

-----Antiviral Therapy 13 Suppl 2:25–36-----

# Recomendaciones para la vigilancia de la farmacorresistencia transmitida del VIH en países que están ampliando el acceso al tratamiento antirretroviral

Diane E Bennett<sup>1\*</sup>, Mark Myatt<sup>2</sup>, Silvia Bertagnolio<sup>1</sup>, Donald Sutherland<sup>1</sup> y Charles F Gilks<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

<sup>2</sup>Division of Epidemiology, Institute of Ophthalmology, University College London, Londres, Reino Unido

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

---

**Antecedentes:** El método de encuesta de umbral de la farmacorresistencia del VIH (FR-VIH) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue elaborado para facilitar la vigilancia de la FR-VIH transmitida en países con recursos limitados. El método está siendo implantado con recursos mínimos como una actividad sistemática de salud pública para producir resultados comparables en países múltiples y en distintas áreas dentro de cada país. Las cepas farmacorresistentes del VIH transmitidas se observarán en primer lugar en ciudades o distritos sanitarios que han tenido un acceso extenso al tratamiento antirretroviral (TARV) durante años. La OMS recomienda a los países que comiencen sus actividades de vigilancia en esas zonas.

**Métodos:** Para cada encuesta se necesitan [47 muestras de personas diagnosticadas consecutivamente con el VIH para categorizar la resistencia a cada una de las clases de fármacos pertinentes como <5%, 5–15% o >15%. Se recomienda utilizar la información y muestras residuales obtenidas de forma rutinaria a fin de minimizar los costos. Los criterios de selección de los centros y pacientes han sido concebidos con vistas a minimizar la inclusión de personas que ya hayan utilizado anteriormente fármacos antirretrovirales (ARV) y de personas infectadas antes de que se tuviera acceso al TARV.

**Resultados:** Se han efectuado encuestas en 21 países. En este suplemento, siete países presentan resultados de <5% de FR-VIH transmitida en zonas en las que se ha tenido acceso al TARV durante más tiempo. Los principales desafíos encontrados para la implantación del método son obtener un número suficiente de muestras idóneas y optimizar la manipulación de las muestras.

**Conclusión:** El método de encuesta de umbral de la FR-VIH de la OMS es viable en países con recursos limitados y permite obtener información pertinente para la planificación del TARV y la prevención de la farmacorresistencia.

---

## Introducción

Los programas de tratamiento antirretroviral (TARV) se han expandido con rapidez en países con recursos limitados [1]. Una de las posibles consecuencias de la ampliación del acceso al TARV que más temor ha suscitado es la aparición rápida o incontrolada de la farmacoresistencia del VIH (FR-VIH) [2,3]; la transmisión extendida del VIH farmacoresistente podría poner en peligro los esfuerzos de expansión del acceso al TARV.

Son muchos los factores que influyen en el grado de transmisión del VIH farmacoresistente, siendo uno de los más importantes el uso del TARV, esto es, la cobertura del TARV en una zona, el tiempo durante el que se ha utilizado y la proporción y número de pacientes con TARV que demuestran fracaso al tratamiento [4–6]. Según las estimaciones, en la mayoría de los países con recursos limitados 15–20% de las personas infectadas por el VIH necesitan TARV [1], aunque solamente 28% de esos pacientes recibían TARV en diciembre de 2006; en 2003, esa cifra era tan sólo de 2% [1]. Los modelos matemáticos sugieren que hasta que no haya habido un acceso amplio al TARV durante años, <5% de las nuevas infecciones por el VIH serán por cepas farmacoresistentes transmitidas, y que otras condiciones afectarán el grado en que se alcancen niveles superiores [4–11]. Esas otras condiciones incluyen el porcentaje de fracasos con cepas farmacoresistentes, el tiempo durante el que los pacientes siguen con un tratamiento que presenta fracaso con VIH farmacoresistente replicante, la magnitud del repunte de la carga viral en pacientes con cepas farmacoresistentes, la resistencia de las cepas farmacoresistentes en comparación con las cepas naturales, y la probabilidad de transmisión por pareja en pacientes con rebote de la carga viral y cepas resistentes en comparación con personas que no reciben tratamiento.

Los temores iniciales de un fracaso extenso del TARV que conllevara una fuerte posibilidad de transmisión del VIH farmacoresistente no se han materializado. Hasta la fecha, incluso en países con recursos muy limitados, los programas de TARV han demostrado resultados iguales a los observados en cohortes clínicas con tratamientos similares en países con altos ingresos [12–16]. Será difícil para muchos países mantener resultados óptimos en nuevos centros de TARV en el contexto de rápida expansión del TARV con vistas a lograr el acceso universal. No obstante, dado que la mayoría de los pacientes que reciben TARV en países con recursos limitados inician su terapia con tratamientos de gran potencia [17], la transmisión de cepas farmacoresistentes a nivel poblacional podría verse demorada en comparación con la situación de países con altos ingresos, en los que la expansión del acceso al TARV empezó con monoterapia y biterapia con una clase de ARV, que se asocian con el desarrollo de la resistencia [18].

Independientemente de la potencia del tratamiento, algunos elementos de los programas de TARV podrían facilitar la aparición y transmisión de cepas resistentes. Cuando no se realizan pruebas para determinar la carga viral, es probable que los pacientes sigan recibiendo tratamientos que presentan fracaso con replicación de cepas farmacoresistentes durante períodos de tiempo más prolongados que en países de ingresos altos [19,20]. La disponibilidad limitada de tratamientos de segunda línea [21,22] también podría conllevar a que pacientes sean expuestos a periodos prolongados de tratamientos de primera línea que ya

hallan fracasado. Es necesario realizar estudios adicionales para cuantificar la medida en que estos fenómenos contribuyen a la transmisión del VIH farmacorresistente. En los tratamientos a los que se ha desarrollado una resistencia suele observarse actividad farmacológica residual con la consiguiente supresión virológica parcial [23–25], lo que puede disminuir el riesgo relativo de transmisión [26–28] y debilitar la resistencia de los virus farmacorresistentes que, por lo tanto, serían menos transmisibles [23,29–31]. La expansión de los programas de prevención del comportamiento en países con recursos limitados también podría afectar las tasas de transmisión. Los programas de “prevención para positivos” destinados a pacientes que reciben TARV han resultado eficaces en la reducción de los comportamientos de riesgo, disminuyendo de ese modo el riesgo de transmisión del VIH, [32–36], incluida la transmisión de cepas resistentes.

Es importante evaluar con regularidad a nivel poblacional la transmisión de las cepas farmacorresistentes a fin de asegurar la eficacia continua de los tratamientos con ARV limitados que se utilizan en países con pocos recursos. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en colaboración con la HIVResNet, una red mundial integrada por más de 50 organizaciones y expertos en clínica, laboratorios, epidemiología e investigación, apoya una estrategia de prevención y evaluación de la FR-VIH para que sea implementada por grupos de trabajo nacionales sobre FR-VIH en países que están ampliando el acceso al TARV [37]. Desde 2003, varios miembros de los grupos de trabajo de epidemiología y clínica de la HIVResNet se han reunido dos veces al año para asesorar a la OMS sobre aspectos relacionados con la elaboración e implementación de la estrategia. Este artículo describe la elaboración de métodos para la vigilancia del VIH farmacorresistente transmitido y cuestiones que surgen durante su implementación inicial. Un artículo complementario describe el contexto estadístico de la metodología para las encuestas [38].

## **Elaboración del método**

### **Criterios y justificación**

Los grupos de trabajo recomendaron que el método fuera elaborado para responder a los criterios indicados en el Cuadro 1.

### **Cuestiones consideradas en la elaboración de los métodos**

Se reconoció que sería necesario hacer concesiones a la hora de elaborar métodos de encuestas para responder a los criterios. Ni los datos ni las muestras recogidos habitualmente en la mayoría de los centros de diagnóstico del VIH en países con recursos limitados son idóneos para la vigilancia de la FR-VIH. Especificar los criterios de selección constituye un reto particular dada la escasez de información recopilada en formato normalizado en el momento de diagnosticar el VIH. Otro desafío es lograr una muestra suficientemente grande de personas con infección relativamente reciente, puesto que en los países con recursos limitados pocas personas son diagnosticadas antes de que el VIH haya progresado hasta el punto de que el paciente desarrolle una enfermedad grave y sea idóneo para recibir TARV [43,44], lo que equivale a 10–12 años después de la infección [45–47]. Mantener los costos bajos representa un tercer desafío, no sólo debido al elevado costo de la genotipificación,

sino también porque cualquier cambio, por mínimo que sea, en la manipulación de las muestras de rutina puede requerir un incremento considerable de los recursos necesarios cuando se dispone de infraestructura limitada.

Comenzamos a elaborar la metodología con la idea de incorporar la vigilancia de la FR-VIH en las seroencuestas centinela del VIH, que se realizan sistemáticamente en países con recursos limitados a fin de facilitar la elaboración de estimaciones sobre la prevalencia del VIH [48]. Las encuestas tienen lugar en ciertas ciudades y zonas de planificación sanitaria de países asiáticos y africanos, y para su realización se utilizan procedimientos normalizados de bajo costo para la obtención de datos y muestras. Se realizan cada 1–2 años, principalmente en clínicas prenatales, aunque también en clínicas de atención de enfermedades de transmisión sexual y, en países en los que se necesitan estimaciones de prevalencia del VIH para subgrupos específicos tales como usuarios de drogas inyectadas, en centros de atención a subgrupos específicos. Se obtienen entre 200–1.200 muestras de cada zona para realizar pruebas del VIH durante la primera visita de los pacientes aptos a los centros participantes durante un período de tiempo específico. Suelen utilizarse muestras residuales obtenidas para otros fines: en las clínicas prenatales, se trata de muestras residuales tomadas para hacer las pruebas de sífilis. Se recoge en formato normalizado una cantidad mínima de datos demográficos tales como la edad y, en el caso de las mujeres embarazadas, el número de embarazos previos figura entre los elementos de datos recogidos.

La simplicidad de las encuestas, el hecho de que se centren en zonas geográficas específicas de cada país y su integración en actividades clínicas y diagnósticas de rutina permiten que puedan ser utilizadas como fuente útil de muestras para fines de vigilancia de la FR-VIH. Los elementos de datos relativos a la edad y embarazos previos apoyan la selección restrictiva de los pacientes aptos para participar en la encuesta sobre FR-VIH a personas <25 años y a mujeres sin embarazos previos. Ambos criterios podrían limitar el número de años de posible exposición a la transmisión del VIH, y el criterio de ausencia de embarazos previos también puede restringir la muestra de la encuesta sobre FR-VIH a mujeres que no han recibido ARV para la prevención de la transmisión materno-infantil (PTMI). No obstante, no todos los países con recursos limitados realizan estas encuestas y, en países en los que la prevalencia del VIH es baja, el número de muestras de seroencuestas era probablemente insuficiente. Debíamos diseñar nuestra metodología de tal modo que pudiéramos aprovechar, en la medida de lo posible, las seroencuestas centinela del VIH, aunque posibilitando al mismo tiempo la utilización de muestras procedentes de otras fuentes.

### **Elaboración del concepto de encuesta de umbral de farmacoresistencia del VIH**

En colaboración con estadísticos experimentados, pasamos revista a las técnicas de encuesta utilizadas para pequeñas áreas en países con recursos limitados a fin de evaluar la prevalencia de otras condiciones de salud. Seleccionamos el muestreo secuencial binomial, cuyo ejemplo más común es el “muestreo por lotes para la garantía de la calidad” (LQAS, por su sigla en inglés) [49,50], como el método probablemente más idóneo para responder a nuestras necesidades. Los métodos LQAS se utilizan para evaluar las condiciones de salud cuando en un país pueden existir variaciones importantes en la prevalencia dependiendo de las distintas zonas geográficas y cuando es difícil obtener muestras grandes de participantes aptos. En

cada encuesta se hace un muestreo de un número reducido de personas idóneas a las que se atiende consecutivamente en lugares específicos dentro de una zona durante un período de tiempo limitado. En lugar de ofrecer una estimación de la prevalencia con intervalos de confianza, para lo cual se necesita una muestra de participantes de mayor tamaño, las encuestas permiten categorizar la prevalencia por encima o por debajo de uno o más umbrales seleccionados para orientar las intervenciones de salud pública.

### Cifra de muestras disponibles

El número máximo de especímenes idóneos especificado para elaborar la estrategia de muestreo estadístico de vigilancia de la FR-VIH fue 50, teniendo en cuenta la información procedente de seroencuestas del VIH y datos de establecimientos de asesoramiento y pruebas voluntarias de países africanos y asiáticos con recursos limitados. Observamos que, por lo general, no era probable que más de 50 personas <25 años, sin embarazos previos en el caso de mujeres y (si se disponía de esa información) no aptos para recibir TARV, fueran diagnosticadas con el VIH en centros disponibles de la capital en un período de 3–6 meses, incluso en áreas con una alta prevalencia del VIH.

### Selección de los umbrales

La selección de los umbrales para la resistencia transmitida se hizo tras examinar las encuestas publicadas de resistencia transmitida y en consulta con profesionales clínicos del VIH de los Grupos de Trabajo de Epidemiología y Clínica de la HIVResNet de la OMS. En su momento, se recomendó un 10% de prevalencia de la resistencia transmitida en países con ingresos altos como umbral para hacer pruebas clínicas de resistencia inicial [51,52], teniendo en cuenta análisis de costo-beneficio. Esta recomendación no se consideró pertinente puesto que la ampliación del acceso al TARV en países con recursos limitados se basa en un régimen tratamiento de primera línea seleccionado siguiendo un enfoque poblacional y la realización de pruebas de resistencia inicial no es viable. Los expertos sostuvieron que el umbral inicial debería ser inferior a fin de alertar con mayor rapidez a las autoridades públicas de la necesidad de tomar medidas preventivas.

---

#### Cuadro 1. Criterios para el método de encuesta

---

- **Se deben precisar procedimientos normalizados a fin de que los resultados sean comparables entre los distintos países y a lo largo del tiempo**

Son comunes los estudios para estimar la prevalencia de la resistencia transmitida; sin embargo, no se utiliza una metodología normalizada que permita establecer comparaciones entre los estudios o calcular tendencias. En su análisis de las limitaciones que presentan los estudios en los países de ingresos altos, Pillay [8] puso de relieve la imposibilidad de comparar los resultados, debido a las distintas estrategias de muestreo utilizadas, estimaciones de prevalencia procedentes de encuestas pequeñas sin intervalos de confianza para las estimaciones y el uso de diferentes métodos de laboratorio y distintas listas de mutaciones de resistencia para definir "resistencia".

- **Los métodos de encuesta deben ser sencillos y necesitar recursos mínimos**

La mayoría de países en desarrollo siguen sin contar con recursos suficientes para ofrecer atención y tratamiento para el VIH (incluida la realización de pruebas básicas de laboratorio) a todas las personas que los necesitan, y para apoyar la prevención del VIH. Deben reducirse al mínimo los costos de la vigilancia. Si se desea realizar las encuestas con regularidad no es posible apoyar exigencias complicadas para la recopilación de datos, la manipulación de muestras y la realización de pruebas. En

consonancia con los principios generales de vigilancia de la salud pública [39], en la medida de lo posible las encuestas deben utilizar los datos y material residual de muestras que ya hayan sido obtenidos durante actividades de rutina de índole clínica o de vigilancia.

- **Las encuestas se deben centrar en zonas geográficas pequeñas**

En la mayoría de los países con recursos limitados, el alcance de la ampliación del acceso al TARV y el tiempo durante el que se lleva dispensando TARV difiere considerablemente dependiendo de cada ciudad y área de planificación sanitaria [1]. La transmisión de la resistencia variará geográficamente, sobre todo mientras dure el proceso de ampliación del acceso al TARV.

- **El método debe maximizar la probabilidad de que los participantes hayan sido infectados con el VIH en los últimos 3 años y limitar la probabilidad de que hayan utilizado ARV anteriormente**

En 2003, <5% de las personas aptas en los países en desarrollo recibían TARV [40]. El hecho de que las mutaciones de resistencia en cepas transmitidas persistan durante muchos años, esgrimido para justificar la vigilancia de la resistencia transmitida en personas crónicamente infectadas en países de ingresos altos [41], no es pertinente en áreas que han ofrecido acceso al TARV durante muy pocos años. Es poco probable que haya ocurrido una transmisión considerable antes de la ampliación del acceso al TARV.

- **El tamaño de la muestra de participantes requerido debe ser pequeño**

Es necesario reducir al mínimo el tamaño de la muestra de participantes a fin de limitar los costos y facilitar las encuestas en múltiples zonas de un país; no obstante, la muestra debe tener tamaño suficiente para producir resultados útiles.

- **Los procedimientos de obtención y manipulación de muestras deben ser viables en áreas con recursos de laboratorio mínimos**

No obstante, los procedimientos deben ser lo suficientemente rigurosos como para facilitar la amplificación y secuenciación.

- **La definición de la resistencia transmitida debe basarse en una lista de mutaciones de resistencia elaborada y actualizada periódicamente a medida que se disponga de nuevos datos**

Se realizó un análisis siguiendo los principios elaborados por un grupo de trabajo [17,42]. El grupo recomendó que las mutaciones para evaluar la resistencia transmitida estuvieran asociadas al tratamiento con uno o más fármacos en las clases de medicamentos cuyo uso se recomienda, y que se sabe que se utilizan, en países con recursos limitados que están ampliando su acceso al TARV. La lista también debe ser aplicable a todos los subtipos del VIH-1 y minimizar el riesgo de clasificar las cepas del VIH con mutaciones polimórficas como cepas con mutaciones asociadas a la farmacoresistencia transmitida.

---

TARV: tratamiento antirretroviral (ARV).

Seleccionamos, aplicando un criterio prudente, 5% como umbral inferior para el VIH farmacoresistente transmitido. La determinación de este umbral se basó, en parte, en la experiencia de países con ingresos altos: a pesar de llevar casi 10 años ofreciendo acceso ampliado a tratamiento con dos fármacos de una clase o monoterapia, que se asocian a la resistencia [53], la resistencia transmitida era <5% en encuestas de gran alcance realizadas a mediados de la década de 1990 [54–56]. Los modelos de Blower predicen que la resistencia transmitida no llegará al 5% en países en los que se está ampliando actualmente el acceso al TARV hasta 10 después de la expansión o hasta que >30% de toda la población infectada por el VIH reciba TARV [7,9]. En la mayoría de los países con recursos limitados, solamente 15–20% de las personas infectadas por el VIH son idóneas para recibir el TARV, y menos de un tercio de las mismas lo reciben actualmente [1], lo que hace poco probable que la transmisión de las cepas resistentes llegue al 5% en un futuro cercano si el modelo es correcto.

Se seleccionó un segundo umbral de 15%, teniendo en cuenta el consenso alcanzado por los profesionales clínicos del Grupo de Trabajo de que este nivel representa un punto en el que se debe reexaminar las mutaciones específicas que se transmiten y sus implicaciones para los regímenes terapéuticos de TARV del país.

El método para categorizar las prevalencias se elaboró basándose en las especificaciones mencionadas y se tuvieron también en cuenta simulaciones para las que se utilizaron datos procedentes de encuestas de FR-VIH de gran envergadura para las que se disponía de estimaciones de prevalencia e intervalos de confianza precisos. Se validó con datos procedentes de otras encuestas. El artículo complementario incluido en este suplemento describe cómo se elaboró el enfoque estadístico y detalla el método de análisis [38].

## **Métodos de encuesta**

### **Muestreo**

Para el análisis se necesita una muestra de [47 personas aptas diagnosticadas consecutivamente con el VIH en centros de un área de encuesta. Recomendamos obtener 60–70 muestras si es posible, a fin de poder responder a problemas de amplificación y genotipificación, y si se determina después del diagnóstico que ciertos pacientes no eran idóneos.

### **Selección de las áreas de encuesta**

Se recomienda realizar las encuestas en zonas geográficas que hayan ofrecido acceso al TARV como mínimo al 20% de personas aptas durante  $\mu 3$  años. Las zonas geográficas se definen como zonas de planificación sanitaria en las que los servicios de TARV a los que los residentes tienen fácil acceso se pueden describir y diferenciar de los servicios disponibles para residentes de otras zonas. En la mayoría de los países con recursos limitados la capital es la zona que más probablemente haya ofrecido acceso generalizado al TARV durante  $\mu 3$  años; en muchos países, la capital es la única zona que dispensa TARV. Si el país no cuenta con ninguna zona que cumpla con este criterio, podría realizarse una encuesta básica para poner a prueba los procedimientos en la zona que haya ofrecido acceso al TARV durante más tiempo.

### **Criterios de selección**

En todas las encuestas los criterios obligatorios para seleccionar a los participantes son la confirmación mediante prueba de laboratorio de infección por el VIH, tener  $<25$  años y, si es mujer, no haber tenido embarazos previos. Si el número previsto de personas de la muestra es suficiente, se prefiere aplicar un criterio de edad más restrictivo, esto es, tener  $<22$  años. En zonas en las que los centros recopilan sistemáticamente información pertinente o con acceso a pruebas de laboratorio pertinentes, recomendamos utilizar como mínimo un criterio adicional. Los criterios adicionales, que figuran en el Cuadro 2, fueron elaborados con vistas a reducir la probabilidad de incluir a personas con un período de infección de  $>3$  años o que hayan utilizado ARV anteriormente. En todos los centros incluidos en una encuesta dentro de una zona específica se deben utilizar criterios idénticos.

Si el Grupo de Trabajo Nacional sobre Farmacorresistencia del VIH de un país considera que un subgrupo podría tener una prevalencia de FR-VIH transmitida superior a la de otros

grupos, podrían aplicarse otros criterios de selección adicionales a fin de restringir una encuesta a dicho grupo. Un ejemplo lo constituyen los UDI, ya que en algunos países se considera que los UDI que reciben TARV cumplen peor que otros grupos con el tratamiento prescrito [57] y tienen más probabilidades de desarrollar y transmitir cepas resistentes. Dado que una muestra que incluya a 47 personas no es suficiente para categorizar la transmisión de la resistencia en más de un subgrupo en una encuesta, debería realizarse una encuesta separada para cada subgrupo de interés en una zona.

---

**Cuadro 2.** Criterios de selección de los participantes en encuestas de umbral de FR-VIH

---

**Criterios obligatorios**

- Confirmación de infección por el VIH mediante prueba de laboratorio.
- Edad <25 años en el momento de diagnóstico del VIH (o edad <22 años cuando el tamaño de la muestra de participantes permita aplicar el criterio más restrictivo).
- Para las mujeres, no haber tenido embarazos previos.

**Criterios a aplicar cuando se dispone de información de rutina**

- Datos documentados de laboratorio que prueben la seroconversión.
  - Si se aplica al grupo de la encuesta, primer evento de riesgo definidor en los últimos 3 años (por ejemplo, inyección de drogas o infecciones de transmisión sexual).
  - Datos documentados de laboratorio que prueben la infección reciente (si se basan en un método validado en el país y contexto de laboratorio).
  - Ausencia de seropositividad en pruebas previas del VIH.
  - Ausencia de uso previo declarado de antirretrovirales.
  - Ausencia de diagnóstico presuntivo o definitivo de un evento clínico de Estadio 3 o Estadio 4 de la OMS [80].
  - Recuento de linfocitos CD4 T <500 copias/ml [45,81].
- 

FR-VIH: farmacoresistencia del VIH; OMS: Organización Mundial de la Salud.

## Selección de los centros

Las orientaciones para seleccionar los centros se resumen en el Cuadro 3. La selección de los centros debe asegurar que los participantes en todos los centros objeto de la encuesta sean razonablemente representativos del conjunto de la población de la zona o el subgrupo de interés. Cada persona apta que acuda al centro durante el período de la encuesta debería poder ser incluida en la misma, lo que significa que es necesario contar con información sobre el estado serológico con respecto al VIH para todos. Cuando las pruebas del VIH son facultativas y se realizan <95%, no se debe seleccionar dicho centro. Por ejemplo, en muchos centros que ofrecen servicios de PTMI a mujeres embarazadas en países con recursos limitados, las pruebas del VIH se realizan con poca frecuencia [58]. Esos centros no son aptos para participar en la encuesta ya que no se puede incluir a posibles participantes cuyo estado serológico se desconoce; la prevalencia de la FR-VIH entre quienes rechazan las pruebas podría ser diferente de la prevalencia en mujeres que las aceptan.

Además, la selección de los centros debe minimizar las probabilidades de que los posibles participantes lleven muchos años infectados por el VIH o que hayan utilizado ARV anteriormente. Los centros son considerados idóneos cuando sus registros permiten identificar a las personas a las que se ha realizado múltiples pruebas del VIH y en los que se puede identificar a un número suficiente de pacientes seroconvertidos en los últimos 3 años o en un período de tiempo inferior como 1 año. Asimismo, se recomienda seleccionar centros con probabilidades de que una gran proporción de las personas con resultados positivos en

las pruebas del VIH sean jóvenes o se hayan infectado recientemente. Un porcentaje considerable de mujeres VIH-positivas que acuden a las clínicas prenatales o centros de PTMI probablemente tengan <25 años [58]. Los datos de los países con ingresos altos sugieren que una proporción superior de personas diagnosticadas con el VIH en las clínicas de atención de enfermedades de transmisión sexual se han infectado más recientemente que las personas diagnosticadas en centros de asesoramiento y pruebas voluntarias [59].

Se deben excluir los centros en los que es posible que los pacientes acudan en más de una ocasión durante el período de encuesta y cuyos registros no permiten excluir una muestra duplicada obtenida durante una segunda visita (por ejemplo, los centros de pruebas anónimas del VIH o de donación de sangre que no mantienen registros adecuados). De igual modo, los centros en los que la mayoría de las personas que acuden a ellos desean realizarse una prueba del VIH porque presentan síntomas tampoco son adecuados para participar en la encuesta, ya que la mayoría de los diagnósticos corresponderán a personas que fueron infectadas antes de que se tuviera acceso al TARV.

A fin de mantener la uniformidad de los procedimientos de encuesta, no se deben mezclar distintos tipos de centros en una sola encuesta: por ejemplo, no deben incluirse en la misma encuesta los centros que ofrecen exclusivamente servicios de atención prenatal y los centros que sólo ofrecen pruebas de enfermedades de transmisión sexual. Los centros que ofrecen distintos tipos de servicios se pueden incluir en la misma encuesta, siempre y cuando cada uno de ellos ofrezca los mismos servicios. Si existen dos tipos de centros diferentes y si las cifras son suficientes y se dispone de los recursos necesarios, conviene realizar dos encuestas separadas dentro de una zona.

### **Obtención y manipulación de muestras**

Tal como se ha señalado anteriormente, es preferible utilizar el material residual de muestras obtenidas de forma rutinaria a fin de minimizar los costos; su uso aumenta también las probabilidades de que se disponga de una muestra para todas las personas aptas. Es probable que las muestras procedentes de seroencuestas centinela del VIH y las muestras del VIH de centros de diagnóstico, como los de asesoramiento y pruebas voluntarias, sean de suero o gotas de sangre seca (GSS). En centros que utilizan pruebas rápidas y se procede al recuento de linfocitos CD4 inmediatamente después de hacer un diagnóstico preliminar, se puede preparar una GSS o se puede separar el plasma después efectuar el recuento de linfocitos CD4. Cuando las muestras residuales no son suficientes o idóneas, se recomienda obtener un tubo adicional durante una extracción de sangre de rutina.

Para las encuestas de umbral de FR-VIH, el volumen mínimo recomendado de la muestra es de 1 ml para plasma o suero, o  $\mu 2$  GSS (5 de preferencia) de  $\mu 50$   $\mu$ l (100  $\mu$ l de preferencia). El Grupo Asesor de la Red de Laboratorios de la HIVResNet de la OMS recomienda separar el suero o plasma en las 48–72 h. siguientes a la extracción de la sangre y congelarlo a  $-70^{\circ}\text{C}$  en las 96 h. siguientes a la extracción, y evitar su descongelación posterior hasta no realizar la genotipificación. Si las muestras se transportan a otro laboratorio después de ser congeladas, el transporte deberá realizarse en hielo seco o nitrógeno líquido. Asimismo, se evitará realizar traslados múltiples de las muestras después de su congelación.

Las GSS deberían ser preparadas, a partir de sangre extraída en tubos anticoagulados, en las 96 h. siguientes a la extracción de la sangre por personal debidamente cualificado. Las GSS pueden ser almacenadas o transportadas a temperatura ambiente hasta un máximo de 30 días, aunque de preferencia no después de 14 días. En el artículo relativo a cuestiones de laboratorio de la HIVResNet de la OMS incluido en este suplemento se puede encontrar más información sobre las recomendaciones para la manipulación de muestras [60].

### **Obtención de datos**

Los datos deben ser obtenidos a partir de la información registrada sistemáticamente en el marco de la prestación de servicios o las seroencuestas centinela. Se recopilarán datos demográficos básicos, datos sobre la residencia y riesgo, y la información clínica y de laboratorio pertinente si está disponible. Los únicos elementos de datos exigidos son los referidos a la edad, sexo, información sobre embarazos previos en el caso de las mujeres, y la fecha y hora de la extracción de sangre. Se puede recopilar otra información mínima siempre y cuando su consignación no interfiera con la prestación de servicios y los clientes den su consentimiento.

### **Cuestiones éticas**

Los protocolos para las seroencuestas de FR-VIH deben ser aprobados por los comités de ética nacionales e internacionales correspondientes. En la mayoría de los países suele existir una metodología anónima no vinculada para las seroencuestas centinela del VIH [61]. Cuando deba agregarse la vigilancia de la FR-VIH a estas encuestas, la OMS recomienda solicitar al comité de ética su autorización para utilizar el proceso anónimo no vinculado.

En entornos en los que se solicita información adicional a los participantes o se extrae sangre adicional, debe exigirse su consentimiento informado. En algunos países, los grupos de trabajo nacionales sobre FR-VIH y/o comités de ética han decidido que es necesario exigir el consentimiento e incluso devolver los resultados cuando no se apliquen estas condiciones.

### **Lista de mutaciones**

Un grupo de trabajo elaboró la lista de mutaciones para evaluación de la FR-VIH transmitida. Las mutaciones están asociadas al TARV y son no polimórficas en todos los subtipos del VIH-1. Los principios correspondientes se describen en otros artículos del presente suplemento [62]. Esta lista ha sido publicada [63] y se actualizará a mediados de 2008.

### **Garantía de la calidad y análisis**

Antes de realizar el análisis, las secuencias deben ser evaluadas con la *Sequence Quality Assessment Tool* de la OMS ([http://www.cs.brown.edu/courses/cs190/2005/project\\_ideas/project\\_ideas.html](http://www.cs.brown.edu/courses/cs190/2005/project_ideas/project_ideas.html)), una herramienta que examina cada secuencia basándose en porcentajes de nucleótidos ambiguos, cambios en el marco de lectura, inserciones y deleciones y codones de terminación a nivel de los ácidos nucleicos, y

porcentajes de aminoácidos ambiguos y atípicos y cambios en el marco de lectura a nivel de los aminoácidos. Se investigan las secuencias cuyos porcentajes para cualquiera de estos elementos superen un nivel determinado. Se evalúan también las distancias genéticas entre pares y se buscan las secuencias que presentan un parecido demasiado estrecho. Los laboratorios pueden resolver algunos de los problemas reinterpretando los resultados, confirmando una relación epidemiológica estrecha entre personas con secuencias fuertemente asociadas o resecuenciando las muestras. Las secuencias no aceptables se excluyen del análisis. Se está preparando para su publicación un artículo en el que se describe esta herramienta.

También se examinan de nuevo los cromatogramas de secuencias con mezclas que ocurren en las posiciones relacionadas con la resistencia en la transcriptasa inversa y la proteasa a fin de confirmar la presencia de una mutación de resistencia en la mezcla.

Una vez realizadas las búsquedas de las secuencias, éstas se ordenan de forma consecutiva en función de la fecha y hora de extracción de la sangre y se evalúan una por una utilizando una herramienta de base de datos de la OMS para identificar las mutaciones que figuran en la lista de la OMS. Posteriormente se confirman las mutaciones utilizando la aplicación *Calibrated Population Resistance* del sitio web de la Universidad Stanford [64], que se basa en la misma lista. El análisis termina en cuanto el total de secuencias con una o más mutaciones pertinentes es superior a un límite máximo o inferior a un límite mínimo, especificados por el método para ese número de secuencias. En el artículo de Myatt se describe el método para derivar los límites máximo y mínimo para cada número de secuencias [38]. La categorización de la prevalencia de la FR-VIH como inferior o superior a cada uno de los dos umbrales se realiza por separado para los inhibidores de la proteasa (IP), los inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTI) y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI); si la prevalencia para una clase se categoriza como >5%, también se categoriza la prevalencia para todos los fármacos pertenecientes a esa clase. Ni no aparecen secuencias con mutaciones de resistencia pertinentes entre las 34 primeras muestras, la prevalencia se puede clasificar como <5% ya que el límite mínimo para 34 muestras es una secuencia con una mutación de resistencia pertinente. Se puede realizar una categorización de >15% con tan sólo las primeras 14 muestras si el número de secuencias con mutaciones de resistencia pertinentes es superior al límite máximo de cinco. Si resulta imposible clasificar la prevalencia utilizando los números mínimos de secuencias indicados, se proseguirá con el análisis hasta que se pueda hacer una clasificación. Si después de evaluar 47 secuencias el número de secuencias con mutaciones de resistencia pertinentes no es inferior al límite mínimo (dos) ni superior al límite máximo (ocho), la prevalencia se sitúa en 5–15%.

Si una secuencia presenta una mutación de resistencia importante, será necesario revisar los criterios de selección para la persona en cuestión y para las demás personas incluidas en la encuesta. Si no se encuentran razones que justifiquen excluir a las personas del análisis, se pueden incluir los resultados en los informes.

## **Preparación de informes y difusión de resultados**

Los grupos de trabajo nacionales sobre FR-VIH producirán informes anuales y recomendaciones para los profesionales clínicos, otros científicos, responsables de elaborar políticas y el público general, basados en las encuestas de umbral y otras evaluaciones de la FR-VIH. Está previsto que en 2008 se publiquen informes iniciales de 19 países. Los resultados deberían contribuir a la toma de decisiones sobre políticas relativas al TARV, incluidas directrices sobre los regímenes terapéuticos de TARV y profilaxis del VIH. Si se observa la transmisión de cepas resistentes por encima de cualquiera de los umbrales, las recomendaciones deberían tener en cuenta las implicaciones de las mutaciones transmitidas para los regímenes de TARV utilizados actualmente en el país. Por ejemplo, la existencia demostrada de resistencia transmitida a nelfinavir en un país con un tratamiento de primera línea basado en INNTI y cuyo tratamiento de segunda línea incluye un IP reforzado, tendría menos implicaciones que si se demuestra la presencia de resistencia transmitida a los INNTI. Las recomendaciones en cuanto a las intervenciones de salud pública adecuadas deberían basarse en los resultados de las encuestas considerados en el contexto de información procedente de otras evaluaciones de la FR-VIH [37].

## **Resumen de los resultados iniciales de las encuestas**

En marzo de 2008 se habían completado, o se están efectuando actualmente, encuestas de umbral sobre FR-VIH en 21 países con recursos limitados (Botswana, Camboya, China, Etiopía, Ghana, India, Indonesia, Kenia, Malawi, Mozambique, Namibia, Suazilandia, Rusia, Ruanda, Sudáfrica, Tanzania, Tailandia, Uganda, Vietnam, Zambia y Zimbabwe). El resumen de resultados y el debate subsiguiente se centrarán en las nueve encuestas de siete países que informan de sus conclusiones en artículos revisados por expertos incluidos en este suplemento (una encuesta por país para Etiopía, Malawi, Suazilandia, Tanzania y Vietnam; y dos encuestas para Sudáfrica y Tailandia respectivamente) [44,65–70]. En la Tabla 1 se resumen las características de estas encuestas y sus resultados.

## **Zonas geográficas y centros seleccionados**

Las encuestas se realizaron en las capitales de cinco de los siete países y en zonas de planificación sanitaria de mayor dimensión en los otros dos países. No todas las zonas seleccionadas cumplían el requisito de acceso al TARV para >20% de las personas aptas durante  $\mu$ 3 años, pero todos los países realizaron encuestas en las zonas que fueron las primeras en tener acceso al TARV.

En Etiopía, Suazilandia y Tanzania, las encuestas se realizaron como complemento de las seroencuestas del VIH efectuadas en las clínicas prenatales. En Sudáfrica, se evaluaron muestras almacenadas de seroencuestas del VIH realizadas anteriormente en 2002 y 2004. En Malawi, se utilizaron los centros de PTMI con una tasa >95% de realización de las pruebas del VIH. En la encuesta de Vietnam y una de las encuestas tailandesas se utilizaron centros de asesoramiento y pruebas voluntarias; la otra encuesta tailandesa se realizó en una clínica de donación de sangre que disponía de información relativa a la seroconversión.

## Muestras, almacenamiento, transporte y tasa de amplificación/genotipificación

Tailandia recogió 50 muestras idóneas en cada una de sus encuestas, mientras que Vietnam obtuvo 59 y todos los demás países  $\mu$ 60. En Malawi y Tanzania se obtuvieron GSS, mientras que en el resto de los países se utilizó suero, salvo en Tailandia, que disponía de plasma.

En Sudáfrica no se tomó ninguna medida particular en 2002 y 2004, cuando se obtuvieron las muestras almacenadas, para optimizar los métodos de manipulación a fin de facilitar la genotipificación. Otros países establecieron mecanismos para obtener y manipular las muestras de conformidad con las recomendaciones de la OMS, si bien en Etiopía las muestras fueron transportadas de un establecimiento a otro en múltiples ocasiones. Etiopía, Malawi y Tanzania enviaron muestras a laboratorios de genotipificación fuera de la región; Suazilandia y Vietnam remitieron muestras a los respectivos laboratorios regionales, y en Sudáfrica y Tailandia, la genotipificación se realizó en el propio país.

En sus informes, Sudáfrica y Etiopía indicaron tasas de amplificación y secuenciación de 41–52%. En Tanzania y Suazilandia, las tasas fueron de 83–87%. En las otras cinco encuestas de cuatro países, el éxito de la amplificación y secuenciación osciló entre 92 y 94%.

**Tabla 1.** Nueve encuestas de umbral de farmacoresistencia del VIH en siete países 2002–2006 - Características y resumen de resultados

| País        | Zona                   | Duración                  | Tipo de centro | Consentimiento          | Participación (de personas aptas), % | Número/ tipo de muestra | % de amplificación/ secuenciación            | Métodos de amplificación/ secuenciación         | Subtipo(s) de VIH-1 predominantes | Clasificación de la resistencia transmitida |
|-------------|------------------------|---------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| Etiopía     | Addis Ababa            | Abril–agosto 2005         | CPN            | ANV                     | 100%                                 | 75/suero                | 39/75 (52%)/<br>39/39 (100%)                 | Viroseq* o<br>interno/<br>Viroseq o<br>Trugene† | C                                 | <5% (todas las clases)                      |
| Malawi      | Lilongwe               | Oct.–dic. 2006            | PTMI           | CR/VIH;<br>ANV (FR-VIH) | 100%                                 | 59/GSS                  | 54/59 (92%)/<br>34/34‡ (100%)                | Interno/Interno                                 | C                                 | <5% (todas las clases)                      |
| Sudáfrica   | Provincia de Gauteng   | Oct. 2002                 | CPN            | ANV                     | 100%                                 | 128/suero               | 65/128 (51%)/<br>65/65 (100%)                | Interno/Interno                                 | C                                 | <5% (todas las clases)                      |
| Sudáfrica   | Provincia de Gauteng   | Oct. 2004                 | CPN            | ANV                     | 100%                                 | 117/suero               | 48/117 (42%)/<br>48/48 (100%)                | Interno/Interno                                 | C                                 | <5% (todas las clases)                      |
| Suazilandia | Corredor Manzini-Mbani | Julio–agosto 2006         | CPN            | ANV                     | 100%                                 | 70/suero                | 63/70 (90%)/<br>61/63 (97%)                  | Interno/Interno                                 | C                                 | <5% (todas las clases)                      |
| Tanzania    | Dar Es Salaam          | Nov. 2005–<br>feb. 2006   | CPN            | ANV                     | 100%                                 | 60/GSS                  | 50/60 (83%)/<br>39/39 (100%)‡                | Interno/Interno                                 | A1, C                             | <5% (todas las clases)                      |
| Tailandia   | Bangkok                | Julio 2005–<br>abril 2006 | DS             | ANV                     | 100%                                 | 50/plasma               | 46/50 (92%)/<br>46/46 (100%)                 | Interno/Interno                                 | CRF01-AE                          | <5% (todas las clases)                      |
| Tailandia   | Bangkok                | Julio 2005–<br>dic. 2005  | APV            | ANV                     | 100%                                 | 50/plasma               | 46/50 (92%)/<br>38/46 (83%)/<br>38/50 (76%)§ | Interno/Interno                                 | CRF01-AE                          | <5% (todas las clases)                      |
| Vietnam     | Hanoi                  | Feb.–julio 2006           | APV            | CR/VIH;<br>CI/FR-VIH    | 100%                                 | 70/suero                | 49/52 (94%)/<br>49/49 (100%)                 | Trugene                                         | CRF01-AE,<br>CRF15-01B            | <5% (todas las clases)                      |

\*Abbott Molecular Genetics, Des Plaines, IL, Estados Unidos. †Bayer Healthcare, Tarrytown, NY, Estados Unidos. ‡En estas dos encuestas no se realizó secuenciación adicional una vez alcanzado el número suficiente de muestras secuenciadas para el análisis. §Amplificada y secuenciada. ¶A doce de las 559 personas no se les realizaron pruebas del VIH. La tasa de participación se basa en 71 personas VIH-positivas que cumplían los otros criterios. Abreviaturas: CPN, clínicas prenatales; DS, centro de donación de sangre; CI/FR-VIH, consentimiento informado para la encuesta de farmacoresistencia del VIH; PTMI, clínicas prenatales con un programa de prevención de la transmisión materno-infantil; CR/VIH, consentimiento de rutina para las pruebas clínicas del VIH; ANV, anónimo no vinculado; APV, centros de asesoramiento y pruebas voluntarias.

## **Prevalencia de resistencia y mutaciones de resistencia**

Utilizando el método de análisis de encuestas de umbral de FR-VIH de la OMS, todos los países comunicaron en sus informes una tasa de prevalencia <5% de la resistencia a los PI, INTI y INNTI.

## **Discusión**

El método de encuesta de umbral de FR-VIH recomendado por la OMS fue elaborado para responder a una serie de necesidades y limitaciones específicas de los países en desarrollo. El método representa un compromiso entre la necesidad de contar con una metodología normalizada razonablemente representativa, y la necesidad de minimizar los recursos financieros y humanos necesarios a fin de que las encuestas puedan ser realizadas de forma regular. Los informes incluidos en este suplemento demuestran que la metodología de la OMS es viable, si bien su implementación planteó una serie de desafíos que se describen en los artículos específicos de cada país.

## **Cifras**

Tal como se preveía, resultó difícil lograr cifras suficientes para realizar las encuestas. Todos los países salvo dos consiguieron proporcionar 60–70 muestras idóneas, aunque en Vietnam y Tailandia, en los que la prevalencia del VIH en la población general es < 2% [71], se necesitaron µ6 meses para realizar las encuestas y, con todo, las cifras seguían siendo <60 muestras. En países africanos, que presentan una mayor prevalencia del VIH, se obtuvieron cifras suficientes de muestras en las zonas urbanas, pero a medida que la prevalencia del VIH disminuía [71] y que las encuestas se amplían a áreas con cifras inferiores de prevalencia [1], puede resultar problemático obtener un número suficiente de muestras. Si se centran los esfuerzos en centros que ofrecen servicios a subgrupos con una mayor prevalencia del VIH en Asia y se planifican encuestas en entornos clínicos en los que nuevos programas de pruebas rutinarias del VIH a iniciativa de los proveedores de salud están empezando a diagnosticar el VIH en los primeros estadios de la infección, se podrían obtener cifras suficientes [35,72].

## **Amplificación y secuenciación**

Las tasas de amplificación y secuenciación fueron >90% para las muestras residuales de suero, GSS y plasma en tres países y se alcanzó casi el mismo porcentaje (87%) en las muestras de suero procedentes de Suazilandia. Esta experiencia sugiere que es posible optimizar suficientemente las operaciones de rutina de laboratorio y manipulación de muestras, sin necesidad de implantar operaciones de costos elevados. Tanzania identificó problemas relativos a la capacitación en la preparación de GSS asociados a la tasa de amplificación de 83%, que serán abordados en la próxima encuesta [70]. Sudáfrica implantó procedimientos adecuados para la manipulación de muestras residuales de seroencuestas del VIH para la vigilancia de la FR-VIH a partir de 2007 [69]. Todavía se están realizando estudios para explicar la baja tasa de amplificación observada en Etiopía; es posible que los múltiples traslados a que se sometieron las muestras hayan producido su descongelación no

declarada. En la próxima encuesta se prestará apoyo adicional en materia de manipulación de muestras [65].

### Sesgo

Es posible que las personas diagnosticadas en centros seleccionados para las encuestas no sean representativas de la población infectada por el VIH en los últimos 3 años. Con todo, creemos que limitando las encuestas a zonas específicas y restringiendo los criterios de selección eliminamos varias fuentes posibles de sesgo observadas en otras encuestas sobre farmacorresistencia transmitida [8]. No obstante, cabe la posibilidad de que hayan sido incluidas en las encuestas personas infectadas >3 años antes de ser diagnosticadas, o infectadas en una zona diferente del país o por una persona procedente de una zona diferente del país. La OMS está prestando apoyo de forma activa para mejorar las prácticas de mantenimiento de registros, que tienen numerosas ventajas en el ámbito de la salud pública y, por consiguiente, facilitarán las encuestas sobre el VIH y la FR-VIH. Los nuevos sistemas de mantenimiento electrónico de registros que se están poniendo en marcha tanto en centros de diagnóstico como de atención a pacientes [43] podrían permitir aplicar criterios de selección más rigurosos y aumentar la representatividad, sobre todo en centros de pruebas del VIH realizadas a iniciativa de los proveedores de salud [73].

La imposibilidad de amplificar o genotipificar una o más muestras podría ser una fuente de sesgo solamente si las características asociadas potencialmente a la farmacorresistencia están asociadas al fracaso del proceso. Es poco probable que los problemas de manipulación de muestras, que son la causa más probable de fracaso, estén relacionados con características de los participantes. De igual modo, es poco probable que otras fuentes frecuentes de fracaso de la amplificación o secuenciación estén asociadas a la farmacorresistencia. Aunque muchas cepas resistentes que aparecen en respuesta a un TARV inadecuado puedan ser menos fuertes, es poco probable que las cepas que de hecho son transmitidas estén asociadas a una carga viral lo suficientemente baja como para impedir la amplificación [74]. Por otra parte, es poco probable que la mayoría de las personas participantes en la encuesta estén gravemente infectadas, lo que podría aumentar las probabilidades de que las cepas farmacorresistentes ya hayan perdido mutaciones que impiden la replicación como la M184V [75].

La no inclusión de participantes aptos podría ser otra fuente de sesgo. Ocho de las nueve encuestas eran del tipo anónimo no vinculada, en las que no se solicitó consentimiento y se disponía de muestras de todos los participantes aptos. En Vietnam, país en el que se exige el consentimiento para las pruebas del VIH en los centros de asesoramiento y pruebas voluntarias, 12 (2%) de las 559 personas potencialmente aptas para participar en la encuesta se negaron a someterse a las pruebas del VIH, por lo que fue imposible evaluar su idoneidad para la encuesta. A otras 12 personas se les hicieron las pruebas del VIH, pero no dieron su consentimiento para ser incluidas en la encuesta de FR-VIH; sólo una de estas personas dio resultados seropositivos en las pruebas del VIH. Nguyen *et al.* [67] señalan acertadamente que la falta de resultados para la persona VIH-positiva que no dio su consentimiento podría contribuir al sesgo.

Una de las ventajas de nuestra metodología es que esta fuente de sesgo se cuantifica y se tiene en cuenta a la hora de evaluar los resultados. Muchas de las encuestas de países con ingresos altos que aprovechan las derivaciones de profesionales clínicos interesados o muestras almacenadas no consignan las tasas de rechazo o las tasas de no inclusión basadas en las cifras de personas que acuden a los centros pertinentes cuyas muestras no fueron incluidas [41,76].

La utilidad del criterio “sin embarazos previos” a fin de eliminar una fuente de sesgo fue confirmada de forma inadvertida en la encuesta de Sudáfrica de 2004. En dicha encuesta se incluyeron de manera fortuita en el análisis inicial secuencias de cuatro mujeres con embarazos previos, diagnosticadas en centros que habían ofrecido acceso previo a PTMI basada en INNTI. Este error habría dado lugar a una sobrestimación de la resistencia transmitida a los INNTI si no se hubiera reevaluado la idoneidad de las mujeres para participar en la encuesta y excluido sus resultados [69].

### **Contexto de encuestas para evaluar la transmisión del VIH farmacorresistente**

Nuestra metodología difiere considerablemente de la práctica de vigilancia europea de evaluar la resistencia transmitida entre pacientes crónicamente infectados que empiezan TARV [41]. Creemos que es más probable que la resistencia inicial en pacientes que supuestamente no han utilizado fármacos anteriormente y comienzan TARV en países con recursos limitados se deba a que ya recibieron TARV aunque no lo declararan, que a la resistencia transmitida [20,25].

Aunque las encuestas de resistencia transmitida ofrecen información importante, no son suficientes para orientar las intervenciones de salud pública destinadas a minimizar la transmisión de las cepas farmacorresistentes. La OMS recomienda a los países que, además de las encuestas para evaluar la transmisión, determinen también tanto la resistencia inicial como el hecho de haber utilizado previamente ARV antes de empezar TARV de primera línea en centros centinela de TARV [77]. Se recomiendan también la evaluación sistemática de “indicadores de alerta temprana” de FR-VIH para evaluar el funcionamiento del programa de TARV en todos los centros de tratamiento [37,78] y la realización de encuestas de cohortes para vigilar la aparición de cepas farmacorresistentes durante el TARV en centros centinela [77]. Los resultados de esta combinación de evaluaciones deberían facilitar la formulación de recomendaciones fundamentadas en datos científicos para mejorar las prácticas de prescripción de fármacos, la continuidad del suministro de medicamentos, el cumplimiento del tratamiento y prevención de la transmisión del VIH, además de orientar las políticas sobre TARV.

### **Planes futuros para la vigilancia del VIH farmacorresistente transmitido**

La OMS y sus socios de la HIVResNet se han comprometido a prestar apoyo y asistencia técnica para la vigilancia de la transmisión de la FR-VIH en países con recursos limitados. El financiamiento es provisto por la OMS, la Fundación Bill y Melinda Gates y numerosos países, instituciones académicas y otras organizaciones no gubernamentales que donan fondos.

En 2008, los grupos de trabajo de la HIVResNet reevaluarán aspectos de la metodología de encuesta. El subgrupo de modelado estadístico evaluará si los umbrales de <5%, 5–15% y >15% son adecuados teniendo en cuenta la nueva información, y colaborará con los grupos de trabajo de clínica y epidemiología para recomendar medidas basadas en la categorización de la prevalencia. Asimismo se realizarán estudios y actividades de modelado matemático para evaluar cuál es el alcance del acceso al TARV y el período durante el que se lleva dispensando que deberían dar lugar a la realización de una encuesta inicial, los métodos para evaluar la necesidad de efectuar encuestas específicas para subgrupos y los métodos para seleccionar zonas geográficas centinela que sean representativas, de tal modo que no sea necesario realizar las encuestas en todas las zonas de un país después de que se haya ampliado a escala nacional el acceso al TARV.

La validación adicional del método de encuestas de umbral mediante encuestas más exhaustivas es una de las máximas prioridades. Las encuestas de validación en países con recursos limitados probablemente sólo confirmarán actualmente que el método es válido cuando no existe ninguna o poca resistencia transmitida, por lo que también se están llevando a cabo evaluaciones en zonas que se sabe presentan una transmisión alta de la FR-VIH en países con ingresos elevados. [79] Se están estudiando también posibles métodos de encuesta de bajo costo y representatividad mayor para países en los que este tipo de encuestas sean indicadas y viables.

## Conclusión

Los datos científicos iniciales de distintos países con recursos limitados que utilizan el método de encuesta de umbral de la FR-VIH de la OMS sugieren que, en los primeros años de la ampliación del acceso al TARV, la transmisión de las cepas farmacorresistentes del VIH probablemente sea limitada y que el método se puede implantar en zonas que sólo dispongan de infraestructura mínima. A medida que se expanda el acceso al TARV en cada país, se deberían ampliar a otras zonas y realizar de forma sistemática encuestas de transmisión de la FR-VIH que utilizan métodos normalizados. Los datos proporcionados por estas encuestas, junto con los procedentes de otras evaluaciones, ofrecerán información importante para limitar la aparición y transmisión de la resistencia en países con recursos limitados.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo prestado por International Medical Press para la publicación de este artículo. Algunos de los autores son miembros del personal de la Organización Mundial de la Salud. Las opiniones expresadas en este documento son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente las decisiones o política declarada de la Organización Mundial de la Salud.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto.

## Bibliografía

1. World Health Organization, Joint United Nations Program on HIV/AIDS, and UNICEF. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress Report, April 2007 (accessed 5 January 2008). Available from [http://www.who.int/hiv/mediacentre/universal\\_access\\_progress\\_report\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/mediacentre/universal_access_progress_report_en.pdf).
2. Popp D, Fisher JD. First, do no harm: a call for emphasizing adherence and HIV prevention interventions in active antiretroviral therapy programs in the developing world. *AIDS* 2002; 16:676–678.
3. Wadman M. Experts clash over impact of cheap AIDS drugs in Africa. *Nature* 2001; 410:615–616.
4. Baggaley RF, Garnett GP, Ferguson NM. Modelling the impact of antiretroviral use in resource-poor settings. *PLOS Med* 2006; 3:e124.
5. 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.
6. 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.
7. Vardavas R, Blower S. Antiretrovirals, Africa and the evolution of drug-resistant HIV: predictions for Botswana. *Antivir Ther* 2005; 10:S154.
8. Pillay D. Current patterns in the epidemiology of primary HIV drug resistance in North America and Europe. *Antivir Ther* 2004; 9:695–702.
9. 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 Disord* 2003; 3:345–353.
10. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. *Nat Med* 2001; 7:1016–1020.
11. Blower SM, Aschenbach AN, Kahn JO. Predicting the transmission of drug-resistant HIV: comparing theory with data. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:10–11.
12. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. *Clin Infect Dis* 2005; 41:217–224.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Sow PS, Otieno LF, Bissagnene E *et al.* Implementation of an antiretroviral access program for HIV-1-infected individuals in resource-limited settings: clinical results from 4 African countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:262–267.
17. 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.
18. Fischl MA, Richman DD, Griego MH, *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987; 317:185–191.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Brief Summary of CHAI Second-Line Pricing Analysis, August 2007 (accessed 10 October 2007). Available from <http://www.clintonfoundation.org/pdf/chai-arv-priceanalysis-082407.pdf>.
23. Deeks SG. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-infection. *Lancet* 2003; 362:2002–2011.
24. 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.
25. 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.

26. McCormick AW, Walensky RP, Lipsitch M *et al.* The effect of antiretroviral therapy on secondary transmission of HIV among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1115–1122.
27. Quinn TC, Brookmeyer R, Kline R *et al.* Feasibility of pooling sera for HIV-1 viral RNA to diagnose acute primary HIV-1 infection and estimate HIV incidence. *AIDS* 2000; 14:2751–2757.
28. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R *et al.* Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:1149–1153.
29. 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.
30. 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.
31. Clavel F, Race E, Mammano F. HIV drug resistance and viral fitness. *Adv Clin Pharmacol* 2000; 49:41–66.
32. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, *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.
33. Bunnell R, Mermin J, DeCock KM. HIV prevention for a threatened continent: implementing positive prevention in Africa. *JAMA* 2006; 296:855–858.
34. 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
35. World Health Organization and Joint United Nations Program on HIV/AIDS. Guidance on provider-initiated HIV testing and counseling in health facilities. May 2007 (accessed 5 January 2008). Available from [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595568\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595568_eng.pdf).
36. Kennedy C, O'Reilly K, Medley A, Sweat M. The impact HIV treatment on risk behaviour in developing countries: systematic review. *AIDS Care* 2007; 19:707–720.
37. Bennett DE, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:1–13.
38. 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.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. *MMWR* 2001; 50 (RR13):1–35.
40. World Health Organization. Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on '3 by 5' and beyond, March 2006 (accessed 5 January 2008). Available from [http://www.who.int/hiv/progreport2006\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/progreport2006_en.pdf).
41. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, *et al.* Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005; 192:958–966.
42. 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.
43. Stringer JSA, Zulu I, Levy J *et al.* Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia. *JAMA* 2006; 296:782–793.
44. Somi GR, Kibuka 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.
45. 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.
46. Collaborative group on AIDS incubation and HIV survival including the CASCADE EU Concerted Action. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 2007; 355:1131–1137.
47. Morgan D, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *AIDS* 2002; 16:597–603.
48. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. Guidelines for conducting HIV sentinel serosurveys among pregnant women and other groups. December 2003 (accessed 10 October 2007). Available from [http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub06/jc954-anc-serosurveys\\_guidelines\\_en.pdf?preview=true](http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub06/jc954-anc-serosurveys_guidelines_en.pdf?preview=true).
49. Lanata CF, Black RE. Lot quality assurance sampling techniques in health surveys in developing countries: advantages and current constraints. *World Health Stat Q* 1991; 44:133–139.
50. Lemeshow S, Taber S. Lot quality assurance sampling: single- and double-sampling plans. *World Health Stat Q* 1991; 44:115–132.

51. Holzer C, Youle M. Economic implications of HIV-1 resistance testing in overall clinical care. In *Combination Therapy of AIDS*. Edited by E De Clercq & A-M Vandamme. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag AG 2004; pp.195–204.
52. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E *et al.* Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2001; 134:440–450.
53. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G *et al.* Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. Investigators for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1996; 335:1099–1106.
54. Weinstock H, Respress R, Sweeney S *et al.* Prevalence of mutations associated with antiretroviral drug resistance among HIV-1 seroconverters in the United States, 1992–1997. *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 1998; 38:422.
55. Weinstock H, Respress R, Heneine W *et al.* Prevalence of mutations associated with reduced antiretroviral drug susceptibility among human immunodeficiency virus type 1 seroconverters in the United States, 1993–1998. *J Infect Dis* 2000; 182:330–333.
56. Little SJ, Daar ES, D'Aquila RT *et al.* Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. *JAMA* 1999; 282:1142–1149.
57. Lucas GM, Griswold M, Gebo KA, Keruly J, Chaisson RE, Moore RD. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol* 2006; 163:412–420.
58. Hladik W, Masupu K, Roels T *et al.* Prevention of mother-to-child transmission and voluntary counseling and testing programme data: what is their utility for HIV surveillance? *AIDS* 2006; 19 Suppl 2:S19–S24.
59. Schwarcz S, Weinstock H, Louie B *et al.* Characteristics of persons with recently acquired HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:112–115.
60. Bertagnolio S, Derdelinckx I, Parker M, *et al.* World Health Organization/HIVResNet Drug Resistance Laboratory Strategy. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:49–57.
61. Diaz T, De Cock K, Brown T, Ghys PD, Boerma JT. New strategies for HIV surveillance in resource-constrained settings: an overview. *AIDS* 2005; 19 Suppl 2:S1–S8.
62. 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.
63. 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.
64. Stanford University HIV Drug Resistance Website Team. Calibrated population resistance tool (Updated 15 September 2007. Accessed 8 January 2008). Available from <http://cpr.stanford.edu/cpr/>.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Pillay V, Ledwaba J, Hunt G *et al.* Antiretroviral drug resistance surveillance among drug-naïve HIV-1-infected individuals in Gauteng Province, South Africa in 2002 and 2004. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:101–107.
70. 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.
71. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. AIDS Epidemic Update December 2007 (accessed 5 January 2008). Available from [http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007\\_epiupdate\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf).
72. DeCock KM, Bunnell R, Mermin J, *et al.* Unfinished business-expanding HIV testing in developing countries. *N Engl J Med* 2006; 354:440–442.
73. Steen TW, Sipone K, Hox Gomez F *et al.* Two and a half years of routine HIV testing in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:484–488.

74. Leigh Brown AJ, Frost SD, Mathews WC *et al.* Transmission fitness of drug-resistant human immunodeficiency virus and the prevalence of resistance in the antiretroviral-treated population. *J Infect Dis* 2003; 187:683–686.
75. Brenner BG, Routy JP, Petrella M *et al.* Persistence and fitness of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 acquired in primary infection. *J Virol* 2002; 76:1753–1761.
76. Little SJ, Holte S, Routy JP *et al.* Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347:385–394.
77. 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.
78. Hedt B, Wadonda-Kabondo N, Makombe S *et al.* Early warning indicators for HIV drug resistance in Malawi. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl 2:69–75.
79. Bennett DE, McCormick LM, Prachand N *et al.* Categorization of transmitted HIV drug resistance using the WHO/CDC HIV drug resistance threshold survey method. *Antivir Ther* 2006; 11:S116.
80. 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 (accessed 5 January 2008). Available from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.
81. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV *et al.* Plasma viral load and CD4<sup>+</sup> lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946–954.

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