2020

RESISTENCIA PRETRATAMIENTO DEL VIH A LOS MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES EN PARAGUAY, 2019

PRONASIDA - MSPYBS

PRONASIDA - MSPYBS

INFORME

RESISTENCIA PRETRATAMIENTO DEL VIH A LOS MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES EN PARAGUAY, 2019

PRONASIDA - MSPYBS

Diciembre 2020

Autoridades Nacionales

Dr. Julio Cesar Borba Vargas
Ministro de Salud Pública y Bienestar Social

Dra. Lida Mercedes Sosa Arguello
Viceministra de Rectoría y Vigilancia de la Salud

Dr. Víctor Guillermo Sequera Buzarquis
Director General de Vigilancia de la Salud

Dra. Viviana de Egea Garabano
Directora de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles

Dra. Tania E. Samudio Prieto
Directora Programa Nacional de control de VIH/Sida-ITS

Equipo técnico

Nombre	Región Sanitaria	Cargo
Prof. Dr. Antonio Arbo	IMT	Coordinador general de Docencia e Investigación
Dra. Tania Samudio	PRONASIDA	Directora
Dra. Patricia Ovelar	PRONASIDA	Coordinadora de Atención Integral
Dra. Gladys López	PRONASIDA	Coordinadora de Laboratorio
Dra. Gloria Aguilar	PRONASIDA	Coordinadora de Información Estratégica
Bioq. Lilian Araujo	PRONASIDA	Laboratorio

Equipo de trabajo regional

Nombre	Región Sanitaria	Cargo
Lic. Eva Penayo	XI Central	Gerente de VIH- Hospital Nacional
Dr. Daniel Dávalos	X Alto Paraná	Medico de consultorio SAI- CDE
Dra. Beatriz Paredes	X Alto Paraná	Médico de consultorio SAI- CDE
Dra. Celina Llano	Itapúa	Gerente de VIH- Hospital Regional Encarnación
Dra. Aurelia Taboada	IMT	Jefa Consultorio- SAI IMT

Equipo de apoyo OPS/OMS

Nombre	Organización	Cargo
Dr. Giovanni Ravasi	OPS/OMS	Consultor regional de VIH-
Dr. Marcelo Villa	OPS/OMS	Consultor Subregional de VIH
Dr. Miguel Aragón	OPS/OMS	OPS/OMS Paraguay
Dra. Beatriz Cohenca	OPS/OMS	Punto Focal OPS/OMS en VIH/TB/Hepatitis Paraguay

Equipo de trabajo laboratorio designado por OMS para la vigilancia de la resistencia del VIH a los ARVs

Nombre	Organización
Dr. Santiago Ávila	Instituto de Investigación de Enfermedades respiratorias- Centro de Investigación en enfermdades infecciosas
Dra. Claudia García	Instituto de Investigación de Enfermedades respiratorias- Centro de Investigación en enfermdades infecciosas

Índice

ACRÓNIMOS **1**

1. INTRODUCCIÓN **2**

2. OBJETIVOS **3**

3. METODOLOGÍA **3**

3.1 Selección de sitios y tamaño de la muestra 3
3.2 Población de estudio 3
3.3 Criterios de elegibilidad 4
3.4 Consideraciones éticas 4
3.5 Enrolamiento a la encuesta 4
3.6 Métodos de laboratorio 4
3.7 Análisis estadístico 5

4. RESULTADOS **6**

4.1 Características clínicas y demográficas de la población de estudio 6
4.2 Resistencia pretratamiento 8

5. CONCLUSIONES **12**

6. PROPUESTAS DE RECOMENDACIONES **12**

7. REFERENCIAS **14**

ANEXOS **16**

Acrónimos

ARV	Antirretroviral (medicamento)
IC	Intervalo de confianza
INSTI	Inhibidor de la Integrasa (*integrase strand tranfer inhibitors*)
IP	Inhibidores de la Proteasa
NRTI	Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*)
NNRTI	Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
TARV	Tratamiento antirretroviral
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

1. Introducción

La resistencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a los medicamentos antirretrovirales (ARVs) puede incidir negativamente en los programa de tratamiento antirretroviral (TARV) ya que disminuye la eficacia y opciones de los regímenes de TARV, reduce la prevalencia de supresión viral en personas con VIH en TARV, aumenta el número de nuevas infecciones de VIH y las muertes asociadas a la infección avanzada por VIH, además de aumentar los costos del programa de TARV [1, 2]. La aparición y la transmisión de la farmacorresistencia del VIH son consecuencias inevitables del TARV, aun cuando se indiquen los fármacos apropiados y se haga todo lo posible por garantizar la adherencia terapéutica.

Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se vigile la resistencia del VIH a los ARVs, incluyendo la resistencia pretratamiento del VIH a los ARVs en personas previo a que inicien TARV [3, 4]. La vigilancia de la resistencia pretratamiento del VIH a los ARVs permite orientar la selección de ARVs que deben incluirse en el esquema de primera línea de TARV y en los esquemas de profilaxis preexposición y postexposición [4].

A nivel mundial, en la última década se ha observado una tendencia al aumento de la resistencia pretratamiento del VIH a los medicamentos ARVs, principalmente asociada a resistencia pretratamiento a los inhibidores no nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa (NNRTI) [5], familia de ARVs comúnmente utilizada como parte del esquema de primera línea. En una revisión sistemática reciente se observó que en la región de América Latina y el Caribe ha habido un aumento anual de 11% (95% CI: 5–18%) en los *odds* de resistencia pretratamiento a los NNRTI desde el año 2007 al 2016 [5]. En dicha revisión sistemática, la resistencia pretratamiento a NNRTI fue significativamente mayor (*odds ratio*: 3.4, 95% CI: 1.8–6.9%, $p<0.0001$) entre personas que iniciarían TARV con exposición previa a ARVs en comparación con aquellos que no habían recibido ARVs previamente.

En el informe mundial de resistencia de VIH a los ARVs del año 2019 se incluyó información de los países que realizaron encuestas nacionalmente representativas durante los años 2014 a 2018 siguiendo las recomendaciones de OMS. En este informe, 12 de 18 países tenían resistencia pretratamiento a los NNRTI mayor al 10% , incluyendo a cinco países de América Latina y el Caribe (Guatemala, Honduras, Nicaragua, Cuba y Argentina) [6].

Según las recomendaciones de la OMS, durante el período de enero a diciembre 2019 en Paraguay se realizó la primera encuesta nacionalmente representativa para estimar la prevalencia de la resistencia del VIH a los medicamentos ARVs. En este reporte se presentan los resultados de la encuesta que han permitido estimar la prevalencia de resistencia pretratamiento del VIH a los ARVs en Paraguay.

2. Objetivos

1. Estimar la prevalencia de resistencia del VIH a los ARVs en todas las personas que inician el TARV a nivel nacional.
2. Estimar de la prevalencia de resistencia del VIH a los ARVs en todas las personas que inician el TARV y que no han estado expuestos anteriormente a los ARVs.
3. Estimar la prevalencia de resistencia del VIH a los ARVs en todas las personas que inician el TARV y que han estado expuestos anteriormente a los ARVs.
4. Estimar la proporción de personas que inician el TARV y que tiene exposición previa a los ARVs.

3. Metodología

Se realizó una encuesta transversal nacionalmente representativa siguiendo la metodología recomendada por la OMS durante el período de enero a diciembre 2019.

3.1 Selección de sitios y tamaño de la muestra

Para conformar el marco de muestreo, se seleccionaron para participar en la encuesta a los cuatro servicios de atención integral que habían iniciado TARV al 90% de la cohorte nacional de adultos con VIH que iniciaron TARV en Paraguay en el año 2017 (***Anexo 1***).

Posteriormente se utilizó la herramienta estandarizada de la OMS para estimar el tamaño de muestra por tipo de encuesta [4, 7], considerando los siguientes supuestos: a) prevalencia de resistencia pretratamiento del 10%, b) precisión absoluta de 5%, c) tasa de fallo de genotipaje de VIH del 20%, d) el total de personas con VIH que iniciaron TARV en el año 2017 correspondiente a 1432 individuos, e) la proporción de personas que iniciaban TARV sin exposición previa a ARVs del 75% y f) la proporción de personas que iniciaban TARV con regímenes que incluían NNRTI del 95% (***Anexo 1***). Se estimó una muestra para la encuesta de 224 individuos. La distribución de la muestra se realizó de manera proporcional a la cantidad de personas con VIH que iniciarían TARV en cada uno de los servicios de atención integral (***Anexo 1***).

3.2 Población de estudio

Adultos con VIH que iniciarían TARV de primera línea en Paraguay durante el año 2019. Las personas fueron clasificadas conforme a tres categorías de exposición previa a ARV:

1. Sin exposición previa a ARV
2. Con exposición previa a ARV: uso de TARV y posterior abandono por mínimo de 3 meses, profilaxis pre-exposición, profilaxis post-exposición, haber recibido ARVs como parte del programa de prevención de transmisión materna-infantil o una combinación de diversos tipos de exposición
3. Se desconoce si hubo o no exposición previa a ARV

3.3 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

1. Adultos (18 años de edad o más) con VIH que iniciarían TARV de primera línea y que dieron su consentimiento informado para participar en la encuesta, o
2. Adultos (18 años de edad o más) con VIH que reinician TARV, con un esquema de primera línea, después de ≥3 meses de abandono y que dieron su consentimiento para participar en la encuesta.

Criterios de exclusión

1. Individuos con infección VIH que reinician antes de los 3 meses de abandono,
2. Individuos con infección VIH que reinician después de haber recibido un esquema diferente de la primera línea.

3.4 Consideraciones éticas

A las personas seleccionadas de acuerdo a los criterios de eligibilidad se les solicitó su consentimiento informado para participar en la encuesta. En todos los casos se aseguró la confidencialidad de los datos mediante la codificación de las encuestas que estuvieron al alcance exclusivo del equipo de investigación.

3.5 Enrolamiento a la encuesta

Personal de cada consultorio estuvo a cargo de invitar a individuos elegibles a participar en la encuesta, de obtener el consentimiento informado, recolectar los datos y una muestra de sangre. Se recolectó información demográfica, clínica y de laboratorio, utilizando un código único específico para esta encuesta y construido según recomendaciones OMS. La muestra de sangre se extrajo previo al inicio de TARV.

La exposición previa a ARV se evaluó mediante un cuestionario o mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes y base electrónica de datos nacionales de inicio de tratamiento del Departamento de Atención Integral del PRONASIDA.

3.6 Métodos de laboratorio

Toma y manejo de muestra: por cada individuo que participó en la encuesta, se obtuvo una muestra de sangre venosa periférica en tubos de 5mL con EDTA como anticoagulante. Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 1000 a 2000 x g por 15 minutos. El plasma fue separado en las siguientes 2 horas de haberse extraído la sangre. El plasma fue separado en alícuotas de plasma en tubos de polipropileno estériles de 1.5mL rotulados con el código único correspondiente. Las alícuotas de plasma se almacenaron en congelación entre -80°C a -65°C en el laboratorio del PRONASIDA hasta su envío al Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (CIENI/INER) de México. El envío internacional de muestras se realizó en cadena de frío utilizando hielo seco.

Genotipaje de VIH: la detección de mutaciones asociadas a resistencia a los ARVs se realizó mediante la secuenciación parcial del gen *Pol* (Proteasa, Transcriptasa Inversa e Integrasa) [8]. Este servicio de laboratorio fue realizado según las recomendaciones de OMS [9] por el CIENI/INER, Laboratorio de Referencia Regional designado por OMS para la vigilancia de la resistencia del VIH a los ARVs. El 100% de las muestras fueron genotipadas exitosamente.

3.7 Análisis estadístico

El control de calidad de las secuencias generadas por el genotipaje de VIH se realizó utilizando la herramienta web recomendada por OMS (WHO/BCCfE HIVDR quality control tool) [10]. Se excluyeron doce casos cuya secuencia viral tenía un par con diferencia genética <0.5% sin vínculo epidemiológico. La resistencia del VIH a los ARVs se predijo utilizando la base de datos de resistencia de VIH de la Universidad de Stanford (HIVdb versión 8.9-1) [11, 12]. Se consideró que el virus era resistente a los ARVs con un punteo ≥15 usando esta base de datos. La resistencia por familia de ARVs se definió de la siguiente manera:

- Resistencia a NNRTI: resistencia a nevirapina y/o efavirenz
- Resistencia a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI): resistencia a cualquier ARVs de esta familia
- Resistencia a inhibidores de la proteasa (IP): resistencia a darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y/o atazanavir/ritonavir
- Resistencia a inhibidores de la Integrasa (INSTI): resistencia a cualquier ARVs de esta familia

Se realizó el análisis estadístico acorde a la guía de OMS para el análisis de encuestas de resistencia de VIH a los ARVs [4], utilizando STATA 15.1 (StataCorp, College Station, TX, USA). Los resultados fueron estimados utilizando pesos estadísticos, tomando en cuenta por cada clínica el número estimado de individuos elegibles, el número de individuos enrolados por clínica y el número de genotipos disponibles.

4. RESULTADOS

4.1 Características clínicas y demográficas de la población de estudio

Durante el periodo de enero a diciembre 2019, 208 individuos que iniciarían tratamiento antiretroviral fueron enrolados a la vigilancia de resistencia pretratamiento del VIH a los ARVs en Paruguay. La mayor proporción de los pacientes fueron del género masculino (83.7%, IC95 %: 78.0–88.1%), mayores de 25 años de edad (74.0%, IC95 %: 67.6–79.6%) y con escolaridad secundaria (38.9%, IC95 %: 32.5–45.8%) (***Tabla 1***).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de personas con VIH que iniciarían tratamiento antiretroviral en Paraguay, 2019

	Todos (N=208)			Con exposición previa a medicamentos antirretrovirales (N=8)			Sin exposición previa a medicamentos antirretrovirales (N=195)		
	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI
Género									
Femenino	31	14.9	10.7–20.5	1	12.5	1.1–64.2	29	14.9	10.5–20.6
Masculino	174	83.7	78.0–88.1	6	75.0	30.3–95.4	164	84.1	78.2–88.6
Transgénero	3	1.4	0.5–4.4	1	12.5	1.1–64.2	2	1.0	0.3–4.0
Edad (años)									
≤25	54	26.0	20.4–32.4	0	0.0	0.0–32.4	52	26.7	20.9–33.4
>25	154	74.0	67.6–79.6	8	100.0	67.6–100.0	143	73.3	66.6–79.1
Escolaridad									
Ninguna	7	3.4	1.6–6.9	0	0.0	0.0–32.4	7	3.6	1.7–7.4
Primaria	44	21.2	16.1–27.3	0	0.0	0.0–32.4	44	22.6	17.2–29
Secundaria	81	38.9	32.5–45.8	4	50.0	15.8–84.2	77	39.5	32.8–46.6
Universitaria	48	23.1	17.8–29.3	1	12.5	1.1–64.2	47	24.1	18.6–30.6
Desconocida	28	13.5	9.4–18.8	3	37.5	9.6–77.1	20	10.3	6.7–15.4

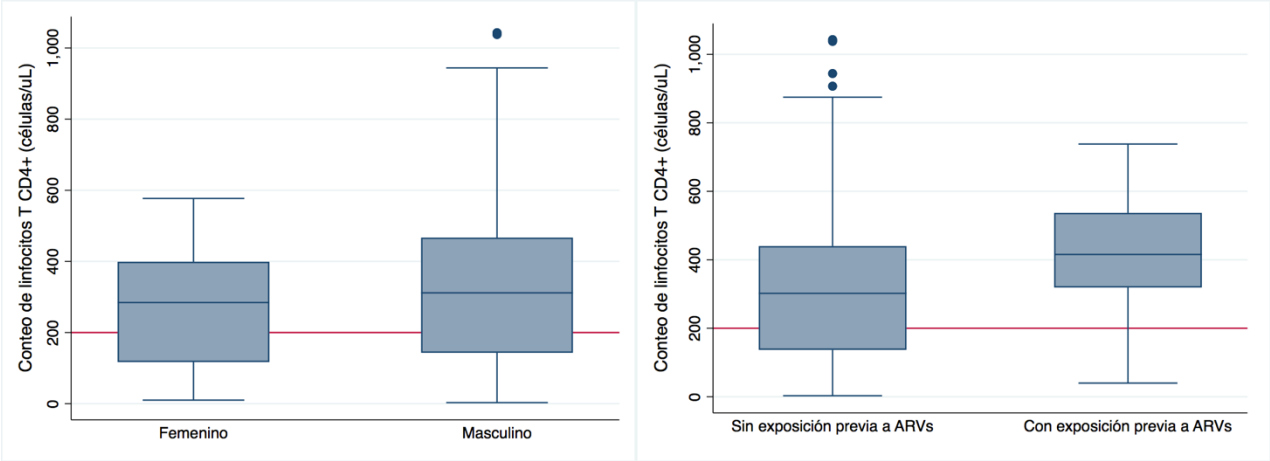
El 51.1% (IC 95%: 43.7–58.5%) de los hombres se auto identificaron como hombres que tienen sexo con hombres, 35.1% (IC 95%: 28.3–42.5%) como heterosexuales y de 13.8% (IC 95%: 9.4–19.8%) se desconoce su preferencia sexual. En su mayoría, las personas que iniciaron TARV en Paraguay provenían del Departamento de Central (67.0%, IC95 %: 59.8–73.5%) (***Anexo 2***).

El 93.8% (IC 95%: 89.5–96.3%) de las personas con VIH que iniciarían TARV reportaron no haber tenido exposición previa a los ARVs, 3.8% (IC 95%: 1.9–7.5%) reportaron exposición previa a ARVs y del 2.4% (IC 95%: 1.0–5.7%) se desconocía si habían o no estado expuestos a ARVs. Todas las personas que reportaron exposición previa a ARVs indicaron haber recibido y abandonado TARV previamente (100.0%, IC 95%: 67.6–100.0%).

El recuento de linfocitos TCD4+ previo a iniciar TARV fue <200 células/µL en el 32.0% (IC 95%: 25.9–38.8%) de los casos, de 200–500 células/µL en el 51.7% (IC 95%: 44.8–58.6%) de los casos y >500 células/µL en el

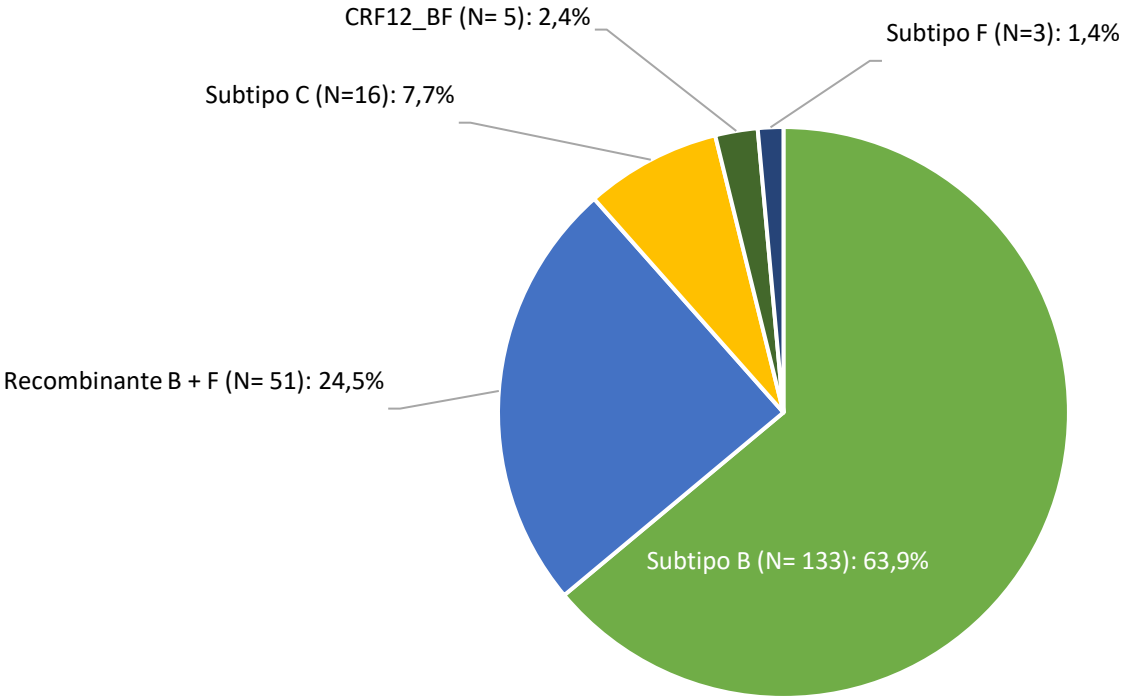
16.3% (IC 95%: 11.8–22.0%) de los casos. Se desconocía el recuento de linfocitos TCD4+ del 2% de las personas previo a iniciar TARV (5/208). La distribución del conteo de linfocitos TCD4+ fue similar por género y tiende a ser menor en los individuos sin exposición previa a ARVs (***Gráfico 1***).

Gráfico 1. Recuento de linfocitos TCD4+ en personas con VIH que iniciarían tratamiento antiretroviral desagregado por género y tipo de exposición previa a los ARV en Paraguay, 2019



Los subtipos de VIH-1 observados entre las personas con VIH que iniciarían TARV en Paraguay fueron el subtipo B en 63.9% (IC 95%: 57.2–70.2%) de los casos, la forma recombinante B+F en 24.5% (IC 95%: 19.1–30.9%), el subtipo C en 7.7% (IC 95%: 4.8–12.2%), la forma recombinante circulante CRF12_BF en 2.4% (IC 95%: 1.0–5.7%) y el subtipo F en 1.4% (IC 95%: 0.5–4.4%) (***Gráfico 2***).

Gráfico 2. Subtipos de VIH-1 observados en personas con VIH que iniciarían tratamiento antiretroviral en Paraguay, 2019



4.2 Resistencia pretratamiento

La prevalencia de resistencia pretratamiento del VIH a NNRTI fue 13% (IC 95%: 9.0–18.3%), a NRTI fue 4.3% (IC 95%: 2.3–8.1%) y a INSTI 3.4% (IC 95%: 1.6–6.9%) (***Tabla 2***). Las mutaciones asociadas a resistencia a NNRTI observadas en mayor prevalencia fueron las mutaciones en el codón K103 (***Anexo 3***).

No se observó resistencia a los IP lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir.

No se observó diferencia significativa (p= 0.244) en la prevalencia de resistencia pretratamiento a NNRTI entre personas del género femenino (6.5%, IC 95%: 1.5–23.5) en comparación con los de género masculino (14.4%, IC 95%: 9.9–20.4%) (***Tabla 2***).

Tabla 2. Prevalencia de resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales en personas previo a que iniciaran tratamiento antirretroviral en Paraguay, 2019

	Todos		Femenino		Masculino	
	n/N	%, IC 95%	n/N	%, IC 95%	n/N	%, IC 95%
NRTI	9/208	4.3, 2.3–8.1	2/31	6.5, 1.5–23.5	7/174	4.0, 1.9–8.2
NNRTI	27/208	13.0, 9.0–18.3	2/31	6.5, 1.5–23.5	25/174	14.4, 9.9–20.4
IP	0/208	0.0, 0.0–1.8	0/31	0.0, 0.0–11.0	0/174	0.0, 0.0–2.2
INSTI	7/208	3.4, 1.6–6.9	0/31	0.0, 0.0–11.0	7/174	4.0, 1.9–8.2
NNRTI+NRTI	4/208	1.9, 0.7–5.0	1/31	3.2, 0.4–21.0	3/174	1.7, 0.6–5.2
NRTI o NNRTI o IP	32/208	15.4, 11.1–21.0	3/31	9.7, 3.0–27.0	29/174	16.7, 11.8–23.0

Resistencia a NRTI: resistencia a cualquier ARV de la familia de NRTI. Resistencia a NNRTI: resistencia a nevirapina o efavirenz. Resistencia a INSTI: resistencia a cualquier ARV de la familia de INSTI. Resistencia a IP: resistencia a darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir.
NRTI: inhibidores nucleosídicos e inhibidores nucleotídicos de la Transcriptasa Inversa; NNRTI: inhibidores no nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; INSTI: inhibidores de Integrasa; IP: inhibidores de la Proteasa.

Se observaron altos niveles de resistencia pretratamiento a NNRTI (≥10%) tanto en personas que habían estado expuestas previamente a medicamentos ARVs (25.0%, IC 95%: 4.6–69.7%) como en aquellos que no reportaron exposición previa a ARVs (12.8%, IC 95%: 8.8–18.3%). No se observó diferencia significativa en la prevalencia de resistencia pretratamiento a NNRTI entre personas que habían estado expuestas previamente a medicamentos ARVs en comparación con aquellos que no reportaron exposición previa a ARVs (p=0.846).

La prevalencia de resistencia pretratamiento a NNRTI en hombres que se auto identificaron como hombres que tienen sexo con hombres (15.7%, IC 95%: 9.5–24.9%) fue similar en comparación con quienes se identificaron como heterosexuales (14.8%, IC 95%: 7.8–26.1%) (p= 0.871).

En las personas con conteo de linfocitos TCD4+ <200 células/µL la prevalencia de resistencia pretratamiento a NNRTI fue 10.8% (IC 95%: 5.2–21.0%), de 200–500 células/µL fue 13.3% (IC 95%: 8.0–21.3%) y en aquellos con >500 células/µL fue de 18.2% (IC 95%: 8.4–35.1%) (***Tabla 3***). No se observó diferencia significativa (p=0.322) en la prevalencia de resistencia pretratamiento a NNRTI según el nivel de linfocitos TCD4+. Tampoco se observó diferencia significativa (p=0.939) en la prevalencia de resistencia pretratamiento a NNRTI según el grupo de edad (***Tabla 4***).

Tabla 3. Prevalencia de resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales en personas previo a que iniciaran tratamiento antirretroviral según el nivel de linfocitos TCD4+ en Paraguay, 2019

	<200 células/µL		200–500 células/µL		>500 células/µL	
	n/N	%, 95% CI	n/N	%, 95% CI	n/N	%, 95% CI
NRTI	4/65	6.2, 2.3–15.4	3/105	2.9, 0.9–8.5	2/33	6.1, 1.5–21.4
NNRTI	7/65	10.8, 5.2–21.0	14/105	13.3, 8.0–21.3	6/33	18.2, 8.4–35.1
INSTI	2/65	3.1, 0.8–11.6	2/105	1.9, 0.5–7.4	3/33	9.1, 2.9–24.8

Resistencia a NRTI: resistencia a cualquier ARV de la familia de NRTI. Resistencia a NNRTI: resistencia a nevirapina o efavirenz. Resistencia a INSTI: resistencia a cualquier ARV de la familia de INSTI. Resistencia a IP: resistencia a darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir.
NRTI: inhibidores nucleosídicos e inhibidores nucleotídicos de la Transcriptasa Inversa; NNRTI: inhibidores no nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; INSTI: inhibidores de Integrasa; IP: inhibidores de la Proteasa.

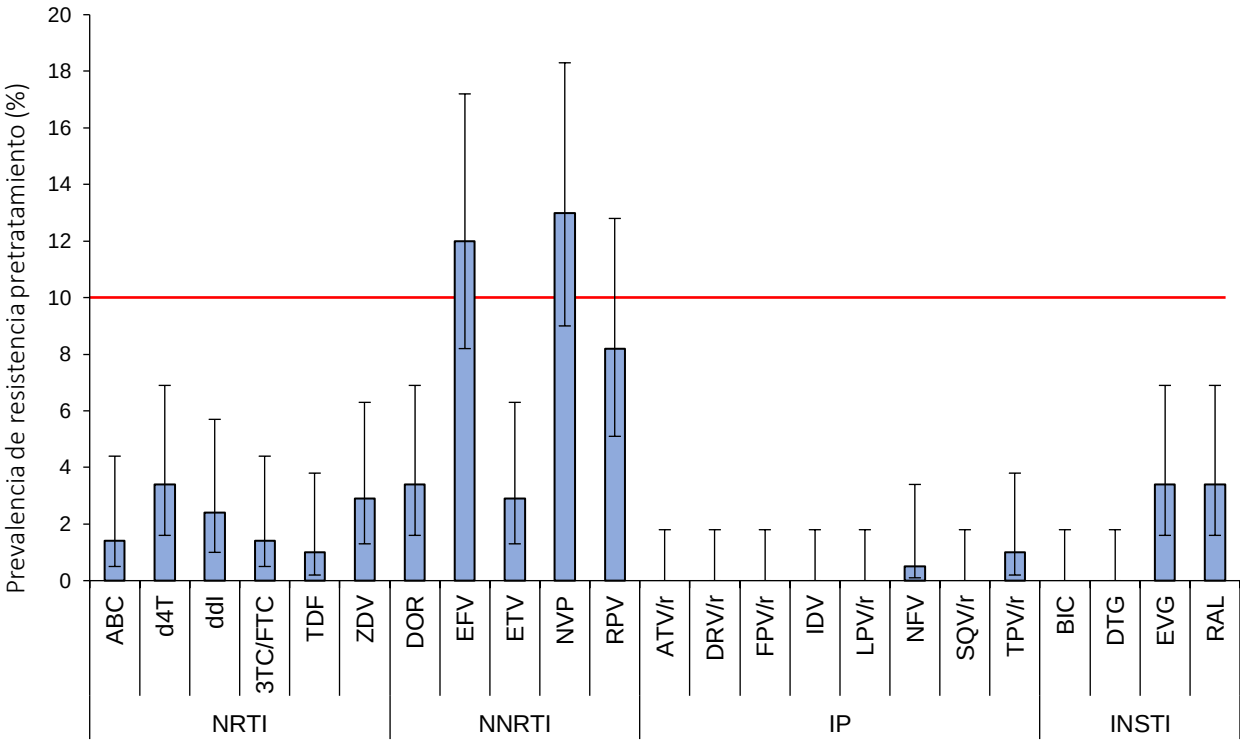
Tabla 4. Prevalencia de resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales en personas previo a que iniciaran tratamiento antirretroviral según el grupo de edad en Paraguay, 2019

Grupo de edad	Resistencia a NRTI		Resistencia a NNRTI		Resistencia a INSTI	
	n/N	%, 95% CI	n/N	%, 95% CI	n/N	%, 95% CI
<25	2/54	3.7, 0.9–13.7	9/54	16.7, 8.9–29.1	1/54	1.9, 0.3–12.1
25–30	1/47	2.1, 0.3–13.8	4/47	8.5, 3.2–20.7	1/47	2.1, 0.3–13.8
31–35	2/36	5.6, 1.4–19.8	6/36	16.7, 7.6–32.6	3/36	8.3, 2.7–23.0
36–40	1/22	4.5, 0.6–26.4	0/22	0.0, 0.0–14.9	1/22	4.5, 0.6–26.4
41–45	1/19	5.3, 0.7–29.6	2/19	10.5, 2.6–33.9	0/19	0.0, 0.0–16.8
>45	2/30	6.7, 1.7–23.2	6/30	20.0, 9.2–38.1	1/30	3.3, 0.5–20.4

Resistencia a NRTI: resistencia a cualquier ARV de la familia de NRTI. Resistencia a NNRTI: resistencia a nevirapina o efavirenz. Resistencia a INSTI: resistencia a cualquier ARV de la familia de INSTI. Resistencia a IP: resistencia a darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir.
NRTI: inhibidores nucleosídicos e inhibidores nucleotídicos de la Transcriptasa Inversa; NNRTI: inhibidores no nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; INSTI: inhibidores de Integrasa; IP: inhibidores de la Proteasa.

Se observaron bajos niveles de resistencia a tenofovir (1.0%, IC 95%: 0.2–3.8%) y a emtricitabina o lamivudina (1.4%, IC95%: 0.5–4.4%) (***Gráfico 3***), ARVs recomendados para profilaxis pre-exposición.

Gráfico 3. Prevalencia de resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales en personas previo a que iniciaran tratamiento antirretroviral en Paraguay, 2019



La línea roja marca el nivel (10%) de resistencia a los NNRTI, sobre el cuál la OMS recomienda acelerar el cambio del esquema preferente de primera línea a uno que no incluya NNRTI [2, 13].

NRTI: inhibidores nucleosídicos e inhibidores nucleotídicos de la Transcriptasa Inversa; NNRTI: inhibidores no nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; INSTI: inhibidores de Integrasa; IP: inhibidores de la Proteasa; ABC: abacavir; d4T: stavudine; ddI: didanosine; 3TC/FTC: lamivudine/emtricitabine; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudine; EFV: efavirenz; ETV: etravirine; NVP: nevirapine; RPV: rilpivirine; ATV/r: atazanavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; FPV/r: fosamprenavir/ritonavir; IDV/r: indinavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NFV: nelfinavir; SQV/r: saquinavir/ritonavir; TPV/r: tipranavir/ritonavir; BIC: bictegravir; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir; RAL: raltegravir.

La resistencia a INSTI fue atribuida a resistencia a elvitegravir (3.4%, IC 95%: 1.6–6.9%) y a raltegravir (3.4%, IC 95%: 1.6–6.9%) (***Gráfico 3***). No se observó resistencia pretratamiento a dolutegravir. La resistencia a INSTI de primera generación se observó en personas sin exposición previa a ARVs (3.6%, IC 95%: 1.7–7.4%). En Paraguay, la mutación G163RK se observó en todos los casos con resistencia pretratamiento a INSTI (***Anexo 3***). La mutación G163RK es no polimórfica en todos los subtipos, excepto en el subtipo F y en formas recombinantes BF [11, 12]. De hecho, en Paraguay, el análisis específico del

fragmento del genoma viral que codifica la integrasa evidenció que todos los casos en los que se observó resistencia pretratamiento a INSTI presentaron una infección con subtipo F (57.1%), forma recombinante B + F (57.1%) o CRF12_BF (28.6%). La prevalencia de resistencia a INSTI, según el subtipo viral identificado usando la región de la integrasa, fue 26.7% en el subtipo F, 50.0% en la forma recombinante B + F y 100% en CRF12_BF. Un estudio realizado para analizar la variabilidad natural del VIH-1 en codones asociados a resistencia a INSTI en personas no expuestas previamente a INSTI, observó una alta prevalencia de la mutación G163RK en formas recombinantes BF: la prevalencia de la mutación G163RK fue del 51–89% en la forma recombinante B+F y 10–50% en CRF12_BF y en F1 [15]. La mutación G163RK no se ha asociado a resistencia del VIH a los INSTI de segunda generación, incluyendo dolutegravir.

5. Conclusiones

5.1 La mayoría de las personas con VIH que iniciarían TARV en Paraguay reportaron no haber tenido exposición previa a los ARVs (93.8%, IC 95%: 89.5–96.3%).

5.2 De las personas con VIH que iniciarían TARV en Paraguay, el 3.8% (IC 95%: 1.9–7.5%) reportaron exposición previa a ARVs. Todas las personas que reportaron exposición previa a ARVs indicaron haber recibido y abandonado TARV previamente.

5.3 El recuento de linfocitos TCD4+ previo a iniciar TARV fue <200 células/µL en el 32.0 % (IC 95%: 25.9–38.8%) de los casos, de 200–500 células/µL en el 51.7 % (IC 95%: 44.8–58.6%) de los casos y >500 células/µL en el 16.3 % (IC 95%: 11.8–22.0%) de los casos.

5.4 La prevalencia de resistencia pretratamiento del VIH a NNRTI fue 13% (IC 95%: 9.0–18.3%), a NRTI fue 4.3% (IC 95%: 2.3–8.1%) y a INSTI 3.4% (IC 95%: 1.6–6.9%). No se observó resistencia a los IP.

5.5 La resistencia a INSTI fue atribuida a resistencia a elvitegravir (3.4%, IC 95%: 1.6–6.9%) y a raltegravir (3.4%, IC 95%: 1.6–6.9%) y se asoció a la mutación G163RK. No se observó resistencia pretratamiento a dolutegravir.

5.6 La prevalencia de resistencia a los NNRTI fue alta, mayor al 10%, tanto en personas que reportaron exposición previa a ARVs (25.0%, IC 95%: 4.6–69.7%) como en aquellos que no reportaron exposición previa a ARVs (12.8%, IC 95%: 8.8–18.3%).

5.7 Se observaron bajos niveles de resistencia a tenofovir (1.0%, IC 95%: 0.2–3.8%) y a emtricitabina o lamivudina (1.4%, IC95%: 0.5–4.4%), ARVs recomendados para profilaxis pre-exposición.

6. Propuestas de recomendaciones

6.1 Elaborar un plan de acción que permita prevenir, controlar y vigilar la resistencia del VIH a los ARVs en el país. El plan permitirá identificar actividades prioritarias, recursos necesarios, socios claves, definir tiempos y asignar responsabilidades. Este plan debiera construirse considerando el plan global de acción contra la resistencia del VIH a los ARVs [15].

6.2 Fortalecer e innovar las estrategias de diagnóstico de VIH y vinculación a TARV, inclusive con la implementación de nuevas tecnologías y abordajes focalizados (ej. autoprueba; notificación asistida de las parejas y contactos sexuales) para favorecer la detección temprana de VIH [16] dado que en el país uno de cada tres personas que inician TARV tienen <200 células/µL.

6.3 Fortalecer las capacidades de los servicios para el manejo de VIH avanzado [17], dado que en el país uno de cada tres personas que inician TAR tienen <200 células/µL.

6.4 Implementar la recomendación de OMS de iniciar TARV rápidamente [17]. Esta medida, además de mejorar la calidad y expectativa de vida de los individuos, también ayudaría a prevenir la transmisión de virus resistentes.

6.5 Ampliar el uso de alternativas biomédicas para prevención de VIH como la PrEP [18, 19]. El bajo nivel de resistencia a los medicamentos recomendados por OMS para PrEP no representa una barrera para ampliar esta modalidad de prevención de la infección de VIH en Paraguay.

6.6 Agilizar la transición al régimen de TARV preferente recomendado por OMS, TDF + 3TC + DTG (TLD) [13], incluyendo a las personas que reporten exposición previa a ARVs.

6.7 Monitorear anualmente la calidad de los servicios de TARV en los servicios de atención integral mediante la evaluación de los indicadores de alerta temprana de resistencia del VIH a los ARVs recomendados por OMS, incluyendo recoger TAR en tiempo, retención en TARV, abastecimiento de TARV, cobertura de carga viral, supresión viral y cambio apropiado a segunda línea de TARV [20-24].

6.8 Realizar periódicamente encuestas nacionalmente representativas de resistencia de VIH a los ARVs para guiar la selección de los esquemas de TARV óptimos para el programa de TARV en Paraguay [3, 4, 25], incluyendo la vigilancia de resistencia pretratamiento y resistencia adquirida del VIH a los ARVs.

7. Referencias

1. Phillips AN, Stover J, Cambiano V, Nakagawa F, Jordan MR, Pillay D, et al. Impact of HIV Drug Resistance on HIV/AIDS-Associated Mortality, New Infections, and Antiretroviral Therapy Program Costs in Sub-Saharan Africa. The Journal of infectious diseases. 2017;215(9):1362-5.
2. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance: July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. p. 84.
3. HIV drug resistance surveillance guidance: 2015 update. Geneva: World Health Organization; 2015. p. 20.
4. Surveillance of HIV drug resistance in populations initiating antiretroviral therapy (pre-treatment HIV drug resistance). Geneva: World Health Organization; 2014. p. 36.
5. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Andrade Forero L, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. The Lancet infectious diseases. 2018;18(3):346-55.
6. HIV drug resistance report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. p. 68.
7. Sample size calculators to design PDR and ADR surveys. Geneva: World Health Organization; 2015.
8. Garcia-Morales C, Tapia-Trejo D, Quiroz-Morales VS, Navarro-Alvarez S, Barrera-Arellano CA, Casillas-Rodriguez J, et al. HIV pretreatment drug resistance trends in three geographic areas of Mexico. J Antimicrob Chemother. 2017;72(11):3149-58.
9. WHO/HIVRESNET HIV drug resistance laboratory operational framework. Geneva: World Health Organization; 2017. p. 73.
10. WHO HIVDR QC Tool. In: Woods CK, Harrigan PR, editors. https://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc.
11. Rhee SY, Gonzales MJ, Kantor R, Betts BJ, Ravela J, Shafer RW. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. Nucleic acids research. 2003;31(1):298-303.
12. Liu TF, Shafer RW. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42(11):1608-18.
13. Updated guidance on first-line and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization; 2019. p. 14.
14. Llácer Delicado T, Torrecilla E, Holguín Á. Deep analysis of HIV-1 natural variability across HIV-1 variants at residues associated with integrase inhibitor (INI) resistance in INI-naive individuals. J Antimicrob Chemother. 2016;71(2):362-6.
15. Global Action Plan on HIV drug resistance 2017–2021. Geneva: World Health Organization; 2017. p. 40.
16. WHO. Guidelines on HIV self-testing and partner notification2016.
17. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017. p. 56.
18. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2016. p. 480.
19. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP. Geneva: World Health Organization; 2019. p. 24.

20. Meeting report on assessment of World Health Organization HIV drug resistance early warning indicators: report of the Early Advisory Indicator Panel meeting. Geneva: World Health Organization; 2012. Report No.: 9241503947.
21. Global report on early warning indicators of HIV drug resistance: technical report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
22. WHO. Consolidated guidelines on person-centred HIV patient monitoring and case surveillance. 2017.
23. Consolidated HIV strategic information guidelines: driving impact through program monitoring and management. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 176.
24. Consolidated HIV strategic information guidelines: driving impact through program monitoring and management. Web Annex C. Additional indicators. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 7.
25. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART (acquired HIV drug resistance). Geneva: World Health Organization; 2014. p. 52.
26. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. PloS one. 2009;4(3):e4724.
27. Tzou PL, Rhee SY, Descamps D, Clutter DS, Hare B, Mor O, et al. Integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-resistance mutations for the surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance. J Antimicrob Chemother. 2020;75(1):170-82.

Anexos

Anexo 1. Parámetros utilizados para el cálculo del tamaño de muestra

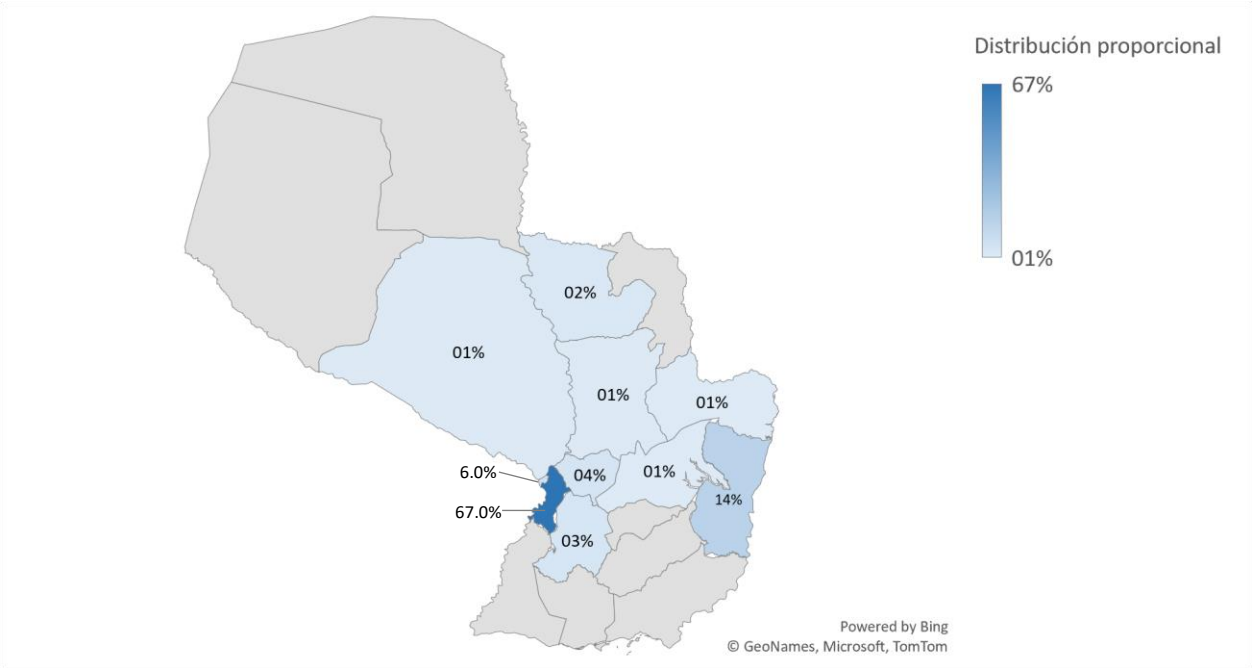
Tabla A1.1 Número de personas con VIH que iniciaron tratamiento antiretroviral en el año 2017 y tamaño de la muestra requerido para la encuesta de resistencia del VIH a los ARVs en 2019, distribuido por servicio de atención integral en Paraguay

Región/ Provincia	Servicio de atención integral	Número de nuevos inicios de TARV en 2017	Muestra requerida de inicios de TARV en 2019
Alto Paraná	Hospital Regional de Ciudad del Este	191	30
Asunción	Instituto de Medicina Tropical	1061	166
Central	Hospital Nacional de Itauguá	103	16
Itapua	Hospital Regional de Encarnación	76	12
Totales		**1431**	**224**

Tabla A1.2 Supuestos utilizados para el cálculo del tamaño de muestra para la encuesta de resistencia pretratamiento en Paraguay

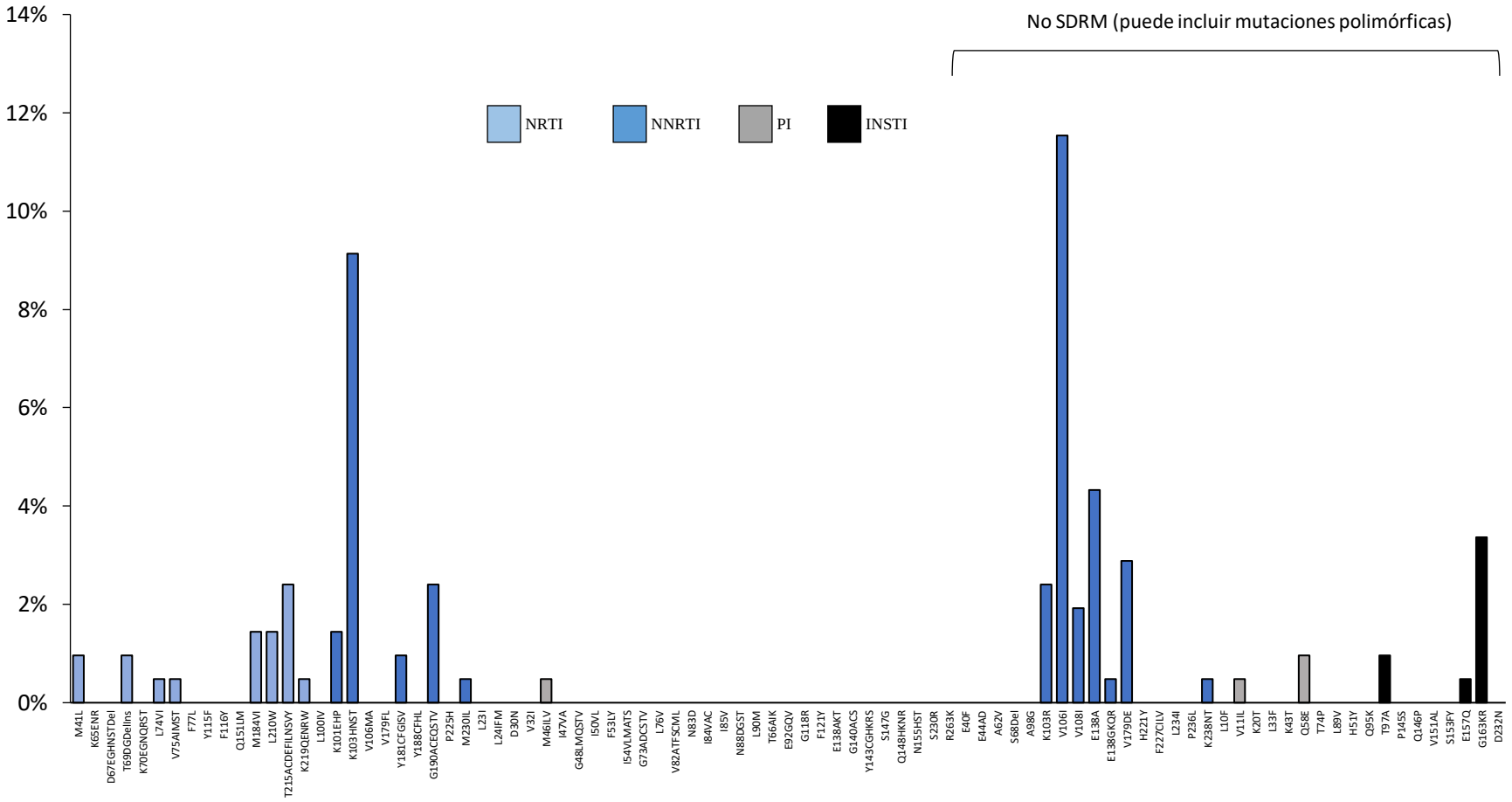
Supuestos	Valores propuestos
Prevalencia de farmacorresistencia en todas las personas que comienzan el TARV	10%
Tasa de fallo de la genotipificación	20%
Proporción estimada de personas con VIH que inician TAR sin exposición previa a ARV	75%
Precisión deseada de la estimación de la prevalencia de pretratamiento de VIH a los ARVs (mitad de la amplitud del intervalo de confianza)	5%
Proporción de individuos que inician el TARV con regímenes que incluyen NNRTI	95%
Número total estimado de personas con VIH que iniciaron TARV en el año anterior (2017) dividido entre dos	716

Anexo 2. Proporción de personas con VIH que iniciaron tratamiento antiretroviral, distribuido por departamento, en Paraguay en el año 2019



Procedencia	%	IC 95%
Central	67.0	59.8–73.5
Alto Parana	14.3	9.9–20.2
Asunción	6.0	3.4–10.6
Cordillera	3.8	1.8–7.9
Paraguari	3.3	1.5–7.2
Concepcion	2.2	0.8–5.7
San Pedro	1.1	0.3–4.3
Presidente Hayes	1.1	0.3–4.3
Caaguazu	0.5	0.1–3.8
Canindeyu	0.5	0.1–3.8

Anexo 3. Mutaciones del VIH asociadas a resistencia antirretroviral observadas en personas que iniciarían tratamiento antiretroviral en Paraguay, 2019



Se muestra la proporción de secuencias con mutaciones asociadas a resistencia del VIH utilizadas para vigilar resistencia transmitida (SDRM) [26, 27] y otras variantes poco comunes no polimórficas en la misma posición genética. Además, se presentan otras mutaciones (no SDRM) asociadas a resistencia del VIH a los ARVs incluidas en la predicción del algoritmo de Stanford HIVdb.

ARV: medicamento antirretroviral; NRTI: inhibidores nucleosídicos e inhibidores nucleotídicos de la Transcriptasa Inversa; NNRTI: inhibidores no nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa; INSTI: inhibidores de Integrasa; IP: inhibidores de la Proteasa.