



INFORME FINAL

ENCUESTA DE RESISTENCIA DEL VIH A LOS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES GUATEMALA 2015 - 2016

Para citar como:

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2017). Informe final: Encuesta de resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales, Guatemala 2015-2016. Guatemala.

La realización de este documento fue apoyado por:

- El Plan Presidencial de Emergencia para el alivio de SIDA (PEPFAR por sus siglas en inglés) a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), bajo los términos y condiciones del Acuerdo Cooperativo con la Universidad Del Valle de Guatemala No. GH001285
- El gobierno de México a través de la Comisión de Equidad y Género de las Legislaturas LX-LXI y Comisión de Igualdad de Género de la Legislatura LXII de la H. Cámara de Diputados de la República Mexicana y de CONACYT (SALUD-2013-01-202475).

El contenido de este documento es responsabilidad de los autores y no necesariamente expresan la posición oficial de las instituciones.



Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Centros para la Prevención y Control de Enfermedades

Universidad Del Valle de Guatemala

Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas del
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México

Organización Panamericana de la Salud

Organización Mundial de la Salud

Ciudad de Guatemala, octubre del año 2017

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Carlos Enrique Soto Menegazzo
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

José Gustavo Arévalo Enríquez
Viceministro Administrativo

José Roberto Molina Barrera
Viceministro Técnico

Rubén González Valenzuela
Viceministro de Atención Primaria en Salud

Mario Alberto Figueroa Alvarez
Viceministro de Hospitales

Departamento de Epidemiología

Judith García

Laboratorio Nacional de Salud

Leticia Castillo
Paola Marchorro
Karen Belloso
Claudia Estrada
Andrea López

Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA

Mario Antón
Zully Yohana García
Nancy Urbizo
Verónica Girón
Claudia Escobar

Clínica Familiar Luis Ángel García, Hospital San Juan de Dios

Eduardo Arathoon
Blanca Samayoa
Danicela Mercado
Dalia Lau Bonilla
Gaudy Haydee Ortíz
Cecilia Pinto
Juan Carlos Pérez

Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt

Carlos Mejía
Johana Samayoa
Ingrid Escobar
Rodolfo Pinzón
Sabrina Navas
Leticia García

Hospital Nacional de Coatepeque

Gladys Sajché
Marta Palacios
Nehemias López
Sonia Juárez

Hospital Regional San Juan de Dios de Occidente

Ana Lucía Gómez
Maria José Reyna
Wendy Pelicó

Hospital la Amistad Japón-Guatemala de Izabal

Federico Palomo
Yemsy Pajares
Jessica Guzmán

Hospital Nacional de Escuintla

Aura Méndez
Marbella Navas

Hospital Nacional de San Benito Petén

Gladys Vásquez
Andrea Gabriela Morales
Lourdes Fong

Hospital Rodolfo Robles

César Tellez
Alejandra Castillo
Milsa Siguantay
Luis Gerardo Romero M.

Hospital Nacional de Zacapa

Claudia Mazariegos
Petronila Gonzalez
Nadia Miranda

Hospital Nacional de Malacatán

Roberto Santamarina
César De León
Yessenia Roblero

Asistencia técnica:

Universidad Del Valle de Guatemala

Amalia Carolina Girón Callejas
Ricardo Mendizabal Burastero
Edgar Sajquim
Carlos Alberto Vargas V.

Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México

Gustavo Reyes Terán
Santiago Ávila Ríos
Claudia García Morales
Daniela Tapia
Zeidy Arenas Duarte

Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud

Pedro Avedillo
Giovanni Ravasi
Elizabeth Rodríguez

Agradecimientos:

Universidad Del Valle de Guatemala

Mario Ricardo Calderón Pinzón
Anaité Díaz Artiga
Juan Carlos Fonseca

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos

Sanny Northbrook
Sandra Juarez
Nasim Farach

Diseño y diagramación

Gerardo Alberto Melgar Tovar, Universidad Del Valle de Guatemala

Contenido

Página

2 Acrónimos

3 Introducción

4 Objetivos

5 Metodología

- Tamaño de la muestra
- Población bajo vigilancia
- Recolección de datos
- Métodos de laboratorio

7 Principales hallazgos

- Vigilancia de resistencia pretratamiento
- Vigilancia de resistencia adquirida a los 12 (± 3) meses de recibir tratamiento antirretroviral
- Vigilancia de resistencia adquirida a ≥ 48 meses de recibir tratamiento antirretroviral

12 Limitantes

12 Conclusiones

13 Recomendaciones

14 Referencias

15 Anexos

Acrónimos

ADR12	Resistencia adquirida a los 12 (± 3) meses de recibir tratamiento antirretroviral (<i>Acquired drug resistance</i>)
ADR48	Resistencia adquirida a ≥ 48 meses de recibir tratamiento antirretroviral (<i>Acquired drug resistance</i>)
ARN	Acido ribonucléico
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
DBS	Sangre seca en papel filtro
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético (<i>ethylenediamine tetraacetic acid</i>)
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabina
IC	Intervalo de confianza
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
LNS	Laboratorio Nacional de Salud
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
NNRTI	Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa (<i>nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>)
NRTI	Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa (<i>nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>)
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PDR	Resistencia pretratamiento (<i>Pretreatment drug resistance</i>)
PI	Inhibidores de la Proteasa (<i>protease inhibitors</i>)
RIC	Rango intercuartílico
TAR	Tratamiento antirretroviral
TDF	Tenofovir
UAI	Unidad de Atención Integral
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana (<i>Human immunodeficiency virus</i>)

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que cada país implemente y realice rutinariamente la vigilancia de la resistencia del virus de inmunodeficiencia humana (*Human immunodeficiency virus*, VIH) a los medicamentos antirretrovirales (World Health Organization, 2012a, 2012b).

La vigilancia de la resistencia pretratamiento provee información crítica para la selección correcta de los antirretrovirales que deben incluirse en el esquema de tratamiento antirretroviral (TAR) de primera línea y en los esquemas de profilaxis preexposición y postexposición (World Health Organization, 2014c); esta vigilancia también aporta información que permite evaluar la necesidad de implementar pruebas rutinarias de laboratorio, para detectar mutaciones asociadas a resistencia, que guíen la terapia inicial de cada paciente (World Health Organization, 2012b). La vigilancia de resistencia adquirida proporciona información clave para evaluar el desempeño de los programas o intervenciones enfocadas a que los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral logren alcanzar la supresión virológica; la información generada por la vigilancia de resistencia adquirida también permite evaluar el manejo de los esquemas de segunda línea y evaluar en qué grado los pacientes cambian de terapia inoportunamente o innecesariamente (World Health Organization, 2014b).

Un estudio realizado en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante los años 2010-2013, en una cohorte de más de mil pacientes, evidenció una prevalencia intermedia de resistencia pretratamiento (7.3%, IC95% 5.8-9.0%) y, aunque no se evidenció una tendencia estadísticamente significativa, se detectaron indicios de incremento de la resistencia transmitida a Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI); además, se identificaron redes complejas de transmisión de virus resistentes (Avila-Ríos et al., 2014). En este hospital también fue evaluado el perfil de resistencia adquirida durante los años 2008-2012 en 72 pacientes con fallo virológico, evidenciándose prevalencias de 82.7% (IC95% 70.3-90.6%) en pacientes que estaban recibiendo TAR de primera línea y 75.0% (IC95% 59.8-85.8%) en los que recibían TAR de segunda línea; siendo el 70% de la resistencia asociada a NNRTI (Mendizábal-Burastero et al., 2013). La Clínica Familiar “Luis Ángel García” del Hospital General San Juan de Dios en una muestra de 25 pacientes con fallo virológico, determinó que el 68% de los casos tenían mutaciones asociadas a resistencia, siendo el 88% asociado a NNRTI (Samayoa, Moller, Medina, Arathoon, & Lau-Bonilla, 2014). Los hallazgos en ambos hospitales son congruentes con el reporte global de resistencia adquirida para países con ingresos bajos-medios (World Health Organization, 2012a). El reporte del Hospital Roosevelt indicó además, que el 70% de los pacientes con fallo virológico que recibían esquema de antirretrovirales de primera línea, tenían resistencia a al menos un medicamento del esquema de segunda línea.

Estos primeros estudios en Guatemala evidenciaron la necesidad de tener información estratégica representativa a nivel nacional sobre la resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales. En este reporte se presentan los resultados de las encuestas realizadas según las recomendaciones de la OMS para la vigilancia de resistencia pretratamiento y resistencia adquirida del VIH.

Objetivos

Vigilancia de resistencia pretratamiento

- Estimar la prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas que inician tratamiento antirretroviral en Guatemala.
- Estimar la prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas que inician tratamiento antirretroviral y que no han estado expuestos previamente a estos medicamentos.

Vigilancia de resistencia adquirida

- Estimar la prevalencia de supresión virológica del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por 12 (± 3) meses.
- Estimar la prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por 12 (± 3) meses.
- Estimar la prevalencia de supresión virológica del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por al menos 48 meses.
- Estimar la prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por al menos 48 meses.

Metodología

Se realizaron a nivel nacional tres encuestas según las recomendaciones de la OMS:

- Vigilancia de resistencia pretratamiento (PDR)
- Vigilancia de resistencia adquirida a los 12 (± 3) meses de recibir tratamiento antirretroviral (ADR12)
- Vigilancia de resistencia adquirida a ≥ 48 meses de recibir tratamiento antirretroviral (ADR48)

Tamaño de la muestra

El primer paso para estimar el tamaño de la muestra fue excluir a las unidades de atención integral (UAI) cuya cohorte de pacientes en TAR representaba menos del 5% de la cohorte nacional. El siguiente paso fue utilizar la matriz estandarizada de la OMS para las encuestas de resistencia del VIH a los antirretrovirales (World Health Organization, 2014a) para estimar el tamaño de muestra por tipo de encuesta y su distribución proporcional por UAI. Para la estimación del tamaño de las muestras se consideró una precisión absoluta de 5%, excepto para la estimación de la prevalencia de supresión virológica en individuos con al menos 48 meses de tratamiento, situación en que se consideró una precisión absoluta de 6% (World Health Organization, 2014a, 2014b, 2014c), utilizando los parámetros descritos en el Anexo No.1.

Población bajo vigilancia

- Vigilancia de resistencia pretratamiento (PDR): se incluyeron consecutivamente individuos con 18 años de edad o más, con diagnóstico confirmado de infección con VIH y que empezarían a recibir por primera vez tratamiento antirretroviral de primera línea. También fueron incluidos los pacientes a los que se les reiniciaría tratamiento antirretroviral de primera línea después de haberlo suspendido por más de tres meses (World Health Organization, 2014c).
- Vigilancia de resistencia adquirida a los 12 (± 3) meses de recibir tratamiento antirretroviral (ADR12): fueron incluidos consecutivamente los individuos con 18 años de edad o más, con diagnóstico confirmado de infección con VIH y que habían recibido tratamiento antirretroviral por 12 (± 3) meses, independientemente de la UAI en la que habían iniciaron tratamiento. Los pacientes no necesariamente estuvieron ininterrumpidamente recibiendo el tratamiento durante los 12 (± 3) meses, más si estaban recibiendo tratamiento antirretroviral al momento de ser incluidos en la encuesta de resistencia adquirida (World Health Organization, 2014b).
- Vigilancia de resistencia adquirida a ≥ 48 meses de recibir tratamiento antirretroviral (ADR48): se incluyeron consecutivamente a individuos con 18 años de edad o más, con diagnóstico confirmado de infección con VIH y que habían recibido tratamiento antirretroviral por al menos 48 meses, independientemente de la UAI en la que iniciaron tratamiento. Los pacientes no necesariamente estuvieron ininterrumpidamente recibiendo el tratamiento, pero si estaban recibiendo el tratamiento antirretroviral cuando fueron incluidos en la encuesta de resistencia adquirida (World Health Organization, 2014b).

Recolección de datos

La información fue recolectada por el personal de las UAI en un período de 6 meses, de noviembre 2015 a abril 2016 (excepto por la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y el Hospital de Nacional de Escuintla que recolectaron la información de enero a junio del año 2016). Para garantizar la calidad del dato, se creó un identificador único para cada registro de las bases de datos, construido según recomendaciones OMS. La información demográfica, clínica y de laboratorio se recolectó utilizando dispositivos móviles con el *software* denominado CollectFlu, el cual fue desarrollado por la Universidad del Valle de Guatemala, como una modificación al Sistema Open Data Kit (Chacón, 2013).

Métodos de laboratorio

A todos los pacientes enrolados en las encuestas se les tomó una muestra de sangre venosa, usando tubos con EDTA como anticoagulante, con la que se preparó muestras de sangre seca en papel filtro (DBS) Whatman 903 y se separó el plasma. Todas las UAI del interior del país enviaron, tanto a la Clínica Familiar Luis Ángel García como al Laboratorio Nacional de Salud (LNS), sus muestras para la determinación de carga viral y para almacenamiento de DBS. El LNS recolectó los DBS y los envió al Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Laboratorio de Referencia Regional acreditado por la OMS para la vigilancia de la farmacorresistencia del VIH.

- Determinación de carga viral: se realizó utilizando las muestras de plasma, mediante la cuantificación del ARN plasmático del VIH por medio de la transcripción inversa del genoma viral y posterior reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. El resultado fue reportado como el número de copias de ARN/ml de plasma. Las muestras de plasma con resultado de carga viral ≥ 1000 copias de ARN/ml fueron analizadas para detectar mutaciones asociadas a resistencia a los antirretrovirales.
- Detección de mutaciones asociadas a resistencia a los antirretrovirales: se realizó en el INER, a partir de los DBS, por medio de secuenciación parcial del gen Pol, incluyendo la región de la Proteasa y 334 codones de la Transcriptasa Inversa. La resistencia del VIH a los fármacos antirretrovirales fue evaluada utilizando la herramienta HIVdb v8.1 de la base de datos de farmacorresistencia del VIH de la Universidad de Stanford (Rhee, Gonzales, & Kantor, 2003), considerando como resistentes a los antirretrovirales con un puntaje ≥ 15 , incluyendo los Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI), dos NNRTI (Nevirapina-NVP- y Efavirenz -EFV) y tres Inhibidores de la Proteasa (protease inhibitors, PI), incluyendo al Darunavir (DRV/r) Lopinavir (LPV/r) y Atazanavir (ATV/r). El LNS descargó los resultados de genotipaje de la plataforma web del INER y los envió a cada UAI.

Principales hallazgos

Durante el período de vigilancia fueron enrolados 267, 223 y 378 pacientes para las encuestas de PDR, ADR12 y ADR48, respectivamente. En la encuesta PDR no se logró obtener un genotipo de VIH de 19 pacientes, por lo que el análisis de resistencia se realizó con 248 registros. En este informe se han incluido 7 pacientes más a la encuesta PDR en comparación con el informe global de resistencia de VIH, ya que para el análisis, han sido considerados los posibles pares de transmisión. Esta variación en la N no representa diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de ambos informes.

La mayor proporción de pacientes fueron de género masculino, excepto en la encuesta de ADR48 en que fue similar a la proporción de género femenino. Más de la mitad de los pacientes que iniciarían TAR tenían un conteo de linfocitos TCD4+ menor a 200 células/ μ L (Cuadro No.1).

En la encuesta PDR, el 95% de los pacientes iniciaron TAR con un esquema de primera línea, en su mayoría con el régimen preferido en el país (emtricitabina, tenofovir y efavirenz). De igual manera, la mayoría de los pacientes enrolados en las encuestas de resistencia adquirida se encontraban recibiendo TAR de primera línea; la mayoría de pacientes con 9-15 meses en TAR recibían el régimen preferido en el país, pero este régimen lo recibía solamente el 53% de los pacientes con \geq 48 meses en TAR (Cuadro No.1).

Cuadro No.1 Caracterización de los pacientes enrolados a las encuestas de resistencia pretratamiento y adquirida del VIH, Guatemala 2015-2016

	PDR N= 267	ADR12 N= 223	ADR48 N=378
Género (proporción)			
Masculino	72.3 % (n: 193)	70.0 % (n: 156)	56.6 % (n: 214)
Femenino	27.0 % (n: 72)	30.0 % (n: 67)	42.9 % (n: 162)
Transgénero femenina	0.7 % (n: 2)	0 % (n: 0)	0.5 % (n: 2)
Edad (mediana)			
	31 (RIC: 27-37)	34 (RIC: 29-42)	41 (RIC: 35-49)
Conteo de linfocitos TCD4+ (mediana)			
	185 (RIC: 75-352)	356 (RIC: 184-529)	474 (RIC: 294-658)
Esquema de TAR			
Primera línea	94.8% (n: 253)	99.6% (n: 222)	92.1% (n: 348)
Régimen preferido de primera línea (FTC+ TDF+ EFV)	88.8% (n: 237)	90.1% (n: 201)	52.6% (n: 199)
Segunda línea	0% (n: 0)	0.4 % (n: 1)	7.9% (n: 30)
Sin datos	5.2% (n: 14)	0 % (n: 0)	0% (n: 0)

TAR: tratamiento antirretroviral; FTC: emtricitabina; TDF: tenofovir; EFV: efavirenz; PDR: Vigilancia de resistencia pretratamiento; RIC: rango intercuartílico; ADR12: Vigilancia de resistencia adquirida a los 12 (\pm 3) meses de recibir tratamiento antirretroviral; ADR48: Vigilancia de resistencia adquirida a \geq 48 meses de recibir tratamiento antirretroviral

Vigilancia de resistencia pretratamiento

La mayor proporción de personas que iniciaron tratamiento antirretroviral no habían estado expuestos previamente a medicamentos antirretrovirales (95.5%, IC95% 92.2-97.6%). Cuatro pacientes (1.5%, IC95% 1.4-3.8%) desconocían si habían estado expuestos previamente a medicamentos antirretrovirales y ocho pacientes (3.0%, IC95% 1.3-5.9%) si reportaron haber estado expuestos previamente a antirretrovirales, más solo en uno de los casos se especificó el tipo de exposición (programa de prevención de transmisión materno infantil B+).

La prevalencia de farmacoresistencia del VIH en individuos previo a que inicien su tratamiento antirretroviral (Cuadro No.2) fue de 14.1% (IC95% 10.0-19.0%), principalmente atribuida ($p < 0.01$) a resistencia a antirretrovirales de la familia NNRTI (12.0%, IC95% 8.3-16.8%) y en mucho menor proporción a NRTI con 3.6% (IC95% 1.7-6.8%) y a PI (0.8%, IC95% 0.1-2.9%). El 10.8% (IC95% 7.3-15.4%) de los pacientes tenían resistencia a al menos uno de los antirretrovirales del régimen preferido de TAR de primera línea (FTC, TDF o EFV) y 10.0% (IC95% 6.6-14.5%) tenían resistencia específicamente a EFV.

Vigilancia de resistencia adquirida a los 12 (± 3) meses de recibir tratamiento antirretroviral

El 88.8% (IC95% 83.9-92.6%) de los pacientes con 9-15 meses en TAR habían alcanzado supresión virológica (carga viral menor de 1000 copias/ml). Similar prevalencia de supresión virológica se observó en personas con TAR de primera línea (88.7%, IC95% 83.8-92.6%) y en aquellos con TAR de primera línea que incluye NNRTI (89.4%, IC95% 84.5-93.2%).

La prevalencia de resistencia adquirida a los 12 (± 3) meses en TAR (Cuadro No.3) fue de 7.2% (IC95% 4.2-11.4%), siendo 6.7% (IC95% 3.8-10.9%) atribuida a resistencia a antirretrovirales de la familia NNRTI y 4.9% (IC95% 2.5-8.7%) a NRTI; no se detectó resistencia a PI. La prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas con fallo virológico (definido como carga viral ≥ 1000 copias/ml) fue de 84.2% (IC95% 60.4-96.6%). El 52.6% (IC95% 28.9-75.6%) de los pacientes con fallo virológico presentaron resistencia tanto NRTI como a NNRTI.

Vigilancia de resistencia adquirida a ≥ 48 meses de recibir tratamiento antirretroviral

La prevalencia de supresión virológica en las personas que han recibido tratamiento antirretroviral por al menos 48 meses fue de 86.8% (IC95% 83.0-89.8%). Similar prevalencia de supresión virológica se observó en personas con TAR de primera línea (87.6%, IC95% 83.8-90.7%) y en aquellos con TAR de primera línea que incluye NNRTI (88.2%, IC95% 84.3-91.3%).

La prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas que han recibido TAR por al menos 48 meses (Cuadro No.4) fue de 8.2% (IC95% 5.8-11.4%), siendo atribuida principalmente a resistencia a antirretrovirales de la familia NNRTI (7.9%, IC95% 5.6-11.1%) y NRTI (6.9%, IC95% 4.7-9.9%) y en menor medida a PI (0.3%, IC95% 0.0-1.5%, $p < 0.001$). El 75.6% (IC95% 59.7-87.6%) de los pacientes con fallo virológico tenía resistencia a al menos un medicamento antirretroviral y 61.0% (IC95% 44.5-75.8%) presentaron resistencia tanto NRTI como a NNRTI.

Cuadro No.2 Prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas que inician tratamiento antirretroviral, Guatemala 2015-2016 ^a

Indicador	Resistencia según tipo de medicamento antirretroviral, % (IC 95%)					
	Cualquier ARV ^b	NRTI	NNRTI ^d	PI ^e	Régimen preferido de TAR ^f	EFV
Prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas que inician tratamiento antirretroviral (N:248)	14.1 (10.0-19.0)	3.6 (1.7-6.8) p: 0.002 ^c	12.0 (8.3-16.8)	0.8 (0.1-2.9) p<0.001 ^c	10.8 (7.3-15.4)	10.0 (6.6-14.5)
Prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas que inician tratamiento antirretroviral sin haber estado expuestos previamente a medicamentos antirretrovirales (N: 236)	13.6 (9.5-18.6)	3.4 (1.7-6.8) p: 0.002 ^c	11.9 (8.0-16.7)	0.8 (0.1-3.0) p<0.001 ^c	10.2 (6.6-14.8)	9.7 (16.3-14.3)
Prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas que inician tratamiento antirretroviral y que no han estado expuestos previamente a medicamentos antirretrovirales (N: 218)	11.5 (7.6-16.5)	3.2 (1.3-6.5) p: 0.387 ^c	10.1 (6.4-14.9)	0.9 (0.1-3.3) p<0.001 ^c	9.2 (5.7-13.8)	8.7 (5.3-13.2)

^a Para estimar estas prevalencias se consideró en el numerador y en el denominador solo a los individuos de los cuales se tiene resultado de la prueba de genotipaje (secuenciación parcial del gen *Pol* del VIH que incluya la detección de mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de la Transcriptasa Inversa y Proteasa), en este caso 248 pacientes.

^b Resistencia a cualquier medicamento antirretroviral: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a uno o más medicamentos (restringido a NVP, EFV, cualquier inhibidor nucleosídico de la Transcriptasa inversa, DRV/r, LPV/r o ATV/r).

^c El valor de p se estimó con relación a NNRTI

^d Resistencia a NNRTI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a NVP o EFV

^e Resistencia a PI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a DRV/r, LPV/r o ATV/r

^f Resistencia al régimen preferido de TAR: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a FTC, TDF o EFV

NNRTI: Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; IC: intervalo de confianza; NRTI: Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; PI: inhibidores de la Proteasa; TAR: tratamiento antirretroviral ; EFV: efavirenz

Cuadro No.3 Prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por 12 (±3) meses, Guatemala 2015-2016

Indicador	Resistencia según tipo de medicamento antirretroviral, % (IC 95%)			
	Cualquier ARV ^c	NRTI	NNRTI ^d	NRTI+ NNRTI ^e
Prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas con tratamiento antirretroviral (N: 223) ^a	7.2 (4.2-11.4)	4.9 (2.5-8.7)	6.7 (3.8-10.9)	4.5 (2.2-8.1)
Prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas con tratamiento antirretroviral y con carga viral ≥1000copias/ml (N: 19) ^b	84.2 (60.4-96.6)	51.9 (33.5-79.7)	78.9 (54.4-93.9)	52.6 (28.9-75.6)
Prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas con tratamiento antirretroviral de primera línea y con carga viral ≥1000copias/ml (N: 19) ^b	84.2 (60.4-96.6)	57.9 (33.5-79.7)	78.9 (54.4-93.9)	52.6 (28.9-75.6)
Prevalencia de farmacorresistencia del VIH en personas con tratamiento antirretroviral de primera línea, que incluye NNRTI, y con carga viral ≥1000copias/ml (N: 17) ^b	88.2 (63.6-98.5)	58.8 (32.9-81.6)	82.4 (56.6-96.2)	52.9 (27.8-77.0)

^a Para estimar estas prevalencias se consideró en el numerador y en el denominador solo a los individuos de los cuales se tiene resultado clasificable de carga viral: supresión viral (carga viral <1000 copias de ARN/ml de plasma) o fallo virológico (carga viral ≥1000 copias de ARN/ml de plasma).

^b Para estimar estas prevalencias se consideró en el numerador y en el denominador solo a los individuos de los cuales se tiene resultado de la prueba de genotipaje (secuenciación parcial del gen *Pol* del VIH que incluya la detección de mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de la Transcriptasa Inversa y Proteasa).

^c Resistencia a cualquier medicamento antirretroviral: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a uno o más medicamentos (restringido a NVP, EFV, cualquier NRTI, DRV/r, LPV/r o ATV/r).

^d Resistencia a NNRTI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a NVP o EFV.

^e Resistencia a NRTI + NNRTI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a al menos un NRTI y un NNRTI (restringido a NVP y EFV).

NNRTI: Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; IC: intervalo de confianza; NRTI: Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa.

Cuadro No.4 Prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por ≥ 48 meses, Guatemala 2015-2016

Resistencia según tipo de medicamento antirretroviral, % (IC 95%)

Indicador	Cualquier ARV ^c	NRTI	NNRTI ^e	PI ^f	NRTI+ NNRTI ^g	NRTI+ PI ^h
Prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas con tratamiento antirretroviral (N: 378) ^a	8.2 (5.8-11.4)	6.9 (4.7-9.9) p: 0.754 ^d	7.9 (5.6-11.1)	0.3 (0.01-1.5) p<0.001 ^d	6.6 (4.5-9.6)	0.3 (0.0-1.5)
Prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas con tratamiento antirretroviral y con carga viral ≥ 1000 copias/ml (N: 41) ^b	75.6 (59.7-87.6)	63.4 (46.9-77.9) p: 0.908 ^d	73.2 (57.1-85.8)	2.4 (0.1-12.9) p: 0.001 ^d	61.0 (44.5-75.8)	2.4 (0.1-12.9)
Prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas con tratamiento antirretroviral de primera línea y con carga viral ≥ 1000 copias/ml (N: 36) ^b	83.3 (67.2-93.6)	72.2 (54.8-85.8) p: 0.903 ^d	80.6 (64.0-91.4)	2.8 (0.1-14.5) p<0.001 ^d	69.4 (51.9-83.7)	2.8 (0.1-14.5)
Prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas con tratamiento antirretroviral de primera línea, que incluye NNRTI, y con carga viral ≥ 1000 copias/ml (N: 32) ^b	87.5 (71.0-96.5)	78.1 (60.0-90.7) p: 0.891 ^d	84.4 (67.2-94.7)	3.1 (0.1-16.2) p<0.001 ^d	75.0 (56.6-88.5)	3.1 (0.1-16.2)

^a Para estimar estas prevalencias se consideró en el numerador y en el denominador solo a los individuos de los cuales se tiene resultado clasificable de carga viral: supresión viral (carga viral <1000 copias de ARN/ml de plasma) o fallo virológico (carga viral ≥ 1000 copias de ARN/ml de plasma).

^b Para estimar estas prevalencias se consideró en el numerador y en el denominador solo a los individuos de los cuales se tiene resultado de la prueba de genotipaje (secuenciación parcial del gen Pol del VIH que incluye la detección de mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de la Transcriptasa Inversa y Proteasa).

^c Resistencia a cualquier medicamento antirretroviral: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a uno o más medicamentos (restringido a NVP, EFV, cualquier NRTI, DRV/r, LPV/r o ATV/r).

^d El valor de p se estimó con relación a NNRTI.

^e Resistencia a NNRTI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a NVP o EFV.

^f Resistencia a PI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a DRV/r, LPV/r o ATV/r.

^g Resistencia a NRTI + NNRTI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a al menos un NRTI y un NNRTI (restringido a NVP y EFV).

^h Resistencia a NRTI + NNRTI + PI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a al menos un NRTI en combinación con al menos un NNRTI (restringido a NVP y EFV) y un PI (restringido a DRV/r, LPV/r o ATV/r).

NNRTI: inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; IC: intervalo de confianza; NRTI: inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; PI: inhibidores de la Proteasa.

Limitantes

La estimación del tamaño de muestra pudo haberse visto afectada por haber utilizado un marco muestral de varios años.

El muestreo se pudo haber visto afectado por sesgos asociados al enrolamiento de los pacientes a la encuesta, aun cuando fue un proceso de enrolamiento consecutivo y siguiendo sistemáticamente los criterios de inclusión. Algunos de estos aspectos pudieron haber sido errores en la consignación en los registros médicos, como fuente primaria de la información, de datos como la fecha de inicio de TAR, historial de exposición previa a ARVs, esquema de TAR, adherencia al tratamiento, etc.

No fue factible utilizar el nivel de retención de pacientes a los 12 meses con tratamiento antirretroviral para ajustar la prevalencia de supresión virológica en las personas que tenían entre 9 y 15 meses con este tratamiento.

Por el diseño estadístico de las encuestas realizadas, no fue factible desglosar los análisis por cada UAI. Sin embargo, el análisis por ubicación geográfica de las clínicas (Anexo No. 1) sugiere la necesidad de realizar análisis subregionales a fin de identificar las brechas en la cascada de atención del VIH y los recursos que requieren las diferentes clínicas según su propio contexto.

Conclusiones

Vigilancia de resistencia pretratamiento

La prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas previo a que inicien tratamiento antirretroviral en Guatemala fue de 14.1% (IC95% 10.0-19.0%). La resistencia a antirretrovirales de la familia NNRTI fue de 12.0% (IC95% 8.3-16.8%), a NRTI de 3.6% (IC95% 1.7-6.8%) y a PI de 0.8% (IC95% 0.1-2.9%).

La prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas que inician tratamiento antirretroviral y que no han estado expuestos previamente a estos medicamentos fue de 13.6% (IC95% 9.5-18.6%). La resistencia a antirretrovirales de la familia NNRTI fue de 11.9% (IC95% 8.0-16.7%), a NRTI de 3.4% (IC95% 1.5-6.6%) y a PI de 0.8% (IC95% 0.1-3.0%).

Vigilancia de resistencia adquirida

La prevalencia de supresión virológica del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por 12 (± 3) meses fue de 88.8% (IC95% 83.9-92.6%).

La prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por 12 (± 3) meses fue de 7.2% (IC95% 4.2-11.4%), siendo 6.7% (IC95% 3.8-10.9%) atribuida a resistencia a antirretrovirales de la familia NNRTI y 4.9% (IC95% 2.5-8.7%) a NRTI; no se detectó resistencia a PI. La prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas con fallo virológico (definido como carga viral ≥ 1000 copias/ml) fue de 84.2% (IC95% 60.4-96.6%).

La prevalencia de supresión virológica del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por al menos 48 meses fue de 86.8% (IC95% 83.0-89.8%).

La prevalencia de farmacoresistencia del VIH en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por al menos 48 meses fue de 8.2% (IC95% 5.8-11.4%). La resistencia atribuida NNRTI fue de 7.9% (IC95% 5.6-11.1%), a NRTI 6.9%, (IC95% 4.7-9.9%) y a PI de 0.3% (IC95% 0.0-1.5%, $p < 0.001$). El 75.6% (IC95% 59.7-87.6%) de los pacientes con fallo virológico tenía resistencia a al menos un medicamento antirretroviral y 61.0% (IC95% 44.5-75.8%) presentaron resistencia tanto a NRTI como a NNRTI.

Recomendaciones

- Los hallazgos de la encuesta de resistencia pretratamiento debe ser considerada como información crítica para la selección correcta de los antirretrovirales que deben incluirse en el esquema de primera línea de tratamiento antirretroviral, así como en los esquemas de profilaxis preexposición y postexposición.
- Evaluar la factibilidad del cambio del esquema preferente de primera línea, en particular la introducción del dolutegravir en vez del efavirenz.
- Asegurar el monitoreo estrecho de los resultados de carga viral en los primeros meses de tratamiento para verificar que se logre la supresión virológica, en mujeres embarazadas o para evaluar la necesidad de realizar genotipaje y cambio oportuno al tratamiento.
- Construir planes de mejora y fortalecimiento de los programas o intervenciones enfocadas a que los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral logren alcanzar la supresión virológica, incluyendo adherencia y retención al tratamiento, logística de medicamentos y de pruebas de monitoreo, como la determinación de carga viral.
- Analizar los perfiles de resistencia adquirida según esquemas de segunda línea a fin de evaluar la pertinencia y oportunidad de los cambios en el tratamiento antirretroviral en pacientes con resistencia antirretroviral a esquemas de primera línea.
- Realizar análisis subregionales a fin de identificar las brechas en la cascada de atención del VIH y los recursos que requieren las diferentes UAI, según su propio contexto, para lograr la supresión virológica de los pacientes en tratamiento antirretroviral.
- Considerar el inicio rápido de TAR (independientemente del conteo de CD4+) para prevenir la transmisión de virus resistentes.

Referencias

Avila-Ríos, S., García-Morales, C., Garrido-Rodríguez, D., Tapia-Trejo, D., Girón-Callejas, A. C., Mendizábal-Burastero, R., ... Reyes-Terán, G. (2014). HIV-1 Drug Resistance Surveillance in Antiretroviral Treatment-Naive Individuals from a Reference Hospital in Guatemala, 2010-2013. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 30(0), 1-11. Retrieved from <http://doi.org/10.1089/aid.2014.0057>

Chacón, R. (2013). Caracterización de la infección concurrente por los virus de la influenza y el dengue en pacientes de cuatro hospitales de El Salvador, 2012. Universidad del Valle de Guatemala.

Mendizábal-Burastero, R., Girón-Callejas, A. C., Rodas-Cruz, J. A., Pinzón, R., Romero, M. L., Boror, E. M., & Mejía-Villatoro, C. R. (2013). Perfil de resistencia del VIH-1 a antirretrovirales en pacientes con fallo virológico. *Hospital Roosevelt-Guatemala 2008-2012. Revista Chilena de Infectología*, 30(6), 630-637. Retrieved from <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n6/art10.pdf>

Rhee, S., Gonzales, M., & Kantor, R. (2003). Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Research*, 31(1), 298-303. Retrieved from <http://nar.oxfordjournals.org/content/31/1/298.short>

Samayoa, B., Moller, A., Medina, N., Arathoon, E., & Lau-bonilla, D. (2014). Evaluación de resistencia genotípica del VIH-1 en pacientes con fallo virológico de Guatemala. *Ciencia, Tecnología Y Salud*, 1, 5-12.

World Health Organization. (2012a). WHO HIV drug resistance report 2012, 27. Retrieved from www.who.int

World Health Organization. (2012b). World Health Organization global strategy for the surveillance and monitoring of HIV drug resistance. Retrieved from apps.who.int/iris/bitstream/10665/77349/.../9789241504768_eng.pdf

World Health Organization. (2014a). Excel-based sample size calculators, HIV drug resistance surveillance concept notes. Retrieved from <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>

World Health Organization. (2014b). Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART (acquired HIV drug resistance). Retrieved from www.who.int/hiv

World Health Organization. (2014c). Surveillance of HIV drug resistance in populations initiating antiretroviral therapy (pre-treatment HIV drug resistance). Retrieved from www.who.int/hiv

Anexos

Anexo No.1 Parámetros utilizados para estimar el tamaño de muestra para las encuestas de resistencia pretratamiento y adquirida del VIH, Guatemala 2015-2016

Parámetros	Estimación
Proporción de individuos que inician TAR sin haber estado expuestos previamente a medicamentos antirretrovirales	75%
Proporción de individuos que inician TAR con esquemas que incluyen NNRTI	100%
El 50% del número total de individuos que iniciaron TAR en el año previo a realizar la selección de la muestra para realizar la vigilancia (2014)	690
Proporción de individuos recibiendo primera línea de TAR a los 12 meses de haber iniciado la terapia	91%
Proporción de individuos recibiendo TAR que incluye NNRTI entre los individuos que están en primera línea de tratamiento antirretroviral a los 12 meses de haber iniciado la terapia	100%
Número total de individuos que iniciaron TAR en los 2 años previos a realizar la selección de la muestra para realizar la vigilancia (2013)	1547
Proporción de individuos recibiendo primera línea de TAR al menos por 48 meses de haber iniciado la terapia	86%
Proporción de individuos recibiendo TAR que incluye NNRTI entre los individuos que están en primera línea de tratamiento antirretroviral al menos por 48 meses de haber iniciado la terapia	100%
Número total de individuos que recibían TAR en los 4 años previos a realizar la selección de la muestra para realizar la vigilancia (2011)	9000

Fuente: Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA

Anexo No.2 Prevalencia de fallo virológico y farmacoresistencia del VIH en personas con tratamiento antirretroviral según ubicación geográfica de la Unidad de Atención Integral (UAI), Guatemala 2015-2016

Indicador	ADR 12		ADR 48	
	UAIs del Departamento de Guatemala (N:154)	UAIs de otros departamentos (N:69)	UAIs del Departamento de Guatemala (N:222)	UAIs de otros departamentos (N:156)
Prevalencia de fallo virológico	5.2 (2.7-9.9)	24.6 (16.0-36.0)	4.1 (2.1-7.5)	26.3% (20-33.7)
Prevalencia de farmacoresistencia del VIH ^{a, b}	3.2 (1.4-7.4)	15.9 (9.1-26.3)	1.8 (0.7-4.5)	17.3% (12.2-24.0)
NRTI	1.9 (0.7-5.6)	11.6 (6.0-21.3)	1.4 (0.5-3.9)	14.7 (10.0-21.5)
NNRTI ^c	3.2 (1.4-7.4)	14.9 (8.1-24.7)	1.8 (0.7-4.5)	16.7 (11.6-23.3)
PI ^d	NA	NA	0 (0.0-1.7)	0.7 (0.0-4.1)

^a Para estimar estas prevalencias se consideró en el numerador y en el denominador solo a los individuos de los cuales se tiene resultado clasificable de carga viral: supresión viral (carga viral <1000 copias de ARN/ml de plasma) o fallo virológico (carga viral ≥1000 copias de ARN/ml de plasma).

^b Resistencia a cualquier medicamento antirretroviral: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a uno o más medicamentos (restringido a NVP, EFV, cualquier inhibidor nucleosídico de la Transcriptasa Inversa, DRV/r, LPV/r o ATV/r).

^c Resistencia a NNRTI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a NVP o EFV.

^d Resistencia a PI: bajo, intermedio y alto nivel de resistencia (utilizando la escala de Stanford HIVdb) a DRV/r, LPV/r o ATV/r.

NNRTI: Inhibidores No nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; IC: intervalo de confianza; NRTI: Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; PI: inhibidores de la Proteasa; RIC: rango intercuarílico; ADR12: Vigilancia de resistencia adquirida a los 12 (±3) meses de recibir tratamiento antirretroviral; ADR48: Vigilancia de resistencia adquirida a ≥48 meses de recibir tratamiento antirretroviral

