Encuesta transversal sobre la resistencia pretratamiento del VIH a los medicamentos antirretrovirales en infantes con diagnóstico temprano de VIH *[nombre del país], [año de realización de la encuesta]*

* **Protocolo genérico versión 1.0, 8 de enero de 2025**
* **Método de laboratorio representativo a nivel nacional**

**Índice**

[Resumen 3](#_Toc187397078)

[1. Recursos 4](#_Toc187397079)

[**1.1** **Personal e instituciones participantes** 4](#_Toc187397080)

[**1.2** **Fuentes de financiamiento** 4](#_Toc187397081)

[2. Abreviaturas y acrónimos 5](#_Toc187397082)

[3. Definiciones 6](#_Toc187397083)

[4. Introducción 7](#_Toc187397084)

[5. Justificación 9](#_Toc187397085)

[6. Objetivos 10](#_Toc187397086)

[7. Metodología 10](#_Toc187397087)

[**7.1** **Diseño de la encuesta** 10](#_Toc187397088)

[**7.3** **Periodo de la encuesta** 12](#_Toc187397089)

[**7.4** **Selección de los especímenes de casos elegibles** 12](#_Toc187397090)

[**7.5** **Cálculo del tamaño de la muestra y procedimientos de muestreo** 13](#_Toc187397091)

[**7.6** **ID de la encuesta** 14](#_Toc187397092)

[**7.7** **Procedimientos de laboratorio** 14](#_Toc187397093)

[**7.8** **Gestión de datos clínicos y demográficos** 15](#_Toc187397094)

[**7.9** **Variables a recolectar** 16](#_Toc187397095)

[**7.10** **Análisis estadístico** 17](#_Toc187397096)

[**7.11** **Consideraciones éticas** 17](#_Toc187397097)

[8. Difusión de los resultados de la encuesta 18](#_Toc187397098)

[9. Referencias 19](#_Toc187397099)

[**Anexo 1:** Cálculo del tamaño de la muestra 21](#_Toc187397100)

[**Anexo 2:** Muestreo aleatorio sistemático 23](#_Toc187397101)

[**Anexo 3:** Cronograma 25](#_Toc187397102)

# **Resumen**

Este protocolo corresponde a una actividad de vigilancia epidemiológica diseñada para evaluar la prevalencia de la resistencia pretratamiento a medicamentos antirretrovirales (ARVs) en infantes con diagnóstico temprano de VIH. El enfoque se basa en el uso de muestras sobrantes recolectadas de manera programática en laboratorios nacionales, optimizando recursos existentes y minimizando la necesidad de recolección adicional de muestras.

La vigilancia de la resistencia del VIH a los medicamentos ARVs es crucial para optimicar la eficacia de los programas de tratamiento antirretroviral (TAR). Siguiendo las recomendaciones de la OMS, el protocolo describe un diseño de encuesta transversal representativo a nivel nacional. Durante un periodo de 12 meses, los laboratorios que realizan el diagnóstico temprano de VIH contribuirán con especímenes elegibles, seleccionados mediante muestreo aleatorio sistemático.

Las muestras serán analizadas para identificar mutaciones genéticas asociadas a la resistencia del VIH a los ARVs, incluyendo regiones clave del genoma viral como la proteasa, transcriptasa inversa e integrasa. Además, se recolectará información demográfica y clínica relevante, como la exposición previa a ARVs en el contexto de la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH. Los resultados generados permitirán estimar la prevalencia de resistencia pretratamiento del VIH en infantes diagnosticados con VIH y orientar el diseño de regímenes de TAR eficaces para esta población vulnerable.

La implementación de este protocolo proporcionará datos relevantes para actualizar directrices terapéuticas y planes de acción nacionales contra el VIH, mientras se contribuye a los análisis regionales y globales liderados por la OPS/OMS.

# **Recursos**

## **Personal e instituciones participantes**

*[Completar según sea requerido]*

## **Fuentes de financiamiento**

*[Completar según sea requerido]*

# **Abreviaturas y acrónimos**

|  |  |
| --- | --- |
| ARV | antirretroviral (medicamento) |
| AZT | zidovudina |
| DTG | dolutegravir |
| NVP | nevirapina |
| TAR | tratamiento antirretroviral |
|  |  |

# **Definiciones**

* **Infante** es definido para esta encuesta como niños y niñas menores de 18 meses de edad.
* **El diagnóstico temprano del VIH** consiste en realizar pruebas a los infantes expuestos al VIH para establecer un diagnóstico oportuno y el acceso al tratamiento contra el VIH. El diagnóstico temprano del VIH debe realizarse mediante tecnologías moleculares (detección de ARN viral) en niños menores de 18 meses.
* **La resistencia pretratamiento del VIH** se refiere a la resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales detectada en individuos que no han recibido tratamiento antirretroviral. Esta resistencia puede ser resultado de la resistencia transmitida (presente en el momento de la infección) y/o de la resistencia adquirida debido a exposición anterior a medicamentos antirretrovirales como parte de la profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH.

# **Introducción**

La resistencia a los medicamentos contra el VIH se selecciona cuando el virus se replica en presencia de medicamentos antirretrovirales (ARV), comprometiendo la capacidad de estos fármacos para inhibir la replicación viral. incidiendo negativamente en la eficacia de los programas de tratamiento antirretroviral (TAR). Este fenómeno afecta significativamente la eficacia de los programas de terapia antirretroviral (TAR), ya que puede reducir la tasa de supresión viral en personas que viven con VIH y están recibiendo TAR, incrementar el número de nuevas infecciones por VIH y las muertes relacionadas con la infección avanzada, además de aumentar los costos asociados al programa de TAR (1, 2). En respuesta, la OMS recomienda vigilar la resistencia del VIH a los ARV como un componente esencial de una estrategia integral frente al VIH (3, 4).

El inicio urgente de TAR es fundamental para todas las mujeres embarazadas y madres lactantes que viven con VIH, independientemente del momento en que se les diagnostique. La reducción de la carga viral materna es la estrategia más efectiva para prevenir la transmisión vertical del VIH (5). La OMS actualmente recomienda el uso de regímenes de TAR basados en dolutegravir (DTG) como tratamiento de primera línea para adultos y como régimen preferido de segunda línea para quienes presentan fallo virológico con tratamientos que no contienen DTG, incluidas mujeres embarazadas o en período de lactancia (5).

Como parte de los programas de profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH, la OMS recomienda que los lactantes nacidos de madres seropositivas con alto riesgo de contraer el VIH reciban profilaxis doble diaria con ARVs, en particular con zidovudina (AZT) y nevirapina (NVP) durante las primeras seis semanas de vida, independientemente del método de alimentación (5). Los lactantes de alto riesgo amamantados deben continuar la profilaxis durante seis semanas adicionales (12 semanas en total) utilizando AZT y NVP o NVP sola. Los lactantes de madres que reciben TAR y que están recibiendo lactancia materna, deben recibir NVP diariamente durante seis semanas. Los lactantes alimentados con sucedáneos de la leche materna (alimentación de reemplazo) deben recibir NVP diariamente durante cuatro a seis semanas o AZT dos veces al día (5).

En el caso de los neonatos que son diagnosticados con VIH, la OMS recomienda un régimen de tratamiento antirretroviral a base de raltegravir como régimen de primera línea preferido (5). La OMS recomienda el uso de TAR con DTG para niños con ≥3 kg y ≥4 semanas de edad (5).

La vigilancia de la resistencia pretratamiento del VIH a los ARVs en los infantes diagnosticados con el VIH provee información útil para la determinación de los regímenes de tratamiento antirretroviral más eficaces para esta población (6). La vigilancia de la resistencia pretratamiento del VIH a los ARVs en los infantes diagnosticados con el VIH sigue siendo pertinente a medida que los países migran al uso de TAR DTG para adultos y población pediátrica (3). Por lo tanto, la OMS recomienda vigilar la resistencia del VIH a los inhibidores de la integrasa (INI) como parte de la vigilancia de la resistencia del VIH a ARVs (3).

En *[nombre del país]* se estima que *[estimación nacional]* personas viven con VIH. Cada año se diagnostican *[estimación nacional]* infantes con VIH. De acuerdo con las directrices nacionales vigentes para la prevención y el tratamiento del VIH, el esquema preferido de TAR de primera línea para adultos y adolescentes en *[nombre del país]* es *[incluir esquema de TAR]*, mientras que el esquema estándar de segunda línea es *[incluir esquema de TAR]*. Para los niños, el esquema de primera línea varía según el peso corporal: para los que pesan menos de 20 kg se utiliza *[incluir esquema de TAR]*, para aquellos entre 20 y 30 kg *[incluir esquema de TAR]*, y para los que pesan más de 30 kg *[incluir esquema de TAR]*. La profilaxis con ARVs para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH para los infantes se prescribe de la siguiente manera: *[describir la profilaxis para infantes según las directrices nacionales]*.

# **Justificación**

La resistencia del VIH a los ARVs puede comprometer la eficacia de estos fármacos en la reducción de la incidencia y la morbimortalidad asociadas al VIH (1, 2, 7). Incluso en contextos en los que los programas de tratamiento antirretroviral se gestionan de forma óptima, la resistencia del VIH a los antirretrovirales puede surgir y transmitirse (8).

Para reducir la aparición y propagación de la resistencia a los medicamentos antirretrovirales, la OMS recomienda que los programas de profilaxis y tratamiento antirretroviral vayan acompañados de la vigilancia de la resistencia del VIH a los ARVs (3, 4), incluida la vigilancia de la resistencia pretratamiento del VIH en los infantes menores de 18 meses de edad con diagnóstico temprano de VIH (3, 6).

Los resultados de esta encuesta se utilizarán para fundamentar las directrices nacionales sobre el tratamiento antirretroviral pediátrico y el plan de acción nacional para prevenir y controlar la resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales.

# **Objetivos**

* Estimar la prevalencia de la resistencia pretratamiento del VIH a los fármacos ARVs en infantes menores de 18 meses de edad con diagnóstico temprano de VIH, independientemente de la exposición a ARVs como parte de la profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH.
* Estimar la prevalencia de la resistencia pretratamiento del VIH a los fármacos ARVs en infantes menores de 18 meses de edad con diagnóstico temprano de VIH, según el tipo de exposición a ARVs como parte de la profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH (solo materna, solo neonatal, materna y neonatal, sin exposición a la prevención de la transmisión de madre a hijo o desconocida).
* Estimar la proporción de infantes menores de 18 meses de edad con diagnóstico temprano de VIH, que no han recibido TAR, categorizados según el tipo de exposición a ARVs como parte de la profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH (solo materna, solo neonatal, materna y neonatal, sin exposición a la prevención de la transmisión de madre a hijo o desconocida).

# **Metodología**

## **Diseño de la encuesta**

Se llevará a cabo una encuesta transversal representativa a nivel nacional siguiendo los métodos recomendados por la OMS para la vigilancia de la resistencia pretratamiento del VIH a los ARV en infantes con diagnóstico temprano de VIH (6). Esta encuesta se basa en el uso de especímenes sobrantes del diagnóstico temprano de VIH que se realiza de forma programática en el país.

Los laboratorios en los que se realizan el diagnóstico temprano de VIH en el país contribuirán con especímenes de casos elegibles a la encuesta (**Sección 7.2**). El diagnóstico temprano del VIH consiste en realizar pruebas a los infantes expuestos al VIH para establecer un diagnóstico oportuno y el acceso al tratamiento contra el VIH. El diagnóstico temprano del VIH debe realizarse mediante tecnologías moleculares (detección de ARN viral) en niños menores de 18 meses.

El periodo de la encuesta será de doce meses, de *[mes de inicio]* a *[mes final]*. Durante este período, todos los especímenes de casos elegibles (**Sección 7.4**) se manejarán y almacenarán siguiendo las recomendaciones de la OMS para el manejo de dichos especímenes (9, 10). Cuando finalice el período de doce meses, se calculará el tamaño de la muestra (**Sección 7.5** y **Anexo 1**). La contribución de un laboratorio a la muestra será proporcional al número de muestras elegibles almacenadas. El muestreo se realizará mediante un muestreo aleatorio sistemático (**Sección 7.5** y **Anexo 2**).

A las muestras de casos elegibles que sean seleccionadas se les realizarán pruebas de resistencia de VIH (secuenciación del genoma viral, incluidas las regiones de transcriptasa inversa, proteasa e integrasa del gen pol del VIH-1) siguiendo las recomendaciones de la OMS (**Sección 7.7.2**), y los resultados se utilizarán para estimar la prevalencia de la resistencia del VIH a los ARVs (**sección 7.10**).

La información demográfica y los datos clínicos, incluida la exposición a ARVs como parte de la profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH, se extraerán de los formularios de solicitud de laboratorio, sin que se registre ninguna información de identificación personal, ni de la madre ni del infante.

* 1. **Selección de los laboratorios a participar en la encuesta**

*[Opción A (ideal): Todos los laboratorios que realizan el diagnóstico temprano de VIH en el país participarán en la encuesta. En la* ***Tabla 1*** *se muestra la lista de laboratorios y su identificador único de tres letras:*

*\*Incluir la lista correspondiente\*]*

*[Opción B (alternativa): Todos los laboratorios que realizan el diagnóstico temprano de VIH en el país participarán en la encuesta, excepto aquellos que manejan el <10% del total de las pruebas de diagnóstico temprano de VIH en el país. En la* ***Tabla 1*** *se muestra la lista de laboratorios que participan en la encuesta y su identificador único de tres letras.*

*\*Incluir la lista correspondiente\*]*

***Tabla 1.*** *Lista de laboratorios participantes*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Región | Nombre del laboratorio | Código de tres letras |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

## **Periodo de la encuesta**

El periodo de la encuesta será de doce meses, de *[mes de inicio]* a *[mes final]*. Todos los especímenes de casos elegibles (**Sección 7.4**) se manejarán y almacenarán de acuerdo con las recomendaciones de la OMS durante este período (9, 10).

## **Selección de los especímenes de casos elegibles**

* + 1. **Criterios de elegibilidad de los especímenes**

Un espécimen elegible para la encuesta debe cumplir con todos los criterios de inclusión y no cumplir con ningún criterio de exclusión.

* + - 1. **Criterios de inclusión**
* El espécimen proviene de un infante que tenía menos de 18 meses de edad al momento de la toma de la muestra biológica;
* El espécimen dio positivo para VIH mediante tecnologías moleculares (ácidos nucleicos);
* El espécimen remanente es suficiente en cantidad para la prueba de resistencia del VIH a los ARVs (al menos *[el volumen mínimo de plasma o el número de DBS requerido por el laboratorio que realizará las pruebas de genotipaje de VIH]*);
* El espécimen remanente se puede vincular a la información epidemiológica mínima necesaria para esta encuesta (**sección 7.9**);

**Nota:** Si hay más de un espécimen disponible para el mismo niño, se usará el espécimen que dio positivo primero mediante tecnologías moleculares (ácidos nucleicos).

* + - 1. **Criterios de exclusión**
* El espécimen proviene de un infante que tiene 18 meses de edad o más;
* El espécimen proviene de un infante que está recibiendo tres o más medicamentos antirretrovirales con el propósito de tratar el VIH (en lugar de profilaxis para prevenir la infección por el VIH) en el momento de la toma de muestra del espécimen almacenado.

## **Cálculo del tamaño de la muestra y procedimientos de muestreo**

El tamaño de la muestra recomendado por la OMS (**Anexo 1**) para esta encuesta por país es de 500 especímenes en total. La contribución de un laboratorio será proporcional al número de muestras de casos elegibles disponibles por laboratorio (6). Si solo hay un laboratorio en el país que realiza el diagnóstico temprano de VIH, todos los especímenes requeridos para la muestra se tomarán de ese laboratorio. Si hay más de un laboratorio que realiza el diagnóstico temprano de VIH en el país, el tamaño total de la muestra se distribuirá entre estos laboratorios participantes de manera proporcional al número de especímenes disponibles durante el período de la encuesta.

Para la selección de muestras elegibles a incluir en la muestra, se utilizará el muestreo aleatorio sistemático. Para ello se creará un marco de muestreo para todos los laboratorios que participan en la encuesta (**Sección 7.2**). Luego, se registrará el número de especímenes de casos elegibles que cada laboratorio ha almacenado, es decir aquellos que cumplen los criterios de elegibilidad (**Sección 7.4**), durante el período de vigilancia de 12 meses. El tamaño de la muestra asignada a cada laboratorio será proporcional a la cantidad de especímenes elegibles almacenados en cada laboratorio (6). Por ejemplo, si el 50% del total de los especímenes elegibles provienen de un laboratorio en particular, entonces el 50% del tamaño de la muestra de la encuesta se asignará a ese laboratorio. Los tamaños de las muestras se redondearán al número entero más cercano según sea necesario.

Una vez que se haya determinado el tamaño de la muestra asignado a cada laboratorio, cada laboratorio seleccionará aleatoriamente los especímenes elegibles mediante muestreo aleatorio sistemático (**Anexo 2**).

**Nota importante:** Si el número de especímenes elegibles en el país es menor al tamaño de muestra (<500 especímenes elegibles), se realizará un censo de todos los especímenes elegibles disponibles (6).

## **ID de la encuesta**

Los especímenes elegibles seleccionados para conformar la muestra de la encuesta se identificarán utilizando el ID de la encuesta recomendado por la OMS, que se compone de los cinco elementos siguientes, delimitados por un guion (-):

* Abreviatura del país: Abreviatura estándar de tres letras de la Organización Internacional de Normalización: [[1]](#footnote-1) *[código ISO de tres letras]* para *[nombre del país]*
* Tipo de encuesta: INF (encuesta infantil)
* Año: El año en que se recolectó el primer espécimen: *[año]*
* Identificación del laboratorio: Código de tres letras que identifica al laboratorio participante (**sección 7.2**)
* Un número único de cuatro dígitos: Es decir, un número único consecutivo asignado a un espécimen de caso elegible en el sitio de la encuesta.

Por ejemplo, si el laboratorio Universitario Federal *[cambie este ejemplo por el nombre de un laboratorio que participe en la encuesta]* es seleccionado para participar en la encuesta que se realizará en Uruguay *[cambie este ejemplo por el nombre del país]* en 2025 *[cambie el año en que comenzará la encuesta],* el ID de la encuesta para el primer espécimen de caso elegible seleccionado sería URY-INF-2025-UNI-0001 *[cambie este ejemplo según corresponda].*

## **Procedimientos de laboratorio**

### **Manejo de especímenes elegibles**

Los especímenes para esta encuesta deben haber sido recolectados y manipulados siguiendo los procedimientos recomendados por la OMS para la vigilancia de la resistencia del VIH a los medicamentos ARVs (9, 10). Los especímenes de casos elegibles seleccionados para la encuesta se enviarán a *[nombre del laboratorio que realizará las pruebas de resistencia de VIH]* en cadena de frío utilizando hielo seco y evitando la descongelación de las muestras (9, 10). El envío de los especímenes (embalaje, clasificación y etiquetado) se realizará de acuerdo con la normativa de la Asociación Internacional de Transporte Aéreo. Se obtendrán permisos de importación y exportación que sean requeridos antes de enviar los especímenes.

### **Pruebas de resistencia del VIH a los ARVs**

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 (9) 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 (9). 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) (11). 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/> (12). 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.

## **Gestión de datos clínicos y demográficos**

Los datos demográficos y clínicos requeridos (**sección 7.9**) se obtendrán de bases de datos electrónicas de laboratorio *[Alternativamente: extraídos manualmente de los formularios de solicitud de diagnóstico temprano de VIH]. [Si es necesario: de ser necesario, la información se complementará utilizando los registros de las clínicas de las que se obtuvieron los especímenes.]* Los datos demográficos y clínicos se identificarán utilizando el ID de la encuesta (**sección 7.6**). Un coordinador de la encuesta evaluará la calidad de los datos. Las discrepancias, como las respuestas incoherentes o fuera de rango y los datos faltantes, se informarán y corregirán según corresponda.

## **Variables a recolectar**

### **Información requerida a nivel de muestra**

1. Identificador único de la encuesta para la muestra elegible (**sección 7.6**)
2. Identificador único utilizado en la clínica o laboratorio para el paciente (esta variable es opcional)[[2]](#footnote-2)
3. Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA)
4. Edad del niño en meses en la fecha de recolección del espécimen
5. Fecha de recolección del espécimen (DD/MM/AAAA)
6. ¿La madre estuvo expuesta a medicamentos ARVs durante el embarazo y/o la lactancia? (Esto incluye la exposición con fines de tratamiento o para la prevención de la transmisión de madre a hijo): (sí/no/desconocido);
	* En caso afirmativo, incluya el nombre de cada medicamento ARV
7. ¿El niño recibió profilaxis postnatal con medicamentos ARVs? (sí/no/desconocido);
	* En caso afirmativo, incluya el nombre de cada medicamento antirretroviral

### **Información requerida a nivel de laboratorio**

* Nombre del laboratorio que realiza el diagnóstico temprano de VIH
* Código del laboratorio que realiza el diagnóstico temprano de VIH (**sección 7.2**)
* El número total de especímenes elegibles disponibles en el laboratorio durante el período de 12 meses***. Nota:*** *Esta variable es esencial para realizar análisis estadísticos ajustados con ponderaciones estadísticas de acuerdo con el diseño de la encuesta.*
* El número total de especímenes elegibles muestreados en el laboratorio. ***Nota:*** *Esta variable es esencial para realizar análisis estadísticos ajustados con ponderaciones estadísticas de acuerdo con el diseño de la encuesta.*
* Número total de especímenes elegibles muestreados que fueron genotipados con éxito.

## **Análisis estadístico**

La herramienta WHO/BCCfE HIVDR quality control tool (12) 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 (13, 14). 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 pretratamiento del VIH a los ARVs en infantes con diagnóstico temprano de VIH (6), utilizando STATA (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.). Las estimaciones se realizarán utilizando pesos estadísticos según el diseño de estudio y tomando en cuenta la tasa de éxito del genotipaje de VIH acorde a la guía de OMS (6). Se estimarán las proporciones y sus intervalos de confianza del 95%.

## **Consideraciones éticas**

*[Seleccione la opción apropiada y edite en consecuencia:*

*Opción A: Este protocolo ha sido evaluado y aprobado por el comité de ética [insertar nombre del comité]. Dado que las pruebas de genotipaje del VIH se realizarán en muestras de remanentes no identificadas del diagnóstico temprano de VIH en infantes, no se requerirá el consentimiento informado.*

*Opción B: Este protocolo describe una actividad de vigilancia de la resistencia del VIH a los medicamentos 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 que participe en la encuesta recibirá capacitación sobre el propósito y los procedimientos apropiados para almacenar y seleccionar muestras de casos elegibles para la encuesta de resistencia del VIH a los ARVs. La formación abordará el mantenimiento de la confidencialidad de los datos del paciente cuyos ejemplares se incluirán en la encuesta.

### **Riesgo para los participantes**

Este protocolo de encuesta presenta un riesgo mínimo. Las muestras se recolectan para el diagnóstico de rutina y el seguimiento clínico de acuerdo con el estándar nacional de atención, y los datos demográficos y clínicos se extraen de los formularios de solicitud de laboratorio.

### **Beneficios para los participantes**

Los resultados de la encuesta informarán las pautas de tratamiento para los beneficios a nivel poblacional.

*[Los países que deseen devolver los resultados de la encuesta a los expedientes de los pacientes para orientar las decisiones futuras sobre el tratamiento pueden optar por hacerlo. En caso afirmativo, añádase lo siguiente:*

*Los resultados de la prueba de resistencia de HIV se proporcionarán al médico tratante y se agregarán al registro clínico del paciente. Los hallazgos podrían ayudar al tratamiento clínico, pero el tiempo necesario para las pruebas dependerá del procesamiento y envío de las muestras. Por lo tanto, el inicio del tratamiento antirretroviral no se retrasará mientras se espera el resultado de una prueba de resistencia de VIH de una muestra de la encuesta. El manejo de los pacientes seguirá las directrices nacionales.]*

# **Difusión de los resultados de la encuesta**

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

6. Surveillance of HIV drug resistance in children newly diagnosed with HIV by early infant diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2017.

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

10. WHO manual for HIV drug resistance testing using dried blood spot specimens. Third ed. Geneva: World Health Organization; 2020.

11. 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.

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

13. 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.

14. 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:** Cálculo del tamaño de la muestra

En la tabla A.1.1 se muestran las suposiciones utilizadas para el cálculo del tamaño de la muestra. Se asume que la proporción de especímenes de casos con diagnóstico temprano de VIH y con profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH es del 80%. Como resultado, se supone que la proporción de especímenes de casos con diagnóstico temprano de VIH sin exposición (o exposición desconocida) a la profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH es del 20% ($p\_{no/desconocido}=0.20$). Se utilizará el ancho máximo del intervalo de confianza (IC) de ±11% ($L=0.11$) que es recomendado por OMS como un compromiso adecuado entre viabilidad y precisión. Este límite se alcanza cuando la distribución conocida frente a desconocida o no documentada de la profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH es del 80%/20%. Sin embargo, se espera que el intervalo de confianza sea más estrecho (es decir, más preciso) cuando la distribución se acerque al 50%/50%

Se asumirá una prevalencia de resistencia del VIH a los ARVs del 50% ($p\_{DR}=0.50$). Esta es la opción más conservadora, ya que requiere el tamaño de muestra más grande. No se considerará un efecto de diseño, ya que se utiliza un diseño estratificado (estratificación de la población por laboratorio) en el que el tamaño de cada población (número de especímenes por laboratorio) se conoce antes del muestreo. Además, se asume que el 80% de los especímenes serán amplificados con éxito ($p\_{lab}=0.80$). Por lo tanto, el tamaño de la muestra es calculado de la siguiente manera:

$$N=\frac{3.84×p\_{DR}\left(1-p\_{DR}\right)}{L^{2}×P\_{no/desconocido}×p\_{lab}}$$

Bajo las suposiciones descritas en la Tabla A.1.1, el tamaño de muestra recomendado por la OMS es de 500 en total.Si el número de especímenes elegibles en el país es menor al tamaño de muestra (<500 especímenes elegibles), se realizará un censo de todos los especímenes elegibles disponibles (6).

**Tabla A.1.1 Suposiciones para el cálculo del tamaño de la muestra**

|  |  |
| --- | --- |
| **Suposiciones** | **Valores propuestos** |
| Prevalencia esperada de resistencia del VIH a los ARVs | 50% |
| Tasa esperada de fallos en el genotipaje de VIH | 20% |
| Proporción esperada de especímenes de casos infantes con diagnóstico temprano de VIH con exposición conocida a profilaxis para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH | 80% |
| Ancho deseado del intervalo de confianza (IC) | ±5% |
| Ancho máximo deseado del intervalo de confianza (IC) | ±11% |

## **Anexo 2:** Muestreo aleatorio sistemático

El muestreo sistemático se llevará a cabo de la siguiente manera en cada laboratorio de diagnóstico temprano de VIH (**ejemplo en la Tabla A2.1):**

1. **Construcción del marco muestral:** Se listarán todos los especímenes elegibles durante el período de la encuesta. Al finalizar el período de 12 meses de la encuesta, se generará una lista de los especímenes elegibles, asignando un número correlativo comenzando desde el 1.
2. **Cálculo del intervalo de muestreo:** Se dividirá el número total de especímenes elegibles entre el número de especímenes que se deben seleccionar para completar la fracción del tamaño de la muestra que le corresponde al laboratorio en cuestión. El intervalo de muestreo se redondeará para no incluir decimales.
3. **Selección de un número aleatorio para iniciar el muestreo sistemático:** Se generará un número aleatorio entre 1 y el intervalo de muestreo redondeado (sin decimales) utilizando el generador de números aleatorios disponible en <https://openepi.com/Random/Random.htm>.
4. **Selección de la primera muestra elegible:** La primera muestra elegible seleccionada será aquella que corresponda al número aleatorio inicial para cada marco muestral.
5. **Selección de la segunda muestra elegible:** La segunda muestra seleccionada será aquella que corresponda a la suma del número aleatorio inicial y el intervalo de muestreo.
6. **Selección de las muestras subsecuentes:** La tercera muestra elegible corresponderá a la suma de la segunda muestra seleccionada y el intervalo de muestreo, y así sucesivamente hasta completar el total requerido.

Este procedimiento asegura una distribución equitativa y representativa de las muestras dentro del período de la encuesta.

**Tabla A2.1.** Ejemplo de marco de muestreo y selección de especímenes elegibles

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

## **Anexo 3:** Cronograma

*[Ajustar según sea requerido]*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Actividad** | **Mes 1** | **Mes 2** | **Mes 3** | **Mes 4** | **Mes 5** | **Mes 6** | **Mes 7** | **Mes 8** | **Mes 9** | **Mes 10** | **Mes 11** | **Mes 12** | **Mes 13** | **Mes 14** | **Mes 15** | **Mes 16** | **Mes 17** | **Mes 18** | **Mes 19** | **Mes 20** |
| **Fase de planificación** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Desarrollo del protocolo | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Aprobación del protocolo |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Adiestramiento |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Permisos de importación y exportación |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X | X |  |  |  |  |  |
| **Fase de implementación** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Selección y almacenamiento de especímenes elegibles |  |  |  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |  |  |  |  |  |
| Cálculo del tamaño de muestra  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |
| Selección de los especímenes elegibles |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |
| Envío de especímenes elegibles para las pruebas de resistencia del VIH a los ARVs |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |
| Pruebas de resistencia del VIH a los ARVs |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X | X |  |  |
| Análisis de datos y borrador de informe  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |
| Difusión de los resultados de la encuesta  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |

1. Códigos de país ISO 3166: <https://www.iso.org/obp/ui/#search/code/> [↑](#footnote-ref-1)
2. Esta variable no se utiliza en el análisis; sin embargo, se debe mantener un código que vincule el código de identificación de la encuesta asignado y la identificación de la clínica del bebé en el laboratorio de EID para facilitar el aseguramiento de la calidad y la devolución de los resultados a los registros médicos de los participantes, si así lo desea. [↑](#footnote-ref-2)