

ABORDAJE DE LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH: TENDENCIAS, DIRECTRICES Y ACCIÓN MUNDIAL

JULIO del 2017



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



Se calcula que para fines del 2016 había cerca de 37 millones¹ de personas con infección por el VIH, de las cuales 19,5 millones estaban recibiendo algún tratamiento antirretroviral (TAR) que salva vidas. Esta cifra pone de relieve los increíbles avances realizados en la ampliación del acceso al tratamiento, pero también subraya el esfuerzo que todavía se necesita para aplicar plenamente la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del “tratamiento para todos”. Se requiere de la acción colectiva para proporcionar TAR a otros 17,2 millones de personas y para asegurar que los medicamentos y esquemas de TAR actualmente utilizados para la profilaxis previa y posterior a la exposición continúen teniendo efectos duraderos y eficaces a largo plazo.

La adopción de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas y de la *Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH, 2016-2021* de la OMS demuestra el compromiso de los países para poner fin a la epidemia del sida para el año 2030. Con el propósito de dar seguimiento a los avances realizados para alcanzar este objetivo, la OMS y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) han establecido la meta de que un 90% de las personas con infección por el VIH a las que se administra TAR alcancen

la supresión virológica para el 2020, y que este porcentaje se eleve al 95% para el 2030.

La eliminación del sida como amenaza para la salud pública requiere acelerar los esfuerzos para ampliar la cobertura y la calidad del tratamiento y los servicios de TAR. Esta ampliación debe equilibrarse por medio de esfuerzos bien coordinados para que el TAR siga siendo efectivo y que los riesgos y el impacto de la farmacorresistencia del VIH (FRVIH) se reduzcan al mínimo.

Reducir al mínimo la aparición y la transmisión de la FRVIH es un componente fundamental de una respuesta mundial más amplia frente a la resistencia a los antimicrobianos (RAM), cuyo objetivo es proporcionar prevención y tratamiento efectivos frente a las infecciones causadas por bacterias, virus, parásitos y hongos.

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

En el informe de la OMS del 2017 sobre la farmacorresistencia del VIH se ponen de relieve algunas tendencias preocupantes observadas en los niveles de FRVIH en varias regiones, que es necesario abordar. La farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento (FRP), detectada en personas

que están iniciando el TAR, está aumentando en los países de ingresos bajos y medianos. En África meridional y África oriental, se está observando que este aumento está ocurriendo con mayor rapidez, dado que allí el aumento anual estimado de la resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa (INNTI) ha alcanzado un 23% y 29%, respectivamente (figura 1).

En seis de los once países que proporcionan datos de encuestas representativas a nivel nacional (2014–2016), más del 10% de las personas que iniciaron el TAR tenían un virus resistente a efavirenz (EFV) o a nevirapina (NVP), que son los medicamentos antirretrovirales (ARV) INNTI recomendados por la OMS y ampliamente utilizados como parte del TAR de primera línea (figura 2). En dos de los once países, los niveles de resistencia al EFV o a la NVP en personas que comienzan un TAR han alcanzado un 15%. En términos generales, en los países que proporcionan datos de encuestas, continúa siendo bajo el nivel de resistencia previa al tratamiento a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y a los inhibidores de la proteasa.

Figura 1. Aumento anual estimado de la resistencia a los INNTI previa al tratamiento en diversos estudios, por año calendario

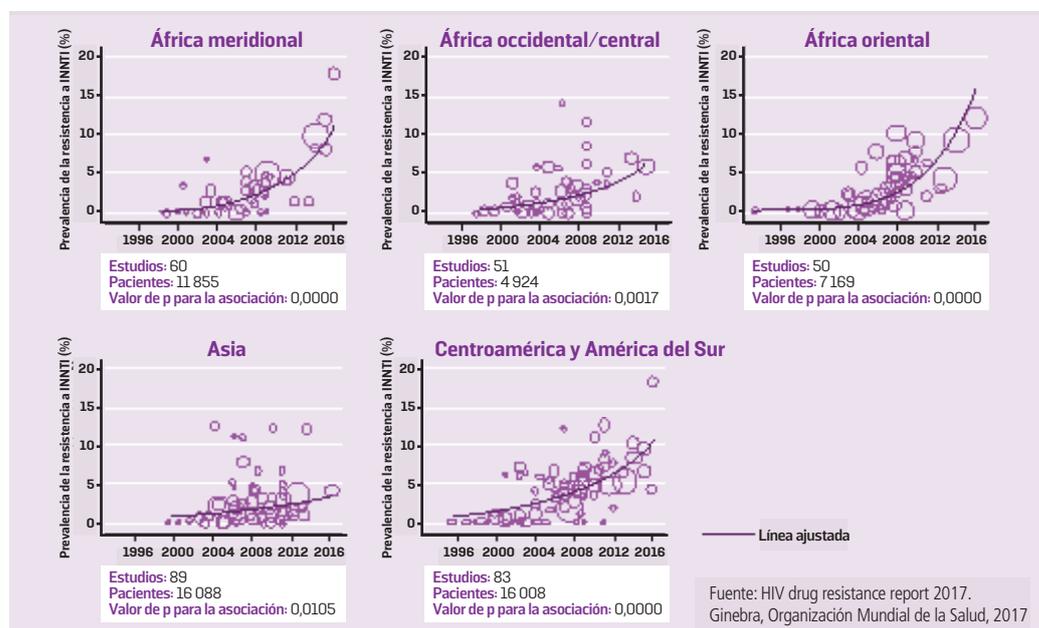
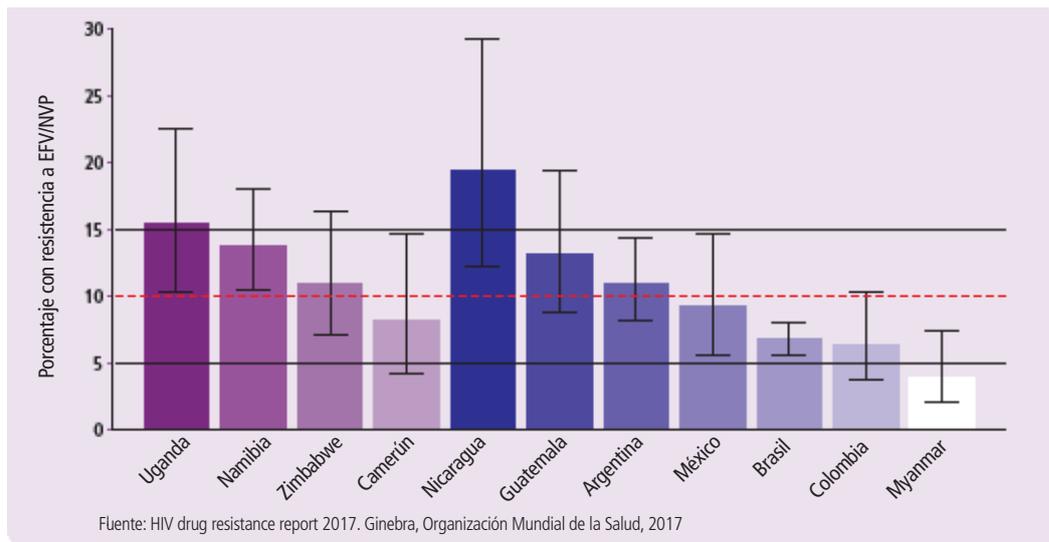
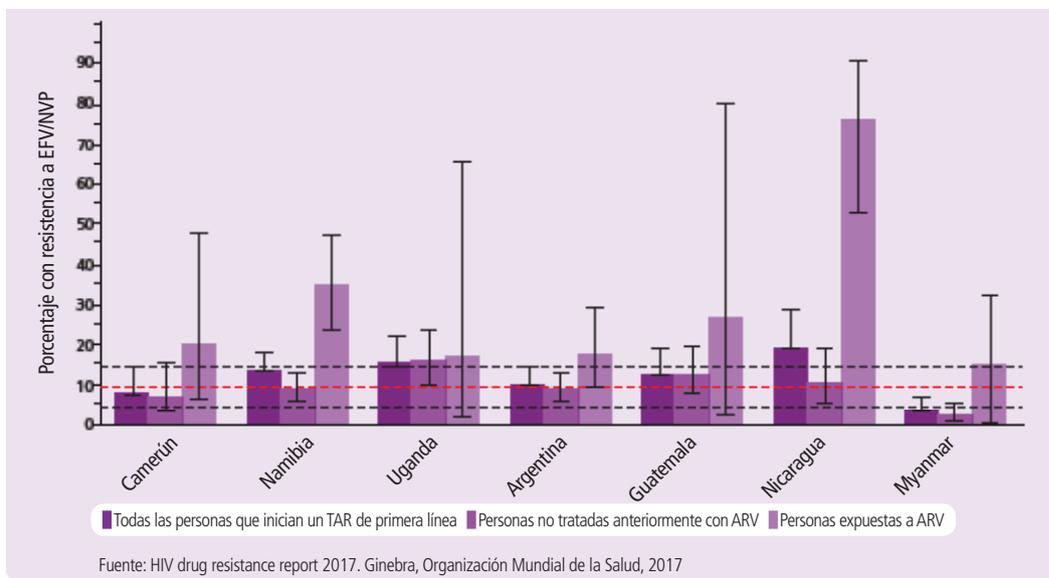


Figura 2. Farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento, respecto al EFV o la NVP, en personas que inician un TAR de primera línea (encuestas nacionales de farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento, 2014-2016)



La resistencia a EFV/NVP se define mediante el algoritmo Stanford HIVdb (versión 8.3). Las secuencias en las que se predice una resistencia de nivel bajo, intermedio o alto se consideran resistentes.

Figura 3. Farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento al EFV o a la NVP en personas que inician un TAR de primera línea, según la exposición previa a medicamentos ARV (encuestas nacionales de la farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento, 2014-2016)



La resistencia a EFV/NVP se define mediante el algoritmo Stanford HIVdb (versión 8.3). Las secuencias en las que se predice una resistencia de nivel bajo, intermedio o alto se consideran resistentes.

Los niveles de VIH farmacorresistente son significativamente mayores en las personas que comienzan un TAR de primera línea y que han estado previamente expuestas a un medicamento ARV (por ejemplo, las mujeres que han recibido medicamentos ARV para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH o las personas que reanudan un TAR de primera línea después de una interrupción), en comparación con las personas que no han recibido anteriormente medicamentos ARV (21,6% frente a 8,3%; $p < 0,0001$) (figura 3). Los datos con respecto a los niños son limitados, pero sugieren un nivel elevado de FRVIH, en especial en los menores de 18 meses de edad, algo que requiere atención urgente.

Con la ampliación continua de la cobertura del TAR, una proporción cada vez mayor de personas que inician un TAR podría tener una infección por un virus resistente a uno o varios de los medicamentos ARV de primera línea recomendados por la OMS.

Un análisis reciente de la bibliografía publicada, que se llevó a cabo para respaldar la elaboración de las directrices de la OMS sobre la respuesta de salud pública a la farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento, muestra que las personas con un virus resistente al EFV o a la NVP tienen mayor probabilidad de no alcanzar a suprimir ni de mantener una carga viral inferior a 1000 copias/ml. Las personas con un virus resistente al EFV o a la NVP también tienen una probabilidad significativamente superior de fracaso virológico o muerte, abandono del tratamiento y aparición de nuevas mutaciones de FRVIH. Se observaron resultados desfavorables similares tanto en niños como en adultos.

En el informe de la OMS del 2017 sobre la farmacorresistencia del VIH se presentan también los resultados más recientes de los países que han informado datos nacionales sobre la supresión de la carga viral en las personas que continúan

recibiendo atención y tratamiento, y sobre la farmacorresistencia adquirida del VIH (FRA). De los cuatro países que realizaron las encuestas nacionales sobre la FRA, dos (Viet Nam y Zambia) alcanzaron la tercera de las metas "90-90-90": que un 90% de las personas tratadas con TAR tengan niveles de virus indetectables. Por un lado, esto demuestra que este "tercer 90" es alcanzable y, por otro, que los otros dos países (Camerún y Guatemala) presentaron niveles de supresión de la carga viral inferiores al objetivo de 90%, lo cual pone de relieve las brechas existentes en la calidad de la prestación de servicios de tratamiento de la infección por el VIH que se deben mejorar si se pretenden alcanzar los objetivos mundiales (figura 4).

Los niveles de resistencia a los INNTI en las personas en las que un esquema de TAR de primera línea está fallando oscilaron entre el 47,3% en Zambia y el 89,5% en Camerún. En algunos países, una proporción significativa (de hasta un 28%) de las

Figura 4. Farmacorresistencia del VIH en personas que reciben un TAR (encuestas nacionales de la farmacoresistencia adquirida del VIH, 2014–2016)

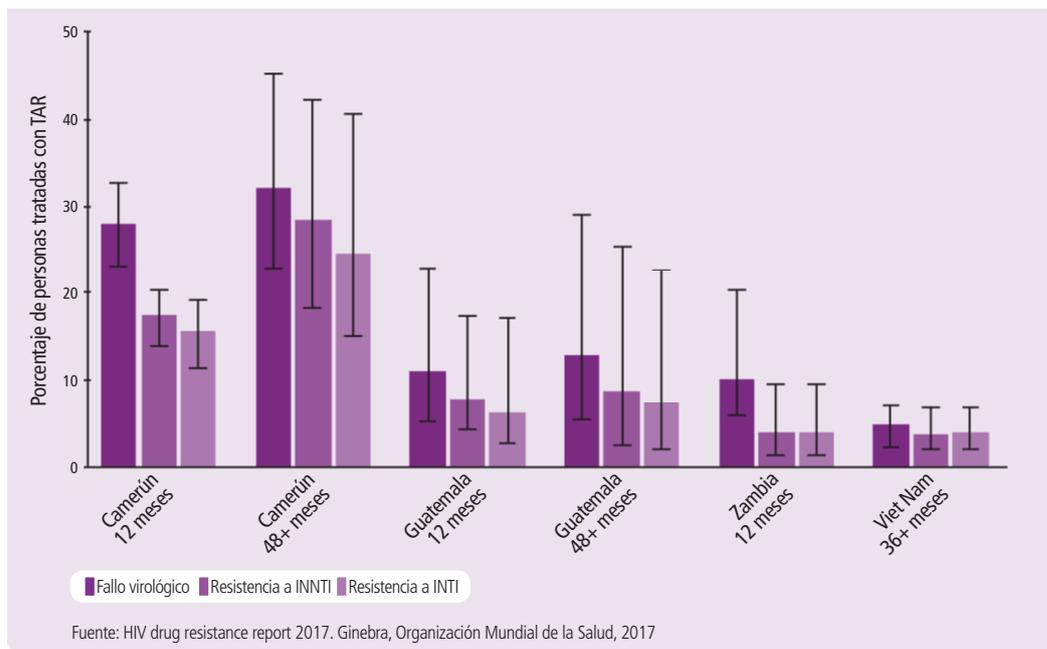
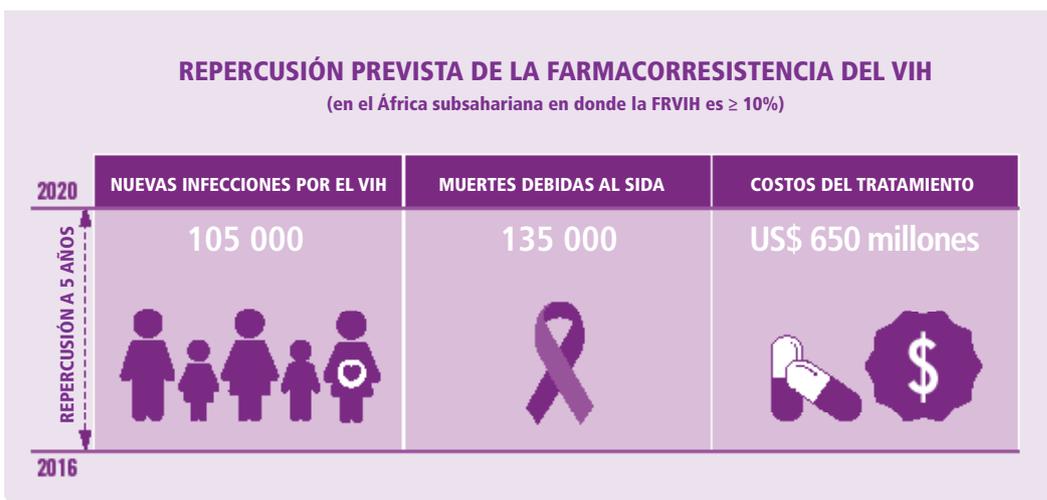


Figura 3. Farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento al EFV o a la NVP en personas que inician un TAR de primera línea, según la exposición previa a medicamentos ARV (encuestas nacionales de la farmacoresistencia del VIH previa al tratamiento, 2014–2016)

La resistencia se define mediante el algoritmo Stanford HIVdb (versión 8.3). Las secuencias en las que se predice una resistencia de nivel bajo, intermedio o alto se consideran resistentes.



personas que continuaban recibiendo atención y tratamiento presentaron resistencia al EFV o a la NVP. Estas personas deben iniciar rápidamente un esquema de TAR de segunda línea para alcanzar la supresión viral y evitar la transmisión de virus farmacoresistentes a otras personas. Sin embargo, la proporción de personas que reciben actualmente esquemas de tratamiento de segunda línea sigue estando por debajo del 5%, lo cual sugiere que la identificación y el cambio a un tratamiento de segunda línea de las personas en las que un esquema de TAR de primera línea está fallando no son adecuados.

La FRVIH tiene consecuencias tanto humanas como económicas. Los modelos matemáticos predicen que si los niveles de FRP a los INNTI superan el 10% en el África subsahariana, y si los medicamentos INNTI siguen usándose en el TAR de primera línea, entre los años 2016 y 2020 la FRP causará otras 105 000 nuevas infecciones por el

VIH, 135 000 muertes debidas al sida y costos de US\$ 650 millones en medicación ARV2 (figura 5).

LA SOLUCIÓN: lo que deberían hacer los países y la comunidad internacional

Es posible tomar medidas efectivas para prevenir y hacer frente a la amenaza de la FRVIH. La OMS brinda apoyo a los países para la prevención y el seguimiento de la FRVIH así como para responder a ella. En el *Plan de acción mundial sobre la farmacoresistencia del VIH, 2017–2021*, elaborado en colaboración con los asociados e interesados directos, se proporciona un marco quinquenal para la acción, centrado en cinco objetivos estratégicos (figura 6). Dicho marco describe las acciones clave para todos los asociados involucrados en la respuesta mundial a la FRVIH, y está vinculado a indicadores que permiten llevar a cabo un seguimiento de la ejecución del plan.

El Plan de acción mundial sobre la farmacoresistencia del VIH, 2017–2021 tiene los siguientes objetivos:

- evitar que la FRVIH socave el logro de los objetivos mundiales sobre la salud y el VIH; y
- proporcionar los medicamentos más efectivos, tanto para el tratamiento de todas las personas con infección por el VIH como para la prevención en todas las personas con riesgo de infección por el VIH, incluidos los grupos poblacionales clave, los adultos, las mujeres durante el embarazo y la lactancia, los niños y los adolescentes.

Figura 6. Plan de acción mundial sobre la farmacoresistencia del VIH: cinco objetivos estratégicos

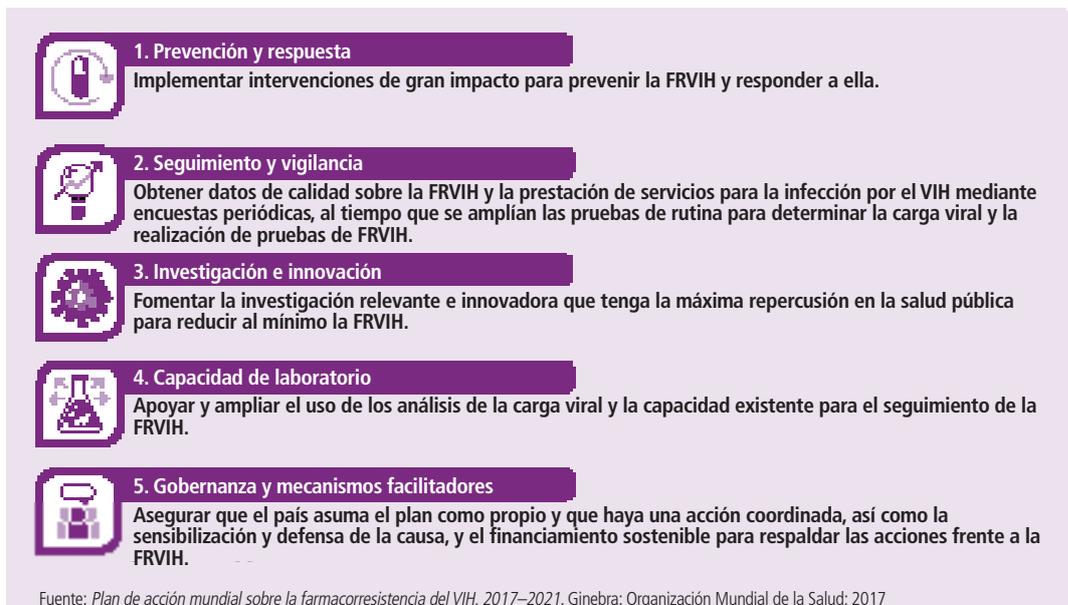
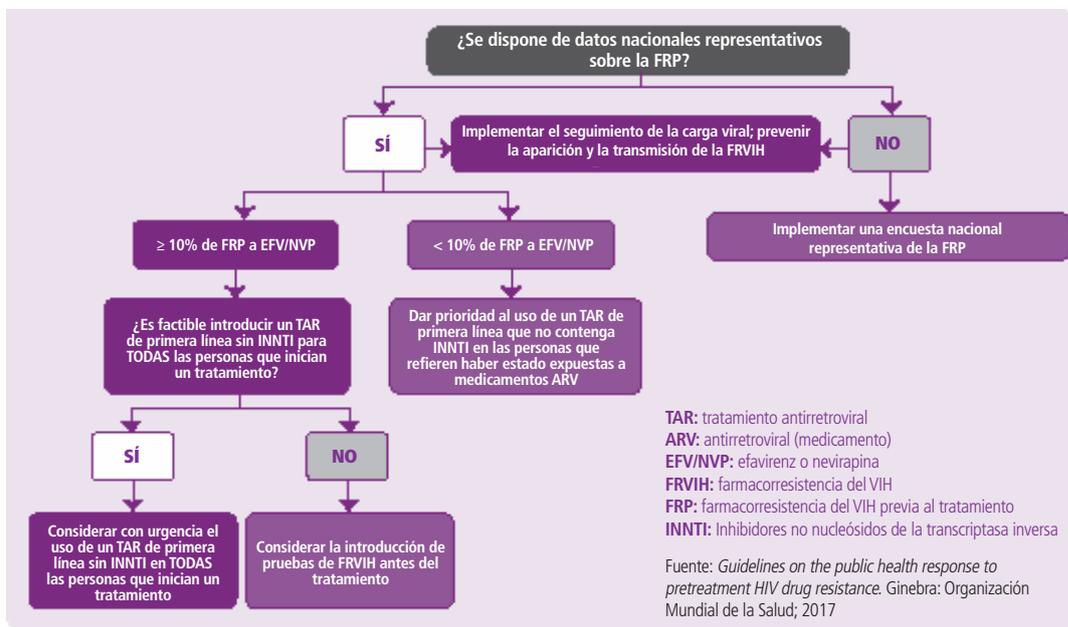


Figura 7. Respuesta recomendada por la OMS ante la farmacoresistencia del VIH previa al tratamiento 3



Las directrices de la OMS sobre la respuesta de salud pública a la farmacoresistencia del VIH previa al tratamiento son un recurso clave en la prevención y la respuesta efectivas ante los niveles cada vez mayores de FRVIH (objetivo estratégico 1). En las directrices se plantea la necesidad de que los países consideren la posibilidad de usar un esquema de tratamiento de primera línea alternativo que no incluya INNTI cuando los niveles nacionales de farmacoresistencia a los INNTI en las personas que inician un tratamiento antirretroviral alcancen el 10% (figura 7). La OMS recomienda el uso de dolutegravir (DTG), un inhibidor potente de la integrasa que tiene una barrera genética alta frente a la selección de la FRVIH, como opción alternativa en el TAR de primera línea. El DTG es cada vez más asequible y está cada vez más disponible en muchos países de ingresos bajos y medianos. Puede darse prioridad a su uso en los países con niveles de resistencia a los INNTI superiores al 10% antes

del tratamiento. La ejecución de estas directrices permitirá salvar y mejorar la vida de las personas con infección por el VIH y es posible que reduzca también los costos generales del TAR, lo que facilitará que haya más personas que reciban un tratamiento óptimo. Además, en ellas se recomienda a los países que, cuando sea viable, den prioridad a los esquemas de TAR que no contengan INNTI en las personas que inicien un TAR de primera línea y tengan un mayor riesgo de resistencia (es decir, personas que refieran haber estado expuestas a fármacos ARV y personas que reinician un TAR después de un periodo de interrupción, incluidas las mujeres a las que se han administrado ARV para la prevención de la transmisión materno-infantil).

El aumento de los niveles de resistencia a los INNTI podría amenazar con revertir los decenios de avances conseguidos con un gran esfuerzo en cuanto a la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH. Hay una urgente necesidad de ejecutar

conjuntamente el *Plan de acción mundial sobre la farmacoresistencia del VIH* y de brindar apoyo a un enfoque colaborativo para hacer el seguimiento, prevenir la FRVIH y responder a ella. La investigación centrada en este tema y el fortalecimiento de la capacidad de laboratorio son fundamentales para asegurar que se disponga de herramientas innovadoras y eficaces para potenciar al máximo su impacto. Mediante una acción colectiva bien coordinada, podemos acelerar el logro de las metas mundiales “90-90-90” para el 2020 y ayudar a asegurar que las futuras generaciones estén libres del sida.

REFERENCIAS

1. *Monitoreo global del sida 2017*. OMS/ONUSIDA. 2017
2. Basado en: 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. *J Infect Dis*. 2017; 215 (9):1362-1365
3. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017

