Encuesta transversal de resistencia adquirida del VIH a los ARVs en niños, niñas, adolescentes y adultos recibiendo tratamiento antirretroviral en *[nombre del país], [año a realizarse la encuesta]*

* **Protocolo genérico versión 1.0, 18 de abril de 2023**
* **Método nacionalmente representativo basado en laboratorios de carga viral**

ÍNDICE

[1. Recursos 1](#_Toc132704480)

[**1.1** **Personal e instituciones participantes** 2](#_Toc132704481)

[**1.2** **Fuentes de financiamiento** 2](#_Toc132704482)

[2. Abreviaturas y acrónimos 2](#_Toc132704483)

[3. Definiciones 3](#_Toc132704484)

[4. Introducción 4](#_Toc132704485)

[5. Justificación 6](#_Toc132704486)

[6. Objetivos 7](#_Toc132704487)

[**6.1** **Objetivos primarios** 7](#_Toc132704488)

[**6.2** **Objetivos secundarios** 8](#_Toc132704489)

[7. Metodología 8](#_Toc132704490)

[**7.1** **Diseño de la encuesta** 8](#_Toc132704491)

[**7.2** **Selección de laboratorios de carga viral a participar en la encuesta** 9](#_Toc132704492)

[**7.3** **Identificación y manejo de muestras de plasma elegibles** 10](#_Toc132704493)

[**7.4** **Cálculo del tamaño de la muestra** 11](#_Toc132704494)

[**7.5** **Procedimientos de muestreo** 11](#_Toc132704495)

[**7.6** **Identificador único de la encuesta para las muestras elegibles seleccionadas** 11](#_Toc132704496)

[**7.7** **Procedimientos de laboratorio para genotipaje de VIH** 12](#_Toc132704497)

[**7.8** **Manejo de datos clínicos y demográficos** 13](#_Toc132704498)

[**7.9** **Variables a recolectar** 13](#_Toc132704499)

[**7.10** **Análisis estadístico** 15](#_Toc132704500)

[8. Consideraciones éticas 16](#_Toc132704501)

[9. Diseminación de resultados 16](#_Toc132704502)

[10. Referencias 17](#_Toc132704503)

[**Anexo 1:** Consideraciones para la toma y manejo de muestras de plasma que serán utilizadas para la encuesta de resistencia de VIH a los ARVs 19](#_Toc132704504)

[**Anexo 2:** parámetros a utilizar para el cálculo del tamaño de la muestra 19](#_Toc132704505)

[**Anexo 3:** muestreo aleatorio sistemático 20](#_Toc132704506)

[**Anexo 4:** cronograma 24](#_Toc132704507)

# **Recursos**

## **Personal e instituciones participantes**

*[Completar según sea requerido]*

## **Fuentes de financiamiento**

*[Completar según sea requerido]*

# **Abreviaturas y acrónimos**

|  |  |
| --- | --- |
| ARVs | Antiretrovirales (medicamentos) |
| DTG | Dolutegravir |
| INTI | Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa |
| INNTI | Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa |
| INSTI | Inhibidores de la integrasa |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| TAR | Tratamiento antirretroviral |
| VIH | Virus de inmunodeficiencia humana |

# **Definiciones**

* **Adultos:** individuos con al menos 18 años de edad *[ajustar según el contexto del país]*.
* **Niños, niñas y adolescentes:** individuos menores de 18 años de edad *[ajustar según el contexto del país]*.
* **Resistencia adquirida del VIH a los medicamentos antirretrovirales:** este tipo de resistencia se desarrolla cuando mutaciones virales emergen y son seleccionadas en individuos que están recibiendo medicamentos antirretrovirales.
* **Supresión viral:** definida para esta encuesta como cargas virales <1000 copias/ml.

# **Introducción**

La resistencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a los medicamentos antirretrovirales (ARVs) surge y es seleccionada cuando el virus se replica en presencia de ARVs. La resistencia del VIH a los ARVs afecta la habilidad de estos medicamentos para bloquear la replicación viral, incidiendo negativamente en la eficacia de los programas de tratamiento antirretroviral (TAR). La resistencia del VIH a los ARVs disminuye la eficacia y opciones de los regímenes de TAR. Además, puede reducir la prevalencia de supresión viral en personas con VIH en TAR, aumentar 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 TAR (1, 2).

Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se vigile la resistencia del VIH a los ARVs como componente clave de una respuesta integral y efectiva contra el VIH (3, 4). La vigilancia de la resistencia adquirida del VIH a los ARVs proporciona información crítica para evaluar el desempeño de los programas de TAR en el logro de los objetivos de supresión viral y describe los patrones de resistencia del VIH a los ARVs en la población que recibe TAR (3).

El informe mundial de resistencia de VIH a los ARVs del año 2021 incluyó los hallazgos de las encuestas nacionalmente representativas de resistencia adquirida en adultos que recibieron TAR que se realizaron entre 2014 y 2020 en países de ingresos bajos y medios. Estas encuestas mostraron que los niveles de resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI) y a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI), en individuos recibiendo TAR basado en INNTI con carga viral no suprimida, oscilaron entre el 50 % y el 97% y entre el 21 % y el 91 %, respectivamente (5).

Actualmente, la OMS recomienda para adultos el uso de TAR con dolutegravir (DTG) como esquema preferente de primera línea y como esquema preferente de segunda línea para aquellos que estén recibiendo un esquema de TAR sin DTG y que tienen fallo virológico (6). También OMS recomienda el uso de TAR con dolutegravir para niños y niñas con ≥3 kg y ≥4 semanas de edad. Por lo tanto, la OMS recomienda monitorear la resistencia del VIH a los inhibidores de la integrasa (INSTI), como parte de la vigilancia de la resistencia del VIH a los ARVs (3).

En *[nombre del país]* se estima que *[estimación nacional]* personas viven con VIH. Para el año *[indicar el año correspondiente]*, *[estimación nacional]* adultos y *[estimación nacional]* niños, niñas y adolescentes recibían TAR. Según la guía vigente de TAR, para adultos y adolescentes el esquema preferente de TAR de primera línea en *[nombre del país]* es *[incluir el esquema]* y el esquema de segunda línea estándar es *[incluir el esquema]*. En el caso de los niños y niñas, el esquema preferente de primera línea para niños con un peso <20kg es *[incluir el esquema]*, de 20 a 30kg es *[incluir el esquema]* y con >30kg es *[incluir el esquema]*.

# **Justificación**

La resistencia del VIH a los ARVs puede comprometer la eficacia de estos medicamentos para reducir la incidencia del VIH y la morbimortalidad asociadas al VIH (1, 2, 7). Incluso en contextos en que los programas de TAR se manejan óptimamente, la resistencia del VIH a los ARVs puede surgir y puede ser transmitida (8). A medida que se expanda el número de personas recibiendo ARVs para la prevención o tratamiento de VIH, es probable que se incremente la resistencia del VIH a los ARVs (9-11).

A fin de minimizar la aparición y propagación de la resistencia del VIH a los ARVs, la OMS recomienda que los programas de TAR y profilaxis pre exposición estén acompañados de medidas para monitorear la calidad de los servicios de TAR y profilaxis pre exposición, así como la vigilancia de la resistencia del VIH a los ARVs (3, 4), incluida la vigilancia de la resistencia adquirida del VIH a los ARVs (12).

Los resultados de esta encuesta representativa a nivel nacional que se llevarán a cabo en *[nombre del país]* se utilizarán para informar la guía nacional de TAR y el plan de acción nacional para prevenir y controlar la resistencia del VIH a los ARVs.

# **Objetivos**

## **Objetivos primarios**

* Estimar la prevalencia de resistencia del VIH a los ARVs en adultos que están recibiendo TAR y no tienen supresión viral (carga viral ≥1000 copias/ml), independientemente del régimen de TAR que estén recibiendo.
* Estimar la prevalencia de resistencia del VIH a los ARVs en niños, niñas y adolescentes que están recibiendo TAR y no tienen supresión viral (carga viral ≥1000 copias/ml), independientemente del régimen de TAR que estén recibiendo.
* Estimar la prevalencia de resistencia del VIH al dolutegravir en adultos que están recibiendo TAR con dolutegravir y no tienen supresión viral (carga viral ≥1000 copias/ml).
* Estimar la prevalencia de resistencia del VIH al dolutegravir en niños, niñas y adolescentes que están recibiendo TAR con dolutegravir y no tienen supresión viral (carga viral ≥1000 copias/ml).

## **Objetivos secundarios**

* Estimar la prevalencia de supresión viral (carga viral <1000 copias/ml) en adultos que reciben TAR, independientemente del régimen de TAR.
* Estimar la prevalencia de supresión viral (carga viral <1000 copias/ml) en adultos que reciben TAR, estratificado por grupo etario, sexo y régimen de TAR.
* Estimar la prevalencia de supresión viral (carga viral <1000 copias/ml) en niños, niñas y adolescentes que reciben TAR, independientemente del régimen de TAR.
* Estimar la prevalencia de supresión viral (carga viral <1000 copias/ml) en niños, niñas y adolescentes que reciben TAR, estratificado por grupo etario, sexo y régimen de TAR.
* Estimar la prevalencia de resistencia del VIH a los ARVs en adultos sin supresión viral (carga viral ≥1000 copias/ml) y que reciben TAR, estratificado por grupo etario, sexo y régimen de TAR.
* Estimar la prevalencia de resistencia del VIH a los ARVs en niños, niñas y adolescentes sin supresión viral (carga viral ≥1000 copias/ml) y que reciben TAR, estratificado por grupo etario, sexo y régimen de TAR.

# **Metodología**

## **Diseño de la encuesta**

Se llevará a cabo una encuesta transversal nacionalmente representativa siguiendo los métodos recomendados por la OMS para encuestas de resistencia adquirida basadas en laboratorios de carga viral (12).

El período de la encuesta será de tres meses, del *[mes de inicio]* al *[mes de finalización]*. Durante estos tres meses, todas las muestras de plasma sobrantes de los análisis de la carga viral que sean elegibles (**sección 7.3.1**) se almacenan prospectivamente en todos los laboratorios de carga viral del país siguiendo las recomendaciones de OMS para el manejo de este tipo de muestras biológicas (**sección 7.3.2**). Al finalizar los tres meses en los que se almacenarán las muestras de plasma elegibles se procederá a calcular el tamaño de la muestra y se definirá la contribución de cada laboratorio a la muestra total estimada que será proporcional al número de muestras de plasma elegibles (**sección 7.4**). Posteriormente, se realizará el muestreo aleatorio correspondiente de las muestras de plasma elegibles (**sección 7.5**). El diseño de muestreo de la encuesta utiliza la doble estratificación, con el laboratorio y el régimen (que contiene DTG o no DTG) como variables para dicha estratificación. El genotipaje del VIH se realizará con las muestras biológicas seleccionadas (**sección 7.7**) y los resultados se utilizarán para estimar la prevalencia de resistencia del VIH a los ARVs (**sección 7.10**).

El cálculo del tamaño de muestra y el enrolamiento a la encuesta se realizará de forma estratificada por adultos, por un lado, niños, niñas y adolescentes, por el otro. Se requiere analizar estos dos grupos por ya que puede diferir entre ellos la prevalencia de la supresión viral, la resistencia adquirida del VIH a los ARVs, sus determinantes y las acciones de salud pública requeridas.

## **Selección de laboratorios de carga viral a participar en la encuesta**

*[Opción A (ideal): Todos los laboratorios de carga viral del país participarán en la encuesta. A continuación se incluye la lista de laboratorios y su identificador único de tres letras:*

*\*Incluir lista\*]*

*[Alternativa para países con >10 laboratorios de carga viral: Todos los laboratorios de carga viral del país participarán en la encuesta, excepto por aquellos que manejan <10% total de test de carga viral en el país. A continuación se incluye la lista de laboratorios que participarán en la encuesta y su identificador único de tres letras. También se incluye la lista de los laboratorios que no participarán en la encuesta:*

*\*Incluir lista\*]*

## **Identificación y manejo de muestras de plasma elegibles**

### **Criterios de elegibilidad de las muestras de plasma sobrantes**

Se utilizarán las muestras de plasma sobrantes de los análisis de carga viral. Para ser elegibles para la encuesta, estas muestras sobrantes de los análisis de carga viral deben cumplir todos los criterios de inclusión y no cumplir con el criterio de exclusión.

* + - 1. **Criterios de inclusión**
* La muestra de plasma es de una persona que ha recibido TAR por al menos 6 meses y que se encuentra recibiendo TAR al momento de la toma de muestra de carga viral;
* La muestra de plasma tiene un resultado de carga viral ≥1000 copias/mL;
* Si existieran varias muestras de un individuo, solo se incluye la primera muestra obtenida de un individuo en el período de la encuesta;
* La muestra de plasma es suficiente en cantidad para la prueba de genotipaje de VIH (al menos *[el volumen mínimo requerido por el laboratorio que realizará las pruebas de genotipaje de VIH]* de plasma);
* La muestra de plasma puede ser vinculada a la información mínima necesaria para la encuesta (**sección 7.9**).
  + - 1. **Criterio de exclusión**

La muestra proviene de una persona infectada con el VIH-2 o coinfectada con el VIH-1 y el VIH-2.

### **Manejo de muestras elegibles**

Las muestras de plasma que se utilizarán para esta encuesta deberán haberse tomado y manejado de acuerdo con los procedimientos recomendados por la OMS para la vigilancia de la resistencia del VIH a los ARVs (13) (**Anexo 1**).

Con relación al almacenamiento, las alícuotas de plasma deberán congelarse lo más pronto posible dentro de las 48 horas posterior a la toma de muestra. Las alícuotas de plasma serán almacenadas en congelación a -20 o -80°C en el *[nombre del laboratorio]* hasta su procesamiento. Se evitará congelar y descongelar las muestras de plasma para evitar dañar el ARN viral, que podría repercutir en fallas en la amplificación y secuenciación del VIH (13).

## **Cálculo del tamaño de la muestra**

El cálculo del tamaño de la muestra para las encuestas de resistencia adquirida del VIH a los ARVs se realizará con base en el método recomendado por OMS una vez haya concluido el período de recolección y almacenamiento de las muestras elegibles (12). Se utilizará la herramienta web de OMS (<https://worldhealthorg.shinyapps.io/ADR_LabBasedMethod/>) ajustando los parámetros al contexto de *[nombre del país]* (**ver anexo 2**). La muestra se calculará por separado para adultos y para niños, niñas y adolescentes.

Utilizando la herramienta web de OMS se calcularán los tamaños de muestra requeridos de muestras elegibles de personas recibiendo TAR con y sin DTG. También esta herramienta web de OMS será utilizada para asignar la muestra requerida por cada laboratorio de carga viral que participará en la encuesta. La muestra será distribuida a los laboratorios de carga viral de manera proporcional al número de muestras elegibles en cada uno de los laboratorios (12).

## **Procedimientos de muestreo**

Una vez que se hayan determinado los tamaños de muestra por laboratorio, cada laboratorio seleccionará al azar las muestras elegibles para su inclusión en la encuesta mediante un muestreo aleatorio sistemático (**ver anexo 3**). El muestreo se realizará tanto para las muestras elegibles de personas que recibían TAR con DTG como para las muestras elegibles de personas que recibían TAR sin DTG.

## **Identificador único de la encuesta para las muestras elegibles seleccionadas**

A las muestras elegibles que sean seleccionadas para la encuesta se les asignará un identificador único de la encuesta. Este identificador único de la encuesta estará formado por los siguientes cinco componentes separados por un guion (-):

* Abreviatura de tres letras que corresponde al país según la organización internacional de estandarización:[[1]](#footnote-1) *[código ISO de tres letras]* para *[nombre del país]*
* Tipo de encuesta: ADR (por sus siglas en inglés de “*acquired drug resistance”)*
* Año en que iniciará la encuesta: *[indicar el año]*
* Código de tres letras que identifica al laboratorio de carga viral participante (**sección 7.2**)
* Número de 4 dígitos, es decir, el número correlativo que se asignará a cada muestra elegible seleccionada en cada laboratorio
* Población: **a** para adultos y **c** para niños, niñas y adolescentes

Por ejemplo, si el laboratorio San Ignacio *[cambiar este ejemplo por el nombre un laboratorio de carga viral que participará en la encuesta]* es seleccionado para participar en la encuesta a realizarse en adultos en República Dominicana *[cambiar este ejemplo por el nombre del país]* en el año 2023 *[cambiar este año por el año en que se realizará la encuesta]*, el identificador único de la encuesta para el primer paciente enrolado sería: DOM-ADR-2023-SAN-0001-a *[cambiar según corresponda]*.

## **Procedimientos de laboratorio para genotipaje de VIH**

### **Transporte de las muestras biológicas**

Las muestras elegibles que sean seleccionadas para la encuesta serán enviadas al *[nombre del laboratorio]* en cadena de frío utilizando hielo seco y evitando descongelar los especímenes (13). Las muestras serán embaladas usando un empaque triple. El envío de las muestras (embalaje, clasificación y etiquetado) se realizará según las regulaciones de la Asociación Internacional de Transporte Aéreo. Los permisos de importación y exportación se obtendrán previo a realizar el envío de las muestras.

### **Genotipaje de VIH**

A las muestras elegibles seleccionadas para la encuesta se les realizará el ensayo de genotipaje de VIH para detectar mutaciones asociadas a resistencia a los ARVs. El genotipaje de VIH será realizado según las recomendaciones de OMS (13) por el *[nombre del laboratorio]*, laboratorio designado por OMS para la vigilancia de la resistencia del VIH a los ARVs. El genotipaje de VIH incluirá la secuenciación parcial del gen Pol que incluye la Proteasa, Transcriptasa Inversa e Integrasa (13). Las secuencias virales serán identificadas utilizando el identificador único de la encuesta (**sección 7.6**).

Las secuencias serán ensambladas usando ReCall (British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS, BCCfE, Vancouver, BC) (14). El control de calidad de las secuencias generadas por el genotipaje de VIH se realizará utilizando la herramienta web recomendada por OMS (WHO/BCCfE HIVDR quality control tool): <https://recall.bccfe.ca/who_qc/> (15). Si se identifican pares o grupos de secuencias virales con diferencia genética <0.5%, se repetirá el proceso de genotipaje de VIH para descartar errores de contaminación.

## **Manejo de datos clínicos y demográficos**

Los datos demográficos y clínicos requeridos se descargarán de las bases de datos electrónicas de laboratorio *[Alternativamente: se extraerán manualmente de los formularios de solicitud de carga viral que acompañan a las muestras de carga viral]*. *[Si es necesario: de ser necesario, la información será complementada utilizando registros de las clínicas de TAR de las que se obtuvieron las muestras.]* Los datos demográficos y clínicos serán identificados usando el identificador único de la encuesta (**sección 7.6**).

El control de calidad de los datos digitados será evaluado por un coordinador de encuestas a nivel nacional. Las discrepancias, como respuestas inconsistentes o fuera de rango, y datos faltantes serán informadas a los laboratorios participantes en la encuesta. Se contactará cada laboratorio, según sea necesario, para revisar los archivos y aclarar las discrepancias o completar la información faltante.

## **Variables a recolectar**

### **7.9.1 Información del paciente**

**Información demográfica y clínica**

* Código del laboratorio de carga viral (**sección 7.2**)
* Identificador único de la encuesta para la muestra elegible (**sección 7.6**)
* Identificador único utilizado en la clínica o laboratorio para el paciente (esta variable es opcional)
* Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA). Si se desconoce, se registrará la edad en años cumplidos
* Sexo al nacer (hombre, mujer)
* Género (masculino, femenino, transgénero)
* Fecha en que el paciente inició TAR por primera vez (DD/MM/AAAA)
* Régimen actual de TAR (primera línea/ segunda línea / tercera línea)
* Esquema de TAR actual (indicar ARVs utilizados)
* Fecha de inicio (o reinicio) del esquema actual
* Carga viral actual (valor en copias/ml)
* Carga viral anterior (fecha y valor en copias/ml)

### **7.9.2 Información de cada laboratorio de carga viral**

* Nombre del laboratorio de carga viral
* Código del laboratorio de carga viral (**sección 7.2**)
* Número total de muestras elegibles de pacientes recibiendo TAR con DTG que fueron almacenados durante el período de la encuesta (desagregado por adultos y población pediátrica). ***Nota:*** *Esta variable es fundamental para realizar el análisis estadístico ajustado con pesos estadísticos según el diseño de la encuesta.*
* Número total de muestras elegibles de pacientes recibiendo TAR sin DTG que fueron almacenados durante el período de la encuesta (desagregado por adultos y población pediátrica). ***Nota:*** *Esta variable es fundamental para realizar el análisis estadístico ajustado con pesos estadísticos según el diseño de la encuesta.*
* Número total de pacientes recibiendo TAR con DTG a quienes se les realizó un test de carga viral (independientemente del resultado) durante el período de la encuesta (desagregado por adultos y población pediátrica).
* Número total de pacientes recibiendo TAR sin DTG a quienes se les realizó un test de carga viral (independientemente del resultado) durante el período de la encuesta (desagregado por adultos y población pediátrica).
* Número total de pacientes recibiendo TAR con DTG a quienes se les realizó un test de carga viral durante el período de la encuesta y el resultado fue <1000 copias/ml (desagregado por adultos y población pediátrica).
* Número total de pacientes recibiendo TAR sin DTG a quienes se les realizó un test de carga viral durante el período de la encuesta y el resultado fue <1000 copias/ml (desagregado por adultos y población pediátrica).

## **Análisis estadístico**

La herramienta *WHO/BCCfE HIVDR quality control tool* (15) se utilizará para evaluar la distancia genética de las secuencias virales. Si se identifican pares o grupos de secuencias virales con diferencia genética <0.5%, sin vínculo epidemiológico aparente, solamente una secuencia de dicho grupo se incluirá en el análisis de datos.

La resistencia del VIH a los ARVs será estimada utilizando la base de datos de resistencia de VIH de la Universidad de Stanford HIVdb (16, 17). Se considerará que el virus es resistente a los ARVs cuando la base de datos HIVdb asigne un punteo ≥15 al menos a una droga. Se reportará la resistencia del VIH desagregada por ARV.

Se realizará el análisis estadístico acorde a la guía de OMS para el análisis de encuestas de resistencia adquirida del VIH a los ARVs (12), utilizando STATA (StataCorp, College Station, TX, USA). Las estimaciones se realizarán utilizando pesos estadísticos según el diseño de estudio acorde a la guía de OMS para el análisis de encuestas de resistencia adquirida del VIH a los ARVs (12). El análisis estadístico se realizará en forma separada para niños, niñas y adolescentes y para adultos, y tomará en cuenta la estratificación por laboratorio de carga viral, por régimen de TAR (con o sin DTG) y será ajustado por población finita. Se estimarán proporciones y sus intervalos de confianza al 95%.

# **Consideraciones éticas**

*[Seleccione la opción que corresponda y edite según sea pertinente:*

*Opción A: Este protocolo ha sido evaluado y aprobado por el comité de ética [indicar el nombre del comité]. Dado que el análisis de genotipaje de VIH se realizará en muestras sobrantes de carga viral deidentificadas, no será necesario obtener un consentimiento informado.*

*Opción B: Este protocolo describe una actividad de vigilancia, la vigilancia de la resistencia del VIH a los ARVs. Por lo tanto, este protocolo ha sido aprobado por la normativa local como una actividad de vigilancia y no se requerirá consentimiento informado.]*

El personal de los laboratorios de carga viral será capacitado sobre el propósito de la encuesta y sobre los procedimientos apropiados para el almacenamiento y selección de muestras elegibles para las encuestas de resistencia de VIH a los ARVs. La capacitación contemplará cómo mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes cuya muestra será incluida en la encuesta y el uso correcto de los datos recopilados y las muestras biológicas recolectadas.

# **Diseminación de resultados**

Se escribirá un informe con los hallazgos de la encuesta. Los hallazgos de la encuesta se discutirán dentro del Ministerio de Salud y se utilizarán para desarrollar/actualizar el plan de acción nacional para prevenir y controlar la FRVIH y la guía nacional de TAR.

El informe se compartirá con las diferentes entidades del Ministerio de Salud según corresponda y con socios en la respuesta nacional contra el VIH, pero en ningún caso los reportes incluirán datos que identifiquen a las personas. Los hallazgos de la encuesta se publicarán en revista científicas, según lo considere pertinente el Ministerio de Salud. Además, los datos de la encuesta (datos demográficos, clínicos y de laboratorio) se compartirán con OPS/OMS para que los hallazgos sean incluidos en los análisis regionales y mundiales.

# **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 strategy, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021.

4. Global Action Plan on HIV drug resistance 2017–2021. Geneva: World Health Organization; 2017. p. 40.

5. HIV drug resistance report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.

6. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.

7. Systematic reviews and meta-analyses informing the guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Web Annex 2. Geneva: World Health Organization; 2017.

8. Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. Antiviral therapy. 2008;13:25.

9. van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL, Boucher CA, Cambiano V, Eaton JW, et al. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. AIDS (London, England). 2013;27(18):2943-51.

10. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan MR, Pillay D, Perriens JH, Venter F, et al. Predicted levels of HIV drug resistance: potential impact of expanding diagnosis, retention, and eligibility criteria for antiretroviral therapy initiation. AIDS (London, England). 2014;28 Suppl 1:S15-23.

11. Phillips AN, Venter F, Havlir D, Pozniak A, Kuritzkes D, Wensing A, et al. Risks and benefits of dolutegravir-based antiretroviral drug regimens in sub-Saharan Africa: a modelling study. The lancet HIV. 2019;6(2):e116-e27.

12. Laboratory-based survey of acquired HIV drug resistance using remnant viral load specimens. Geneva: World Health Organization; 2021.

13. WHO HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 82.

14. Woods CK, Brumme CJ, Liu TF, Chui CK, Chu AL, Wynhoven B, et al. Automating HIV drug resistance genotyping with RECall, a freely accessible sequence analysis tool. Journal of clinical microbiology. 2012;50(6):1936-42.

15. WHO HIVDR QC Tool. In: Woods CK, Harrigan PR, editors. <https://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc>.

16. 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.

17. 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.

## **Anexo 1:** Consideraciones para la toma y manejo de muestras de plasma que serán utilizadas para la encuesta de resistencia de VIH a los ARVs

Las muestras biológicas se recolectarán, manipularán, almacenarán y procesaran de acuerdo con los procedimientos recomendados por la OMS para la vigilancia de la resistencia del VIH a los ARVs (13).

**Toma de muestra sanguínea:** las muestras de sangre venosa periférica se colectarán en tubos con EDTA como anticoagulante. Este procedimiento se realizará siguiendo las precauciones universales de bioseguridad para la toma de muestras sanguíneas.

**Manejo de las muestras biológicas:** La centrifugación, pipeteo y la preparación de alícuotas se realizará siguiendo las precauciones estándar de bioseguridad en el laboratorio. El plasma será separado lo más pronto posible dentro de las siguientes 6 horas de haberse extraído la sangre. Durante el período entre la toma de muestra y la separación del plasma, las muestras de sangre completa se mantendrán en refrigeración (4°C).

Las muestras de sangre serán centrifugadas a 800-1600 x g por 20 minutos a temperatura ambiente. El plasma será separado utilizando pipetas de transferencia estériles, generando al menos 3 alícuotas de plasma de 1ml en criotubos. Las alícuotas de plasma se mantendrán en refrigeración (4°C) en tanto son congeladas (<48 horas de haber sido colectadas) a -20 o -80°C.

## **Anexo 2:** parámetros a utilizar para el cálculo del tamaño de la muestra

**Encuesta de resistencia adquirida del VIH a los ARVs en adultos**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parámetros supuestos** | **Todos** | **Recibiendo TAR con DTG** |
| Prevalencia esperada de resistencia del VIH a los ARVs | 50% | --- |
| Prevalencia esperada de resistencia del VIH al DTG | --- | 3.5% |
| Precisión absoluta deseada (95%IC) | ±6% | ±2% |
| Número de laboratorios de carga viral que participarán en la encuesta | *[incluir el número correspondiente en el país]* | |
| Número de muestras elegibles de adultos recibiendo un régimen de TAR con DTG por laboratorio de carga viral | *[a definir una vez concluyan los 3 meses de almacenamiento de muestras elegibles]* | |
| Número de muestras elegibles de adultos recibiendo un régimen de TAR sin DTG por laboratorio de carga viral | *[a definir una vez concluyan los 3 meses de almacenamiento de muestras elegibles]* | |
| Proporción de fallo de laboratorio en la realización de genotipaje de VIH | 30% | |

DTG: dolutegravir; TAR: tratamiento antirretroviral

**Encuesta de resistencia adquirida del VIH a los ARVs en niños, niñas y adolescentes**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parámetros supuestos** | **Todos** | **Recibiendo TAR con DTG** |
| Prevalencia esperada de resistencia del VIH a los ARVs | 50% | --- |
| Prevalencia esperada de resistencia del VIH al DTG | --- | 3.5% |
| Precisión absoluta deseada (95%IC) | ±6% | ±2% |
| Número de laboratorios de carga viral que participarán en la encuesta | *[incluir el número correspondiente en el país]* | |
| Número de muestras elegibles de niños, niñas y adolescentes recibiendo un régimen de TAR con DTG por laboratorio de carga viral | *[a definir una vez concluyan los 3 meses de almacenamiento de muestras elegibles]* | |
| Número de muestras elegibles de niños, niñas y adolescentes recibiendo un régimen de TAR sin DTG por laboratorio de carga viral | *[a definir una vez concluyan los 3 meses de almacenamiento de muestras elegibles]* | |
| Proporción de fallo de laboratorio en la realización de genotipaje de VIH | 30% | |

DTG: dolutegravir; TAR: tratamiento antirretroviral

## 

## **Anexo 3:** muestreo aleatorio sistemático

El muestreo aleatorio sistemático se realizará de la siguiente manera en cada laboratorio de carga viral:

* En cada laboratorio de carga viral se construirán 4 marcos de muestreo:
  + Lista de muestras elegibles de adultos recibiendo TAR con DTG: *[al finalizar el período de 3 meses de almacenamiento de muestras, enlistar las muestras elegibles y asignar un número correlativo iniciando en 1]*
  + Lista de muestras elegibles de adultos recibiendo TAR sin DTG: *[al finalizar el período de 3 meses de almacenamiento de muestras, enlistar las muestras elegibles y asignar un número correlativo iniciando en 1]*
  + Lista de muestras elegibles de niños, niñas y adolescentes recibiendo TAR con DTG: *[al finalizar el período de 3 meses de almacenamiento de muestras, enlistar las muestras elegibles y asignar un número correlativo iniciando en 1]*
  + Lista de muestras elegibles de niños, niñas y adolescentes recibiendo TAR sin DTG: *[al finalizar el período de 3 meses de almacenamiento de muestras, enlistar las muestras elegibles y asignar un número correlativo iniciando en 1]*
* Para cada marco de muestreo se calculará el intervalo de muestreo dividiendo el número total de muestras elegibles entre el número de muestras elegibles a muestrear (tamaño de muestra asignado al laboratorio por población -adultos o pediátrica- y por esquema de TAR -con DTG o sin DTG-). El intervalo de muestreo deberá ser redondeado para no incluir cifras decimales.
* Posteriormente se seleccionará un número aleatorio para iniciar el muestreo sistemático. Se generará un número aleatorio entre 1 y el intervalo de muestreo *[intervalo de muestreo redondeado sin decimales]* utilizando el generador de números aleatorios en <https://openepi.com/Random/Random.htm>.
* La primera muestra a seleccionar es la que corresponda al número aleatorio seleccionado por cada marco de muestreo.
* Para seleccionar la segunda muestra elegible de cada marco de muestreo se deberá sumar el número aleatorio inicial y el intervalo de muestreo.
* Para seleccionar la siguiente muestra elegible, se sumará el intervalo de muestreo al resultado de la sumatoria obtenida previamente para seleccionar la muestra elegible previa. Se repetirá este procedimiento hasta haber seleccionado todas las muestras elegibles requeridas.

**Tabla A3.1.** Registro del cálculo del intervalo de muestreo por cada marco de muestreo y la selección de las primeras dos muestras elegibles por cada laboratorio participando en la encuesta.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **A** | **B** | **C** | **D** | **E** | **F** |
| **Marco de muestreo** | **Número total de muestras elegibles** | **Muestra** | **Intervalo de muestreo** | **Número aleatorio = primera muestra elegible a seleccionar** | **Segunda muestra elegible a seleccionar** |
| Adultos recibiendo TAR con DTG | *[incluir el número correspondiente al finalizar el período de 3 meses de almacenamiento de muestras]* | *[incluir el tamaño de muestra asignado al laboratorio]* | *[]* | *[número aleatorio entre 1 y el intervalo de muestreo (D) usando:* [*https://openepi.com/Random/Random.htm*](https://openepi.com/Random/Random.htm)*]* | *[]* |
| Adultos recibiendo TAR sin DTG | *[incluir el número correspondiente al finalizar el período de 3 meses de* | *[incluir el tamaño de muestra asignado al laboratorio]* | *[]* | *[número aleatorio entre 1 y el intervalo de muestreo (D) usando:* [*https://openepi.com/Random/Random.htm*](https://openepi.com/Random/Random.htm)*]* | *[]* |
| Niños, niñas y adolescentes recibiendo TAR con DTG | *[incluir el número correspondiente al finalizar el período de 3 meses de* | *[incluir el tamaño de muestra asignado al laboratorio]* | *[]* | *[número aleatorio entre 1 y el intervalo de muestreo (D) usando:* [*https://openepi.com/Random/Random.htm*](https://openepi.com/Random/Random.htm)*]* | *[]* |
| Niños, niñas y adolescentes recibiendo TAR sin DTG | *[incluir el número correspondiente al finalizar el período de 3 meses de* | *[incluir el tamaño de muestra asignado al laboratorio]* | *[]* | *[número aleatorio entre 1 y el intervalo de muestreo (D) usando:* [*https://openepi.com/Random/Random.htm*](https://openepi.com/Random/Random.htm)*]* | *[]* |

**Tabla A3.2.** Ejemplo de un marco de muestreo y la selección de muestras elegibles

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Número correlativo** | **ID de la muestra** | **Selección** | **Muestra elegible seleccionada** |
| 1 |  |  |  |
| 2 |  |  |  |
| 3 |  |  |  |
| 4 |  | 4† (primera muestra seleccionada) | Si |
| 5 |  |  |  |
| 6 |  |  |  |
| 7 |  |  |  |
| 8 |  |  |  |
| 9 |  | 4+5\*=9 | Si |
| 10 |  |  |  |
| 11 |  |  |  |
| 12 |  |  |  |
| 13 |  |  |  |
| 14 |  | 9+5=14 | Si |
| 15 |  |  |  |
| 16 |  |  |  |
| 17 |  |  |  |
| 18 |  |  |  |
| 19 |  | 14+5=19 | Si |
| 20 |  |  |  |
| 21 |  |  |  |
| 22 |  |  |  |
| 23 |  |  |  |
| 24 |  | 19+5=24 | Si |
| 25 |  |  |  |
| 26 |  |  |  |
| 27 |  |  |  |
| 28 |  |  |  |
| 29 |  | 24+5=29 | Si |
| 30 |  |  |  |
| 31 |  |  |  |
| 32 |  |  |  |
| 33 |  |  |  |
| 34 |  | 29+5=34 | Si |
| 35 |  |  |  |
| 36 |  |  |  |
| 37 |  |  |  |
| 38 |  |  |  |
| 39 |  | 34+5=39 | Si |
| 40 |  |  |  |
| 41 |  |  |  |
| 42 |  |  |  |
| 43 |  |  |  |
| 44 |  | 39+5=44 | Si |
| 45 |  |  |  |
| 46 |  |  |  |
| 47 |  |  |  |
| 48 |  |  |  |
| 49 |  | 44+5=49 | Si |
| 50 |  |  |  |
| Total de muestras elegibles: | | | 50 |
| Tamaño de la muestra: | | | 10 |
| \*Intervalo de muestreo: | | | 50/10 =5 |
| †Inicio aleatorio generado usando <https://openepi.com/Random/Random.htm>: | | | 4 |

## **Anexo 4:** cronograma

*[Ajustar según sea requerido]*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Actividad** | **Mes A** | **Mes B** | **Mes C** | **Mes D** | **Mes E** | **Mes F** | **Mes G** | **Mes H** | **Mes I** | **Mes J** |
| **Fase preparatoria** | | | | | | | | | | |
| Desarrollo del protocolo | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Aprobación del protocolo |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Adquisición de insumos |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |
| Capacitación |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |
| Gestión de permisos de exportación e importación de muestras biológicas |  |  | X | X |  |  |  |  |  |  |
| **Fase de la encuesta** | | | | | | | | | | |
| Almacenamiento de muestras elegibles |  |  |  | X | X | X |  |  |  |  |
| Cálculo del tamaño de muestra y selección de muestras elegibles |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |
| Envío de muestras biológicas al laboratorio para genotipaje de VIH |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |
| Realización de genotipaje de VIH |  |  |  |  |  |  | X | X |  |  |
| Análisis de datos y elaboración de informe |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |
| Socialización de los resultados |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |

1. Códigos de país según la norma ISO 3166: <https://www.iso.org/obp/ui/#search/code/> [↑](#footnote-ref-1)