequeñas de población en zonas geográficas limitadas, se obtienen y secuencian muestras de personas diagnosticadas consecutivamente con el VIH. Las encuestas se denominan encuestas de umbral de FR-VIH, ya que los resultados categorizan la resistencia transmitida a los fármacos ARV y clases de fármacos ARV correspondientes por encima o debajo de dos umbrales (5% y 15%).

La elección de los centros y los criterios de selección de los pacientes participantes en la encuesta han sido diseñados con vistas a minimizar las probabilidades de que las personas incluidas hayan sido infectadas antes de que hubiera un acceso amplio al TARV en el país o que hayan utilizado ARV anteriormente. En la medida de lo posible, las encuestas utilizan muestras residuales y datos procedentes de seroencuestas realizadas habitualmente para estimar la prevalencia del VIH, que ya existen en la mayoría de los países con recursos limitados [91].

Los resultados contribuirán a tomar decisiones sobre políticas relativas al TARV, entre otros, directrices relativas a los regímenes terapéuticos de TARV y profilaxis del VIH. Se recomendarán intervenciones específicas de salud pública teniendo en cuenta la categoría de prevalencia respecto a la resistencia a los medicamentos y clases de medicamentos.

Designación de uno o más laboratorios de genotipificación para la vigilancia y seguimiento de la FR-VIH

Se solicita a cada grupo de trabajo nacional sobre FR-VIH que designe uno o más laboratorios de genotipificación acreditados por la Red Mundial de Laboratorios de FR-VIH de la OMS, que se describe más a fondo en otro artículo incluido en este suplemento [82], a fin de que proporcionen servicios de secuenciación de calidad garantizada para las encuestas indicadas más arriba. Para los países que no dispongan de establecimientos de genotipificación o en los que los laboratorios nacionales designados estén en proceso de acreditación, la genotipificación se realizará en laboratorios regionales y especializados acreditados por la Red. Los laboratorios acreditados de la Red proporcionarán apoyo técnico y capacitación a los laboratorios nacionales designados que no cumplan todos los criterios de acreditación.

Base de datos nacional sobre farmacorresistencia del VIH

La OMS recomienda a los países mantener una base de datos nacional con las secuencias del VIH obtenidas en el marco de las actividades de vigilancia, seguimiento, proyectos de investigación y procedentes de otras fuentes para fines de análisis relacionados con la FR-VIH. En colaboración con colegas de la HIVResNet y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos y la Universidad Brown, la OMS facilita una aplicación sencilla de base de datos que se puede utilizar para recopilar los datos a nivel del país y transferir un subconjunto de datos a nivel regional y central. Cada secuencia debe estar complementada con información normalizada clínica y demográfica. Además de apoyar los análisis específicos planificados para las encuestas, los datos recopilados contribuirán a análisis adicionales sobre la FR-VIH y diversidad genética del VIH en el país.

Informes anuales y recomendaciones

Cada grupo de trabajo nacional sobre FR-VIH debe preparar un informe anual que resuma los resultados de los indicadores de alerta temprana de la FR-VIH, el seguimiento de la FR-VIH en centros centinela de FR-VIH y las encuestas de umbral de la FR-VIH. El informe debe resumir también otros estudios pertinentes realizados en el país en el ámbito de la FR-VIH. Por último, el informe debe incluir información sobre los programas que, aunque no son responsabilidad directa del grupo de trabajo, pueden afectar la FR-VIH en el país, entre otros, los programas en materia de fomento del cumplimiento y seguimiento, “prevención para positivos” en centros de TARV, seguimiento y apoyo de la continuidad del suministro de ARV, éxito en la adquisición a menor precio de ARV más eficaces para uso en el país, así como otras cuestiones fundamentales.

Basándose en las implicaciones de los datos reunidos, se deben formular recomendaciones encaminadas a apoyar las estrategias existentes que funcionan bien y mejorar los elementos de los programas de prevención y atención sanitaria que no funcionan de forma óptima con vistas a minimizar la farmacorresistencia.

La estrategia mundial de farmacorresistencia del VIH de la OMS

La implementación de la estrategia a nivel mundial se centra en la elaboración de herramientas normalizadas y la recopilación y análisis de información para apoyar intervenciones y políticas que minimicen la aparición y transmisión de la FR-VIH. En el Cuadro 2 se puede encontrar más información sobre cómo funciona la estrategia a nivel mundial.

Los recursos para la estrategia mundial de FR-VIH son proporcionados por la OMS y otras importantes instituciones internacionales, además de subvenciones cuantiosas de la Fundación William y Melinda Gates, y de los gobiernos de España, Canadá, Italia y Estados Unidos. Se ofrece apoyo a puestos de epidemiólogos, profesionales clínicos y virólogos tanto en la sede de la OMS como en las regiones de la OMS a fin de que contribuyan a la elaboración y apoyo de la estrategia. La red HIVResNet ofrece orientación y asistencia técnica adicionales. Además de sus miembros generales, la HIVResNet incluye dos redes de implementación: la Red Mundial de Vigilancia y Seguimiento de la FR-VIH y la Red Mundial de Laboratorios de FR-VIH de la OMS. La Red Mundial de Vigilancia y Seguimiento de la FR-VIH está integrada por países y regiones de la OMS que implementan la estrategia de FR-VIH de la OMS y presentan informes

con sus datos a la OMS, junto con instituciones y personas afiliadas que apoyan de forma activa la implementación de la estrategia por lo menos en un país. La Red Mundial de Laboratorios de FR-VIH de la OMS proporciona resultados de genotipificación de la FR-VIH de calidad garantizada para fines de vigilancia y seguimiento de la FR-VIH en el marco de estrategias nacionales de FR-VIH. Esta red mundial de laboratorios se describe de forma exhaustiva en uno de los artículos publicados en este suplemento [82]; en el Cuadro 2 se resumen sus funciones y tres categorías de miembros (nacionales, regionales y especializados). Para poder formar parte de la red, todos los laboratorios deben cumplir una serie de criterios de acreditación y superar una reevaluación anual. Entre los requisitos exigidos se incluyen la revisión de los procedimientos de trabajo normalizados, experiencia y cualificaciones del personal, evaluaciones in situ de los laboratorios, superación de las pruebas de competencias de genotipificación anuales y presentación de secuencias para controles de calidad en la base de datos. Además, los laboratorios nacionales deben ser designados por sus gobiernos nacionales para ofrecer servicios de genotipificación en el marco de encuestas de FR-VIH, los laboratorios regionales son evaluados en cuanto a sus capacidades de formación y los laboratorios especializados son evaluados respecto a las funciones especializadas particulares que desempeñan.

Situación actual de la estrategia de FR-VIH de la OMS

La OMS, el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, los CDC de Estados Unidos, el Plan de Emergencia del Presidente de Estados Unidos para el Alivio del SIDA, la Comisión de Energía Atómica de Estados Unidos, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA, gobiernos nacionales y Treat Asia, Pharmaccess, la ANRS y otras instituciones académicas y organizaciones no gubernamentales activistas han prestado apoyo directo a los grupos de trabajo nacionales sobre FR-VIH para implementar la estrategia en países de África, Asia, el Caribe, Europa del Este y América Latina. La OMS y sus socios de la HIVResNet han recibido solicitudes de asistencia técnica para implementar la estrategia de FR-VIH procedentes de más de 40 países. Se han celebrado reuniones regionales de capacitación y planificación en Asia, África, el Caribe, América Latina y Oriente Próximo para 35 países. Se han establecido grupos de trabajo nacionales sobre FR-VIH en 13 países africanos (Botswana, Burkina Faso, Burundi, Etiopía, Kenia, Malawi, Mozambique, Nigeria, Ruanda, Suazilandia, Tanzania, Uganda, Zambia y Zimbabwe), en seis países asiáticos (Camboya, China, India, Indonesia, Tailandia y Vietnam) y en Haití y Ucrania. Veintidós países han planificado estrategias nacionales; 16 de esos países han implementado por lo menos uno de los elementos de la estrategia.

Cuadro 2. Implementación mundial de la estrategia de FR-VIH de la OMS

Objetivos

- Elaborar herramientas normalizadas que apoyen un enfoque de salud pública para la vigilancia y seguimiento de la FR-VIH.
- Ofrecer capacitación y asistencia técnica a países y regiones en su implementación de los planes de prevención y evaluación de la FR-VIH, incluida la secuenciación con calidad garantizada para fines de vigilancia y seguimiento de la FR-VIH, la interpretación de resultados y la planificación de intervenciones basadas en los resultados.
- Reunir y cotejar información de estudios apoyados por la OMS y otros trabajos de investigación para facilitar la elaboración a escala mundial de políticas sobre directrices de atención sanitaria y prevención del VIH.
- Apoyar los trabajos de investigación e iniciativas que limiten la FR-VIH.
 - Desarrollo y difusión de pruebas de laboratorio asociadas con el VIH menos costosas y más viables.

- Recomendaciones para orientar el enfoque de salud pública de atención y prevención del VIH, priorizar la elaboración de formulaciones de fármacos ARV necesarios y apoyar un mayor acceso a medicamentos ARV y a precios más asequibles.
- Normalización de un conjunto básico de datos mínimos para la atención de pacientes con VIH y armonización de indicadores internacionales.
- Fortalecimiento de los programas de TARV para mejorar el cumplimiento y eliminar los obstáculos a la continuidad del TARV.
- Implementación de actividades de farmacovigilancia y estrategias para minimizar los eventos adversos asociados con el TARV.

Actividades y grupos de trabajo de la red mundial de vigilancia y seguimiento de la FR-VIH

- Actividades de la red mundial de vigilancia y seguimiento de la FR-VIH.
 - Elaboración y actualización periódica de orientaciones normativas, aplicaciones de bases de datos y protocolos.
 - Provisión de asistencia técnica y capacitación a países y regiones.
 - Recopilación y análisis de datos.
 - Modelado matemático para responder a cuestiones clave relativas a la aparición y transmisión de la FR-VIH.
 - Formulación de recomendaciones fundamentadas en pruebas científicas para la elaboración de directrices y políticas.
- Grupos de trabajo
 - Grupo de trabajo de epidemiología/clínica (protocolos y herramientas, análisis de datos e identificación de cuestiones clínicas y de investigación importantes).
 - Grupo de trabajo sobre mutaciones para fines de vigilancia.
 - Grupo de trabajo de modelado matemático (modelos de transmisión de la FR-VIH, revisión de los umbrales para la resistencia transmitida, modelos que contribuyan a determinar de forma óptima el fracaso del TARV/cambio a tratamiento de segunda línea en entornos con recursos limitados, ciclos óptimos de tratamientos [clases de ARV] teniendo en cuenta los medicamentos disponibles actualmente).
 - Grupos de trabajo regionales y subregionales (facilitar la comunicación, análisis en centros múltiples, capacitación regional e intercambio de lecciones aprendidas en los países).

Categorías de laboratorios de la Red Mundial de Laboratorios de FR-VIH de la OMS y sus actividades

- Provisión de secuencias de calidad garantizada para la vigilancia y seguimiento de la FR-VIH.
 - Elaboración de pruebas de competencia, orientación normativa y materiales de capacitación.
 - Formación y desarrollo de capacidades en genotipificación.
 - Evaluación de laboratorios para fines de acreditación en la red.
 - Investigaciones operacionales sobre métodos de obtención de muestras sencillas y de bajo costo y procedimientos de genotipificación para apoyar la estrategia de FR-VIH de la OMS (en la actualidad se hace hincapié en las gotas de sangre seca para las pruebas de genotipificación y las pruebas de competencia).
- Categorías de laboratorios
 - Laboratorios nacionales: designados por el gobierno nacional y acreditados por la OMS para proporcionar secuencias de calidad garantizada para las encuestas de FR-VIH.
 - Laboratorios regionales: ofrecer capacitación y secuencias de calidad garantizada para encuestas de FR-VIH para los países de la región.
 - Laboratorios especializados: prestar apoyo a laboratorios regionales y nacionales, y desempeñar otras funciones especializadas tales como evaluaciones, elaboración de pruebas de competencia, orientación normativa, materiales de capacitación e investigaciones operacionales.

TARV: tratamiento antirretroviral; ARV: antirretroviral; FR-VIH: farmacorresistencia del VIH; OMS: Organización Mundial de la Salud.

En 2008 y 2009 se dará prioridad a otros países; algunos de esos países, incluido Sudáfrica [90], ya han implementado algunos de los aspectos de la estrategia.

En este suplemento se incluye un informe sobre la experiencia piloto de indicadores de alerta temprana de FR-VIH de Malawi [86]; entre los países que han realizado o están realizando proyectos piloto sobre sus indicadores de alerta temprana se incluyen Botswana, Camboya, Etiopía, Haití, Mozambique, Suazilandia, Vietnam, Uganda, Zambia y Zimbabwe.

Se están implementando encuestas de prevención de la FR-VIH en centros centinela de TARV en Burundi, Camboya, Etiopía, Haití, Indonesia, Malawi, Mozambique, Nigeria, Suazilandia, Vietnam y Zambia. La ONG AIDS Fonds apoyada por los Países Bajos también contribuye a encuestas de cohortes en las que se ha integrado la metodología de la OMS, cuyos resultados se compartirán con grupos nacionales de trabajo sobre FR-VIH, en otros centros en Etiopía, Uganda, Zambia, Sudáfrica y Zimbabwe a través de la ONG Pharmaccess, y en Camboya, China, India, Malasia, Singapur y Tailandia a través de Treat Asia.

En diciembre de 2007, se habían implementado encuestas de umbral de FR-VIH en 16 países de África, Asia y Europa del Este, siete de los cuales (Etiopía [93], Malawi [94], Sudáfrica [89], Suazilandia [95], Tanzania [96], Tailandia [97] y Vietnam [98]) presentan sus resultados en este suplemento. Estos artículos informan que la resistencia transmitida a todos los medicamentos y clases de medicamentos pertinentes es <5% en las zonas de los países que han tenido acceso al TARV durante más tiempo. Los resultados también confirman que es viable utilizar las muestras residuales obtenidas en el marco de seroencuestas del VIH y para pruebas diagnósticas de seroencuestas de la FR-VIH, si bien es necesario mejorar los procedimientos de manipulación de las muestras a fin de optimizar la amplificación para fines de genotipificación. Seis países (cinco de los señalados más arriba y Botswana) también presentaron sus resultados en conferencias internacionales celebradas en 2007 (la *14ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas* [99–101], la *1ª Conferencia de Implementadores sobre VIH/SIDA* [102–104] y la *4ª Conferencia de la Sociedad Internacional del SIDA sobre Patogénesis, Tratamiento y Prevención del VIH* [105]).

A escala mundial, tanto la Red de Vigilancia y Seguimiento de la FR-VIH como la Red de Laboratorios de FR-VIH han elaborado protocolos y otras herramientas normalizadas. La implementación de los protocolos de vigilancia y seguimiento a nivel nacional se ha descrito más arriba; el grupo de trabajo sobre mutaciones también ha preparado y realizado la primera reevaluación anual de una lista de mutaciones para la vigilancia de la transmisión de la FR-VIH [106,107]. La red de laboratorios ha elaborado listas de verificación para las evaluaciones de laboratorios, así como orientaciones para los laboratorios, y está investigando de forma activa el uso de gotas de sangre seca para fines de vigilancia y seguimiento de la FR-VIH. En septiembre de 2007, se habían realizado evaluaciones de 32 laboratorios en África, Asia, Europa, América del Norte y el Caribe; se han previsto otras evaluaciones para 2008. Las primeras pruebas de competencia se distribuyeron en 2007 y se enviaron de vuelta los resultados; a principios de 2008 se distribuyó la segunda serie de pruebas de competencia.

Expertos de la HIVResNet de la OMS han contribuido a las deliberaciones sobre formulaciones y fármacos ARV a los que se debe dar prioridad para ampliar su disponibilidad, actualizaciones de las directrices sobre TARV y un enfoque normalizado de farmacovigilancia. El grupo de trabajo de modelado matemático centra sus esfuerzos actualmente en cómo determinar el fracaso del TARV y cuándo cambiar a un tratamiento de segunda línea en entornos con recursos limitados, cuáles son los ciclos óptimos de regímenes terapéuticos para países en función de los fármacos ARV disponibles actualmente, cómo prever el alcance de la FR-VIH transmitida en países que utilizan datos de cobertura del TARV y otros parámetros, y cómo evaluar los umbrales actuales de farmacorresistencia para fines de vigilancia de la FR-VIH transmitida.

La estrategia de FR-VIH de la OMS seguirá siendo adaptada a medida que se adquiera más experiencia, se identifiquen las lagunas en el programa internacional de investigaciones, se

reúnan y utilicen datos para formular recomendaciones basadas en pruebas científicas y se evalúen los métodos de recopilación de datos. A partir de 2008 se empezarán a producir informes mundiales de datos sobre FR-VIH obtenidos utilizando métodos recomendados por la OMS; en el sitio web estarán disponibles también informes nacionales y regionales de la red. La OMS trabajará a fin de crear oportunidades para que los países analicen y publiquen sus datos en publicaciones revisadas por expertos, de las que este suplemento es el primer ejemplo. Muchos países han integrado en sus planes de atención y tratamiento del VIH estrategias de prevención y evaluación de la farmacorresistencia del VIH; el equipo de farmacorresistencia del VIH de la OMS y nuestros socios de la HIVResNet seguirán apoyando la elaboración e implementación de estas estrategias.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a las siguientes personas que han contribuido de forma importante a la elaboración de la estrategia de FR-VIH de la OMS: Dr. David Bangsberg, Universidad de California en San Francisco; Dr. Charles Boucher, Universidad de Utrecht; Dr. Renu Garg, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental; Dr. Guy-Michel Gershy-Damet, Oficina Regional de la OMS para África; Dr. Scott Hammer, Universidad Columbia; Dra. Diane Havlir, Universidad de California en San Francisco; Dr. Michael Jordan, Universidad Tufts; Dr. Sidibe Kassim, CDC de Estados Unidos; Dr. Stefano Lazzari, Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria; Dr. Deenan Pillay, University College London; Dr. Paul Sandstrom, Agencia de Salud Pública de Canadá; Dr. Amilcar Tanuri, Universidade Federal do Rio de Janeiro; y colegas e instituciones que trabajan para la HIVResNet de la OMS o le prestan apoyo, y sin cuya contribución la estrategia no sería posible. 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 OMS. 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

Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto.

Bibliografía

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Financial resources required to achieve universal access to HIV prevention, treatment, care and support. September 2007. (Accessed 3 April 2008.) Available from http://data.unaids.org/pub/Report/2007/20070925_advocacy_grne2_en.pdf
2. World Health Organization, Joint United Nations Program on HIV/AIDS, UNICEF. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress Report, April 2007. ISBN 978 92 4 159539 1:1–88. Available from http://www.who.int/hiv/mediacentre/universal_access_progress_report_en.pdf
3. World Health Organization. *Working together for health*. The World Health Report 2006. ISBN 978 92 4 156317 8. Available from http://www.who.int/whr/2006/whr06_en.pdf
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. Joint United Nations Program on HIV/AIDS. The three ones in action. (Accessed 3 April 2008.) Available from http://data.unaids.org/publications/irc-pub06/jc935-3onesinaction_en.pdf
6. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access: recommendations for a public health approach. (Accessed 3 April 2008.) Available from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html>
7. Medicines Sans Frontieres. Untangling the web of price reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries. Available from http://www.accessmed-msf.org/fileadmin/user_upload/diseases/hiv-aids/Untangling_the_Web/UTW10_RSep_horizontal.pdf
8. Pinheiroa E, Wasanb A, Kimb JY, *et al.* Examining the production costs of antiretroviral drugs. *AIDS* 2006; 20:1745–1752.
9. Ford N, Wilson D, Costa CG, Lotrowska M, Kijtiwatchakul K. Sustaining access to antiretroviral therapy in the less-developed world: lessons from Brazil and Thailand. *AIDS* 2007; 21 Suppl 4:S21–S29.
10. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, *et al.* Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. *Clin Infect Dis* 2007; 44:447–452.
11. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. 2007; 1–48. (Accessed 3 April 2008.) Available from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/index/html>
12. Beck EJ, Vitoria M, Mandalia S, Crowley S, Gilks CF, Souteyrand Y. National adult antiretroviral therapy guidelines in resource-limited countries: concordance with 2003 WHO guidelines? *AIDS* 2006; 20:1497–1502.
13. Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267:483–489.
14. Deeks SG. Antiretroviral treatment of HIV infected adults. *Brit Med J* 2006; 332:1489–1493.
15. Stanford University. Stanford HIV drug resistance website. (Accessed 3 April 2008.) Available from <http://hivdb.stanford.edu/>
16. Temesgen Z, Warnke D, Kasten MJ. Current status of antiviral therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1541–1554.
17. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JSG, *et al.* Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2006; 296:827–843.
18. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Ther* 2006; 57:803–805.
19. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. (Accessed 10 October 2007.) Available from <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
20. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, *et al.* Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS* 2007; 21:721–732.
21. Deeks SG. International perspectives on antiretroviral resistance. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26 Suppl 1:S25–S33.
22. Deeks SG. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection. *Lancet* 2003; 362:2002–2011.
23. Havlir DV, Richman DD. Viral dynamics of HIV: implications for drug development and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 1996; 124:984–994.
24. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Charlebois ED, *et al.* Multiple validated measures of adherence indicate high levels of adherence to generic HIV antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1100–1102.
25. Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Selective drug taking during combination antiretroviral therapy in an unselected clinic population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:294–300.
26. Bautista-Arredondo S, Mane A, Bertozzi SM. Economic impact of antiretroviral therapy prescription decisions in the context of rapid scaling-up of access to treatment: lessons from Mexico. *AIDS* 2006; 20:101–109.

27. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programmes in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. *Clin Infect Dis* 2005; 41:217–224.
28. Severe P, Leger P, Charles M, *et al.* Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *N Engl J Med* 2006; 353:2325–2331.
29. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, *et al.* Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 2006; 367:1335–1342.
30. Sow PS, Otieno LF, Bissagnene E, *et al.* Implementation of an antiretroviral access program for HIV-1-infected individuals in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 44:262–267.
31. Wools-Kaloustian K, Kimaiyo S, Diero L, *et al.* Viability and effectiveness of large-scale HIV treatment initiatives in sub-Saharan Africa: experience from western Kenya. *AIDS* 2006; 20:41–48.
32. Kinoti S, Tawfik L. The impact of HIV/AIDS on the health workforce in developing countries. Background paper prepared for the World Health Organization World Health Report 2006. Available from http://www.who.int/hrh/documents/Impact_of_HIV.pdf
33. Sankar A, Golin C, Simoni JM, Luborsky M, Pearson CR. How qualitative methods contribute to understanding combination antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:S54–S68.
34. Kabugo C, Bahendeka S, Mwebaze R, *et al.* Long-term experience providing antiretroviral drugs in a fee-for-service HIV clinic in Uganda: evidence of extended virologic and CD4+ cell count responses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:578–583.
35. Colebunders R, Kanya M, Semitala F, Castelvuoovo B, Katabira E, McAdam K. Free antiretrovirals must not be restricted only to treatment-naive patients. *PLoS Med* 2005; 2:941–943.
36. Spacek LA, Shihab HM, Kanya MR, *et al.* Response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients attending a public, urban clinic in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis* 2006; 42:252–259.
37. Bisson GP, Frank I, Gross R, *et al.* Out-of-pocket costs of HAART limit HIV treatment responses in Botswana's private sector. *AIDS* 2006; 20:1333–1336.
38. Zachariah R, Harries AD, Manzi M, *et al.* Acceptance of anti-retroviral therapy among patients infected with HIV and tuberculosis in rural Malawi is low and associated with cost of transport. *PLoS ONE* 2006; 1:e121.
39. Kim JY, Farmer P. AIDS in 2006 – Moving toward one world, one hope? *N Engl J Med* 2006; 355:645–646.
40. Rowe KA, Makhubele B, Hargreaves JR, *et al.* Adherence to TB preventive therapy for HIV-positive patients in rural South Africa: implications for antiretroviral therapy in resourcepoor settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:263–269.
41. Mukherjee JS, Ivers L, Leandre F. Antiretorivral therapy in resource-poor settings: decreasing barriers to access and promoting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:S123–S126.
42. Okeke IN, Klugman KP, Bhutta ZA, *et al.* Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: Strategies for containment. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:568–580.
43. Laurent C, Meilo H, Guiard-Schmid JB, Mapoure Y, Noël JM, M'Bangué M. 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.
44. Parienti JJ, Massari V, Descamps D, *et al.* Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1311–1316.
45. Bangsberg DR. Adherence, viral suppression, and resistance to antiretroviral therapy. *AIDS Read* 2007; 17 Suppl 4:S11–S15.
46. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, *et al.* Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS* 2007; 21:965–971.
47. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: towards universal access: recommendations for a public health approach. (Accessed 3 April 2008.) Available from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html>
48. Pearson CR, Micek M, Simoni JM, Matediana E, Martin DP, Gloyd S. Modified directly observed therapy to facilitate high active antiretroviral therapy adherence in Beira, Mozambique. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:S134–S141.

49. Orrell C, Harling G, Lawn SD, *et al.* Conservation of first-line antiretroviral treatment regimen where therapeutic options are limited. *Antivir Ther* 2007; 12:83–88.
50. Culbert H, Tu D, O'Brien DP, *et al.* HIV Treatment in a conflict setting: outcomes and experiences from Bukavu, democratic republic of the Congo. *PLoS Med* 2007; 4:794–798.
51. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, *et al.* Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001; 358:1322–1327.
52. Boule A, Orrell C, Kaplan R, *et al.* Substitutions due to antiretroviral toxicity or contraindication in the first 3 years of antiretroviral therapy in a large South African cohort. *Antivir Ther* 2007; 12:753–760.
53. Bisson GP, Gross R, Strom JB, *et al.* Diagnostic accuracy of CD4 cell count increase for virologic response after initiating highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20:1613–1619.
54. Pillay D, Kityo C, Robertson V, *et al.* Emergence and evolution of drug resistance in the absence of viral load monitoring during 48 weeks of combivir/tenofovir within the DART Trial. *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention*. 22–25 July 2007, Sydney, Australia. Poster 642.
55. Stafford K, Etienne M, Aina O, *et al.* Immunological improvement and viral suppression after the initiation of antiretroviral therapy (ART) in Zambia. *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention*. 22–25 July 2007, Sydney, Australia. Abstract CDB292.
56. Chappell BJ, Margot NA, Miller MD. Long-term followup of patients taking tenofovir DF with low-level HIV-1 viremia and the K65R substitution in HIV-1 RT. *AIDS* 2007; 21:761–763.
57. Brief Summary of CHAI Second-Line Pricing Analysis. Available from <http://www.clintonfoundation.org/pdf/chai-arv-price-analysis-082407.pdf>
58. Johnson JA, Li J-f, Morris L, *et al.* Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2006; 192:16–23.
59. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, *et al.* Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356:135–147.
60. McIntyre J. Preventing mother-to-child transmission of HIV: successes and challenges. *BJOG* 2005; 112:1196–1203.
61. McConnell MS, Stringer JSA, Kourtis AP, Weidle PJ, Eshleman SH. Use of single-dose nevirapine for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: does development of resistance matter? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 Suppl 1:S56–S63.
62. Loubser S, Balfe P, Sherman G, Hammer S, Kuhn L, Morris L. Decay of K103N mutants in cellular DNA and plasma RNA after single-dose nevirapine to reduce mother-to-child HIV transmission. *AIDS* 2006; 20:995–1002.
63. Bobat R, Kiepiela P, Kindra G, *et al.* Resistance in ART-naïve paediatric subjects with chronic HIV-1 infection: experiences from a pilot study. *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention*. 22–25 July 2007, Sydney, Australia. Abstract TUPEB053.
64. Dao H, Mofenson LM, Ekpini R, *et al.* International recommendations on antiretroviral drugs for treatment of HIV-infected women and prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-limited settings: 2006 update. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:S42–S55.
65. World Health Organization. Antiretroviral therapy in infants and children: towards universal access. Available from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf>
66. Clinton Foundation. Antiretroviral price lists. Available from <http://www.clintonfoundation.org/pdf/chai-arv-pricelist-050807.pdf>
67. Baggaley RF, Garnett GP, Ferguson NM. Modelling the impact of antiretroviral use in resource-poor settings. *PLOS Medicine* 2006; 3:e124.
68. Blower S, Brodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug-resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. *AIDS* 2005; 19:1–14.
69. Vardavas R, Blower S. The emergence of HIV transmitted resistance in Botswana: “When will the WHO detection threshold be exceeded?”. *PLoS ONE* 2007; 2:e152.
70. DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in Africa. *AIDS* 2006; 20:1391–1399.

71. Eron JJ Jr, Bartlett JA, Santana JL, *et al.* Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1581–1583.
72. Back NK, Nijhuis M, Keulen W, *et al.* Reduced replication of 3TC-resistant HIV-1 variants in primary cells due to a processivity defect of the reverse transcriptase enzyme. *EMBO J* 1996; 15:4040–4049.
73. Bunnell R, *et al.* Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS* 2006; 20:85–92.
74. Bunnell R, Mermin J, DeCock KM. HIV prevention for a threatened continent: implementing positive prevention in Africa. *JAMA* 2006; 296:855–858.
75. Holstad MM, DiIorio C, Magowe MK. Motivating HIV positive women to adhere to antiretroviral therapy and risk reduction behavior: the KHARMA Project. *Online J Issues Nurs* 2006; 11:5.
76. World Health Organization, UNAIDS. Guidance on provider-initiated HIV testing and counseling in health facilities. ISBN 978 92 4 159556 8:1–55. Available from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pitc2007/en/index.html>
77. Kennedy C, O'Reilly K, Medley A, Sweat M. The impact of HIV treatment on risk behaviour in developing countries: a systematic review. *AIDS Care* 2007; 19:707–720.
78. Glynn JR, Sonnenberg P, Nelson G, Besterd A, Shearer S, Murray J. Survival from HIV-1 seroconversion in Southern Africa: a retrospective cohort study in nearly 2000 goldminers over 10 years of follow-up. *AIDS* 2007; 21:625–632.
79. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, *et al.* Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; 367:817–824.
80. Hill A, Wood E. Balancing effectiveness and access to HIV treatment in the developing world. *AIDS* 2007; 21:361–363.
81. DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in Africa. *AIDS* 2006; 20:1391–1399.
82. Bertagnolio S, Derdelinckx I, Parker M, *et al.* World Health Organization/HIVResNet Drug Resistance Laboratory Strategy. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:49–57.
83. 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.
84. Jordan MR, Bennett DE, Bertagnolio S, Gilks CF, Sutherland D. World Health Organization surveys to monitor HIV drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:15–23.
85. Myatt M, Bennett DE. A novel sequential sampling technique for the surveillance of transmitted HIV drug resistance by cross-sectional survey for use in low resource settings. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:37–48.
86. Hedt BL, Wadonda-Kabondo N, Makombe S, *et al.* Early warning indicators for HIV drug resistance in Malawi. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:69–75.
87. World Health Organization. Patient monitoring guidelines for HIV care and antiretroviral therapy. (Accessed 3 April 2008.) Available from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/patientmonitoring.pdf>
88. Coetzee D, Boule A, Hildebrand K, Asselman V, Van Cutsem G, Goemaere E. Promoting adherence to antiretroviral therapy: the experience from a primary care setting in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2004; 18 Suppl 3:S27–S31.
89. Coetzee D, Hildebrand K, Boule A, *et al.* Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2004; 18:887–895.
90. Blower S, Ma L, Farmer P, Koenig S. Predicting the impact of antiretrovirals in resource-poor settings: preventing HIV infections whilst controlling drug resistance. *Curr Drug Targets - Infect Dis* 2003; 3:345–353.
91. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. Guidelines for conducting HIV sentinel serosurveys among pregnant women and other groups. (Accessed 3 April 2008.) Available from http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub06/jc954-ancserosurveys_guidelines_en.pdf?preview=true
92. Pillay V, Ledwaba J, Hunt G, *et al.* Antiretroviral drug resistance surveillance among drug-naive HIV-1-infected individuals in Gauteng Province, South Africa in 2002 and 2004. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:101–107.

93. Abegaz WE, Grossman Z, Wolday D, *et al.* Threshold survey evaluating transmitted HIV drug resistance among public antenatal clinic clients in Addis Ababa, Ethiopia. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:89–94.
94. Kamoto K, Aberle-Grasse J on behalf of Members of the Malawi HIV Drug Resistance Task Force. Surveillance of transmitted HIV drug resistance with the World Health Organization threshold survey method in Lilongwe, Malawi. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:83–87.
95. Maphalala G, Okello V, Mndzebele S, *et al.* Surveillance of transmitted HIV drug resistance in the Manzini–Mbabane corridor, Swaziland, in 2006. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:95–100.
96. Somi G, Tibuka T, Diallo K, *et al.* Surveillance of transmitted HIV drug resistance among women attending antenatal clinics in Dar es Salaam, Tanzania. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:77–82.
97. Sirivichayakul S, Phanuphak P, Pankam T, O-Charoen R, Sutherland D, Ruxrungtham K. HIV drug resistance transmission threshold survey in Bangkok, Thailand. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:109–113.
98. Nguyen HT, Duc NB, Shrivastava R, *et al.* HIV drug resistance threshold survey using specimens from voluntary counselling and testing sites in Hanoi, Vietnam. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:115–121.
99. Pillay V, Ledwaba J, Hunt G, *et al.* Antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1 recently infected individuals in South Africa. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 25–28 February 2007, Los Angeles, CA, USA. Abstract 640.
100. Sirivichayakul S, Phanuphak P, Pankam T, O-Charoen R, Bennett DE, Ruxrungtham K. HIV drug resistance transmission threshold survey in high- and low-risk populations in Bangkok. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 25–28 February 2007, Los Angeles, CA, USA. Abstract 640.
101. Somi G, Kibuka T, Diallo K, *et al.* Surveillance of transmitted HIV drug resistance among women attending antenatal clinics in Dar es Salaam, Tanzania. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 25–28 February 2007, Los Angeles, CA, USA. Abstract 655.
102. Aberle-Grasse J. HIV drug resistance surveillance in a national ART program. *1st HIV/AIDS Implementers' Meeting*. 16–19 June 2007, Kigala, Rwanda. Abstract 358.
103. Nguyen HT, Nguyen D, Tuan AT, *et al.* HIV drug resistance threshold survey, Hanoi, Vietnam. *1st HIV/AIDS Implementers' Meeting*. 16–19 June 2007, Kigala, Rwanda. Abstract 825.
104. Somi G, Kibuka T, Diallo K, *et al.* Surveillance of transmitted HIV drug resistance among women attending antenatal clinics in Dar es Salaam, Tanzania. *1st HIV/AIDS Implementers' Meeting 2007*. 16–19 June, Kigala, Rwanda. Abstract 207.
105. Bussmann H, de la Hoz Omez F, Roels TH, *et al.* Prevalence of transmitted HIV drug resistance in Botswana: lessons learned from the HIVDR-TS conducted during the 2005 Botswana sentinel survey. *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention*. 22–25 July 2007, Sydney, Australia. Abstract TUPEB041.
106. Shafer RW, Rhee S-Y, Pillay D, *et al.* HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS* 2007; 21:215–221.
107. Shafer RW, Rhee S-Y, Bennett DE. Consensus drug resistance mutations for epidemiological surveillance: basic principles and potential controversies. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:59–68.

-----Aceptado para publicación el 27 de enero de 2008-----