



**ESTUDIOS DE VIGILANCIA
CENTINELA DE LA RESISTENCIA
ADQUIRIDA POR EL VIH
CONTRA EL DOLUTEGRAVIR EN
PERSONAS TRATADAS CON ESTE
ANTIRRETROVÍRICO EN UN
ESQUEMA COMBINADO**



Organización
Mundial de la Salud

**ESTUDIOS DE VIGILANCIA
CENTINELA DE LA RESISTENCIA
ADQUIRIDA POR EL VIH
CONTRA EL DOLUTEGRAVIR EN
PERSONAS TRATADAS CON ESTE
ANTIRRETROVÍRICO EN UN
ESQUEMA COMBINADO**

Estudios de vigilancia centinela de la resistencia adquirida por el VIH contra el dolutegravir en personas tratadas con este antirretrovírico en un esquema combinado [Sentinel surveys of acquired HIV resistance to dolutegravir among people receiving dolutegravir-containing antiretroviral therapy]

ISBN 978-92-4-006889-6 (versión electrónica)

ISBN 978-92-4-006890-2 (versión impresa)

© Organización Mundial de la Salud 2023

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la OMS refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OMS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si la obra se traduce, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: «La presente traducción no es obra de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante».

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con el Reglamento de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (<https://www.wipo.int/amc/es/mediation/rules>).

Forma de cita propuesta. Estudios de vigilancia centinela de la resistencia adquirida por el VIH contra el dolutegravir en personas tratadas con este antirretrovírico en un esquema combinado [Sentinel surveys of acquired HIV resistance to dolutegravir among people receiving dolutegravir-containing antiretroviral therapy]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023. Licencia: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/).

Catalogación (CIP). Puede consultarse en <http://apps.who.int/iris>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OMS, véase <https://www.who.int/publications/book-orders>. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase <https://www.who.int/es/copyright>.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OMS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OMS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OMS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

El plan ACW

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	v	3.3	EXTRACCIÓN DE LOS DATOS	7
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	vi	3.4	USO DE LA BASE DE DATOS DE FARMACORRESISTENCIA DEL VIH DE LA OMS	7
DEFINICIONES	vii	3.5	RESUMEN DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL ESTUDIO: GUÍA PRÁCTICA	7
RESUMEN EJECUTIVO	viii	4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	9	
1. INTRODUCCIÓN	1	ANEXO 1. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	10	
2. MÉTODOS DEL ESTUDIO	2	A1.1	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL NECESARIO	10
2.1	INTRODUCCIÓN	2		
2.2	CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO	3		
2.3	CENTROS CENTINELAS	3		
2.4	Criterios de idoneidad de las muestras sobrantes	3		
2.4.1	Criterios de inclusión	3		
2.4.2	Criterios de exclusión	3		
2.5	Tamaño muestral del estudio	4		
2.5.1	Parámetros para el cálculo del tamaño muestral	4		
2.5.2	Sobredimensionamiento del tamaño muestral para compensar los fallos en la genotipificación	4		
2.5.3	Asignación de las muestras entre varios centros centinelas	4		
2.6	MÉTODOS DE MUESTREO	5		
2.7	ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA CONTRA EL DOLUTEGRAVIR POR EL VIH EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	5		
2.8	MÉTODOS DE LABORATORIO	5		
2.9	TAMAÑO MUESTRAL REAL	5		
2.10	ANÁLISIS DE DATOS	5		
3. ASPECTOS PRÁCTICOS PARA LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO	6	ANEXO 2. CÓDIGOS DE STATA	12	
3.1	LISTA DE VARIABLES A RECOLECTAR	6		
3.1.1	Datos requeridos de las muestras biológicas	6		
3.1.2	Datos opcionales de los participantes	6		
3.1.3	Datos requeridos del laboratorio centinela	6		
3.2	REPETICIÓN DEL ESTUDIO	7		
		A2.1	IMPORTACIÓN A STATA DE LOS DATOS DE LOS PARTICIPANTES Y LOS LABORATORIOS	12
		A2.2	IMPORTACIÓN A STATA DE LOS DATOS DE FARMACORRESISTENCIA DEL VIH	13
		A2.3	PREPARACIÓN DE LOS DATOS DE LOS LABORATORIOS A CARGO DE LA CARGA VIRAL	13
		A2.4	PREPARACIÓN DE LOS DATOS REFERENTES AL ESQUEMA DE TAR DE LOS PARTICIPANTES	14
		A2.5	PREPARACIÓN DE LOS DATOS DE LOS PARTICIPANTES REFERENTES A OTRAS VARIABLES	14
		A2.6	COMBINACIÓN DE TODOS LOS CONJUNTOS DE DATOS	15
		A2.7	CREACIÓN DE LAS POBLACIONES FINITAS Y DE OTRAS VARIABLES EXIGIDAS POR EL DISEÑO DEL ESTUDIO	15
		A2.8	ANÁLISIS PARA OBTENER ESTIMACIONES COMBINADAS DEL CRITERIO DE VALORACIÓN DE VARIOS LABORATORIOS O CENTROS CENTINELAS	15
		A2.9	ANÁLISIS PARA OBTENER ESTIMACIONES DEL CRITERIO DE VALORACIÓN DE UN SOLO LABORATORIO O CENTRO CENTINELA	15
		A2.10	ANÁLISIS SECUNDARIOS	16
		ANNEXE 3. ASPECTOS PRESUPUESTARIOS	17	

AGRADECIMIENTOS

Michael R. Jordan (Departamento de los Programas Mundiales de VIH, Hepatitis víricas e Infecciones de Transmisión Sexual de la OMS y Universidad Tufts) concibió y coordinó la elaboración de esta publicación bajo la dirección de Marco Vitoria (Programas Mundiales de VIH, Hepatitis víricas e Infecciones de Transmisión Sexual de la OMS). Bethany Hedt-Gauthier (Universidad de Harvard) y Stephanie Wu (Universidad de Harvard) diseñaron los métodos estadísticos. Nathan Ford, Amalia Girón, Seth Inzaule y Neil Parkin (Programas Mundiales sobre VIH, Hepatitis e Infecciones de Transmisión Sexual de la OMS), Nomthandazo Lukhele (Oficina de la OMS en Eswatini), Irene Mukui (Drugs for Neglected Diseases Initiative, Kenya) y Omar Sued (Organización Panamericana de Salud) hicieron aportaciones técnicas y prestaron orientación. El Grupo de Trabajo Técnico sobre Vigilancia y Seguimiento de la Red Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia del VIH (HIVResNet) de la OMS (Santiago Ávila, Mohammad Chakroun, Natalie Dean, David Dunn, Mathieu Maheu-Giroux, Andrew Phillips, Steve Reynolds y Mark Siedner) contribuyeron con aportaciones técnicas. La OMS agradece a Ava Avalos (Careena Centre for Health, Botswana), Ethyl Rambiki (Ministerio de Salud de Malawi) y Joep van Oosterhout (Partners in Health Malawi) sus aportes críticos sobre aspectos relacionados con la implantación, así como a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (Juliana Da Silva, Sherry Pals y Elliot Raizes) las aportaciones técnicas y la revisión externa.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DTG dolutegravir

TAR tratamiento antirretrovírico

DEFINICIONES

Adulto: en general, persona mayor de 18 años, si bien la definición puede variar en algunos países.

Niño o adolescente: en general, persona menor de 18 años, si bien la definición puede variar en algunos países.

Cobertura de los análisis de la carga viral: proporción de personas en tratamiento con antirretrovíricos a las que se realiza al menos una prueba anual para determinar la carga viral con resultados clasificables. Las estimaciones de esta cobertura derivan normalmente de los datos programáticos.

Carga viral detectable: a efectos del presente estudio epidemiológico, concentración de ARN del VIH que supera el límite inferior de detección de la prueba con que se analiza a las personas tratadas con un esquema con dolutegravir en el país.

Persistencia confirmada de la carga viral detectable (viremia): a efectos del presente estudio epidemiológico, la persistencia confirmada de la carga viral detectable o viremia en las personas que están recibiendo un esquema con dolutegravir se define como la detección de una cantidad de ARN del VIH >1000 copias/ml en una segunda prueba confirmatoria posterior a la primera que indica que el virus sigue siendo detectable tras un periodo de asesoramiento para mejorar el cumplimiento del tratamiento u otro apoyo recomendado en este sentido, según la definición dada por el programa nacional de tratamiento antirretrovírico del país donde tenga lugar el estudio epidemiológico.

RESUMEN EJECUTIVO

A medida que el tratamiento antirretrovírico con dolutegravir se extiende a más personas que viven con el VIH en el mundo, adquiere más importancia estimar la frecuencia con que surge la farmacorresistencia adquirida a este antirretrovírico en las poblaciones tratadas con esquemas que lo contienen. Si bien no se ha detectado resistencia al dolutegravir en los ensayos clínicos con poblaciones no tratadas antes con antirretrovíricos en las que se ha detectado una viremia persistente pese al tratamiento, los datos indican que puede surgir en quienes toman esquemas con dolutegravir. La OMS recomienda a los países que estén ampliando el tratamiento con dolutegravir que acompañen su despliegue con la vigilancia sistemática de la farmacorresistencia.

El criterio principal de valoración del presente estudio epidemiológico es la prevalencia de la resistencia al dolutegravir en personas que lo reciben como parte del tratamiento antirretrovírico y que, pese a ello, presentan viremia persistente. El estudio tiene un diseño consistente en una sola etapa y corre a cargo de laboratorios seleccionados donde se analiza de ordinario la carga viral, que actúan como centros centinelas. En cada laboratorio centinela se muestrearán las muestras sobrantes de los análisis de la carga viral que se consideren aptas. Los países podrán elegir uno o varios laboratorios como centros del estudio. Si eligen más de uno, las muestras sobrantes aptas se muestrearán en todos ellos hasta que se obtenga el tamaño muestral necesario en cada laboratorio.

Las muestras biológicas sobrantes serán aptas para el muestreo si:

- proceden de un individuo que recibe un esquema de tratamiento antirretrovírico que contiene dolutegravir;
- proceden de un individuo con carga viral detectable con anterioridad que ha recibido durante tres meses asesoramiento para mejorar el cumplimiento del tratamiento (el presente reanálisis de carga viral es confirmatorio), y

- el resultado del análisis de la carga viral de la muestra sobrante arroja un valor alto (ARN del VIH >1000 copias/ml) que confirma al individuo como un caso de viremia persistente.

El muestreo consecutivo de las muestras biológicas aptas proseguirá hasta que se alcance el tamaño deseado de 139 muestras o hasta que finalice el plazo de tres meses recomendado para el estudio, lo que suceda primero. De las muestras sobrantes que sean aptas se determinará el genotipo del virus. En cuanto a la evaluación de la resistencia del VIH a los antirretrovíricos, se considerarán farmacorresistentes todas aquellas secuencias que, según la base de datos de farmacorresistencia del VIH de Stanford, presenten una resistencia baja, intermedia o alta.

Con el método adoptado se pretende que el estudio sea aplicable de forma sencilla y frecuente (por ejemplo, con periodicidad anual) con objeto de formarse una idea de la prevalencia y las tendencias interanuales de la resistencia al dolutegravir. Este método de vigilancia centinela complementa los métodos recomendados por la OMS para estimar los niveles de farmacorresistencia adquirida por el VIH representativos a escala nacional. Dada la rápida evolución del conocimiento científico en cuanto a los indicadores de la resistencia al dolutegravir en el VIH, los cálculos de la prevalencia de la resistencia que se obtengan con este método de vigilancia no se vincularán por el momento a recomendaciones específicas para los programas de TAR o actuaciones de salud pública. Cada estudio concluirá con la difusión de los resultados y con conversaciones en el seno de los programas nacionales de TAR así como entre estos programas y la OMS, donde se debatirán las implicaciones programáticas y de salud pública que podrían tener los resultados epidemiológicos en el contexto de los conocimientos científicos más actualizados.

1. INTRODUCCIÓN

A medida que el tratamiento con dolutegravir se extiende a más personas que viven con el VIH en el mundo adquiere más importancia estimar la frecuencia con que surge la resistencia adquirida a este antirretrovírico en las poblaciones tratadas con esquemas que lo contienen, desde la perspectiva de la salud pública y de los programas de TAR. El propósito general de este método de vigilancia centinela es obtener estimaciones precisas de la prevalencia de la resistencia al dolutegravir en los colectivos de pacientes adultos y pediátricos que presentan viremia persistente mientras reciben un TAR que contiene este antirretrovírico.

El dolutegravir es un antirretrovírico de gran eficacia y buena tolerancia que la OMS recomienda en primera y segunda línea de tratamiento (1). Una de sus mayores ventajas reside en la alta barrera genética que impone a la selección de la farmacoresistencia (2). No se ha detectado resistencia a él en los participantes en ensayos clínicos que no habían recibido antes ningún antirretrovírico (3,4) y, hasta la fecha, son muy pocos los no tratados con anterioridad en los que el tratamiento de primera línea con el TAR con dolutegravir ha fracasado (5). Con todo, la aparición de resistencia es posible, sobre todo en las personas que han recibido inhibidores de la integrasa de primera generación, cuya barrera genética a la selección de farmacoresistencia es comparativamente menor, o bien han recibido el dolutegravir como monoterapia (6). El riesgo de infectarse por virus resistentes al dolutegravir puede aumentar con la infección por un subtipo de VIH distinto al B, con la concurrencia de una viremia elevada y un bajo recuento de linfocitos T CD4+ en el momento de iniciar el tratamiento, por el incumplimiento de este y, por último, por las interacciones farmacológicas o los problemas de absorción del dolutegravir, que rebajan sus concentraciones (5).

A tenor de la información disponible, se prevé que la prevalencia de la resistencia adquirida al dolutegravir en las poblaciones de países de rentas medias y bajas tratadas con

TAR que lo incorporan sea baja, vistos los datos actuales derivados de los ensayos clínicos (3,4); no obstante, datos recientes de los programas de TAR en el África subsahariana demuestran la aparición de resistencia en colectivos de pacientes que han sufrido fracaso terapéutico con esquemas con dolutegravir (7), situación esta que pone de relieve la necesidad de mantener una vigilancia epidemiológica sistemática de la resistencia a escala poblacional en quienes reciben esquemas combinados con este antirretrovírico.

El presente estudio tiene como objetivo general vigilar la eventual aparición y la evolución en el tiempo de las cepas de VIH resistentes al dolutegravir, puesto que este antirretrovírico se está convirtiendo en el tratamiento de elección para muchas personas en el mundo que viven con el VIH. Los datos científicos acerca de lo que podría considerarse una presencia preocupante (o elevada) de VIH resistentes al dolutegravir en la población no están consolidados, de modo que sería mera especulación decidir cuándo los signos de resistencia en estos virus detectados con este u otros métodos epidemiológicos deberían motivar cambios en las directrices en favor de otros esquemas terapéuticos. Por ello, la OMS actualmente no sugiere umbrales de resistencia al dolutegravir por encima de los cuales aconseje actuaciones específicas a escala nacional. Los estudios nacionales deben concluir con conversaciones en el seno de los programas de TAR, y entre estos y la OMS, donde se definan las implicaciones programáticas y de salud pública que podrían tener los resultados epidemiológicos en el contexto de los conocimientos científicos más actualizados. Por último, los resultados del estudio aportados por varios países serán valiosos para que la OMS y sus asociados valoren la posibilidad de recomendar cambios en la estrategia farmacológica a escala mundial en las personas en las que el TAR basado en el dolutegravir haya fracasado.

2. MÉTODOS DEL ESTUDIO

2.1 Introducción

El estudio ha sido diseñado para estimar con precisión la prevalencia de la resistencia al dolutegravir (amplitud máxima del intervalo de confianza $\pm 10\%$) en personas que viven con el VIH y presentan viremia persistente pese a estar recibiendo esquemas que contienen dicho antirretrovírico. El método aquí descrito permite estimar los niveles de resistencia tanto en pacientes adultos como pediátricos y, dado que los cálculos de la prevalencia de la resistencia pueden diferir entre ambos colectivos etarios, sería recomendable efectuar los estudios en paralelo con dos muestras independientes, una de adultos y otra de niños y adolescentes.

El diseño del estudio tiene una sola etapa y participan los laboratorios a cargo de los análisis de carga viral que sean seleccionados como centros centinelas. Cada país podrá escoger uno o varios laboratorios que actuarán como tales centros (ver el subapartado 2.3). Las muestras sobrantes de los análisis de la carga viral que sean aptas (ver el subapartado 2.4) se muestrearán de modo independiente en cada laboratorio hasta obtener el tamaño muestral deseado en ese centro. Por consiguiente, cada laboratorio dispondrá de su propia estimación de la prevalencia de la resistencia al dolutegravir en los adultos y en los niños y adolescentes que muestren viremia persistente confirmada. Las muestras sobrantes de las pruebas de carga viral se someterán a un muestreo consecutivo.

El muestreo consecutivo proseguirá hasta que se alcance el tamaño muestral deseado de 139 o hasta que concluya el plazo de tres meses fijado para la admisión de muestras, lo que suceda primero (véase el subapartado 2.6). Dado que el principal interés del estudio reside en la resistencia al dolutegravir y a los antirretrovíricos administrados conjuntamente, en general serán prioritarios la genotipificación y el análisis de las regiones de la integrasa y de la transcriptasa inversa del VIH-1 (véase el subapartado 2.8).

Este estudio epidemiológico difiere de los métodos que la OMS emplea habitualmente para vigilar la farmacoresistencia del VIH. El nuevo método, que se centra específicamente en el dolutegravir, destaca por la sencillez de su diseño y del cálculo del tamaño muestral, con estrategias simples para la elección y el muestreo de las muestras biológicas aptas y un análisis igualmente sencillo. Con este método centinela se pretende que el estudio sea aplicable de forma sencilla y frecuente (por ejemplo, con periodicidad anual) con objeto de formarse una idea de la prevalencia y las tendencias interanuales de la resistencia al dolutegravir en los grupos poblacionales que viven con el VIH y reciben este antirretrovírico, un fenómeno que constituye un problema incipiente de alcance mundial del que apenas existe información para orientar a los países y a las partes interesadas en todo el mundo. Este estudio ha de servir como complemento de los métodos con que habitualmente se estiman los niveles representativos de farmacoresistencia adquirida del VIH a escala nacional (8,9).

La implantación del método consta de los siguientes puntos importantes:

- De acuerdo con las guías de la OMS, los países deben realizar de forma sistemática un análisis de la carga viral para confirmar la viremia persistente a todas las personas que habiendo presentado una primera prueba de carga viral detectable mientras estaban recibiendo el TAR con dolutegravir hayan pasado por un periodo de asesoramiento para mejorar el cumplimiento de este tratamiento (1,10). Si en el país no se realizan pruebas sistemáticas para confirmar la persistencia de la viremia, tendrá que consultar a la OMS las opciones preferentes para estimar la prevalencia de la resistencia al dolutegravir en las poblaciones tratadas con esquemas basados en este antirretrovírico.
- A diferencia de los estudios de farmacoresistencia adquirida del VIH representativos a escala nacional que recomienda la OMS, este método centinela se puede aplicar sin tener en cuenta la cobertura de las pruebas confirmatorias de carga viral en el país; no obstante, con el fin de obtener cierta perspectiva de la generabilidad de los resultados, junto con los datos de la farmacoresistencia se tendrán que comunicar los niveles de cobertura de las pruebas confirmatorias, tanto a escala nacional como en los laboratorios elegidos como centinelas. Además, si bien en este documento conceptual no se fija de antemano un umbral para la prueba confirmatoria de la carga viral en ningún laboratorio por debajo del cual no se deba aplicar este método de estudio, el programa nacional de TAR y el grupo nacional de trabajo encargado de la puesta en marcha del estudio deben tener suficiente confianza en la información disponible para aceptar el resultado del estudio y sus implicaciones en el programa de TAR y en las decisiones de salud pública.
- Los formularios de petición de las pruebas de carga viral o los sistemas automatizados de gestión de datos de los laboratorios deben permitir la identificación de las muestras sobrantes que sean aptas (véase el subapartado 2.4).
- A fin de asegurar que los resultados estén listos a tiempo, el periodo de obtención de muestras no debería superar los tres meses de duración; el muestreo se dará por acabado antes de ese plazo si se alcanza el objetivo de 139 muestras aptas.
- La información desidentificada de los individuos que se necesita en el estudio es mínima (subapartado 3.1). Se recomienda encarecidamente que esta información se obtenga de los formularios de las peticiones de las pruebas de carga viral en el momento de recolectar las muestras biológicas, aunque si las condiciones lo permiten, sería aceptable obtenerlas mediante consulta electrónica en el sistema informático de gestión de datos del laboratorio.
- En el análisis no se procesará ninguna información que permita conocer la identidad de los pacientes. No obstante, los laboratorios centinelas encargados de los análisis de carga viral tendrán que mantener un vínculo

entre el número de identificación único del estudio, asignado por ellos mismos, con el número de TAR de cada participante (consultable en el formulario de petición del análisis de carga viral o a través del sistema informático del laboratorio), con objeto de facilitar la supervisión de la calidad de los datos y de devolver los resultados de la genotipificación de la farmacorresistencia.

- Se podrán recoger otros datos demográficos mínimos, pero únicamente con fines descriptivos.

2.2 Criterios de valoración del estudio

El criterio principal de valoración del estudio es la prevalencia anual de la resistencia al dolutegravir prevista en adultos y en niños y adolescentes que presentan viremia persistente confirmada mientras reciben un esquema combinado con dolutegravir. El criterio secundario de valoración consiste en la prevalencia de la resistencia prevista a otros antirretrovíricos administrados junto con el dolutegravir.

2.3 Centros centinelas

Los centros centinelas serán laboratorios donde se realizan las pruebas de carga viral. Los países podrán decidir si en el estudio participan uno o varios de esos laboratorios. A la hora de elegir los centros centinelas, cada país tendrá que evaluar si cuentan con la infraestructura laboratorial y los procedimientos normalizados de trabajo necesarios para la recolección, manipulación, transporte y conservación de las muestras (11). Para actuar como centro centinela, el laboratorio tendrá que disponer de instalaciones adecuadas para conservar a -20 °C o -80 °C las muestras de los análisis de la carga viral. Si el país tiene una capacidad de análisis limitada para confirmar la persistencia de la viremia, tendrán prioridad como centros centinelas aquellos laboratorios donde se hagan más pruebas confirmatorias.

Los países tendrán que evaluar la capacidad de cada laboratorio para poner en práctica los criterios de inclusión de las muestras sobrantes que se especifican en el subapartado 2.4.1, así como su disponibilidad o su capacidad para generar las variables necesarias que se

definen en el subapartado 3.1.1. Si bien este documento de concepto no fija de antemano un umbral para la prueba confirmatoria de la carga viral en ningún laboratorio por debajo del cual no se deba aplicar este método de estudio, el programa nacional de TAR y el grupo nacional de trabajo encargado de la puesta en marcha del estudio deben tener la confianza suficiente en la información disponible para aceptar el resultado del estudio y sus implicaciones en el programa de TAR y en las decisiones de salud pública.

2.4 Criterios de idoneidad de las muestras sobrantes

Las muestras sobrantes de los análisis de carga viral deben cumplir todos los criterios de inclusión y no cumplir ninguno de los criterios de exclusión para ser aptas para el estudio. La Figura 1 ofrece un esquema del proceso de selección de las muestras biológicas aptas.

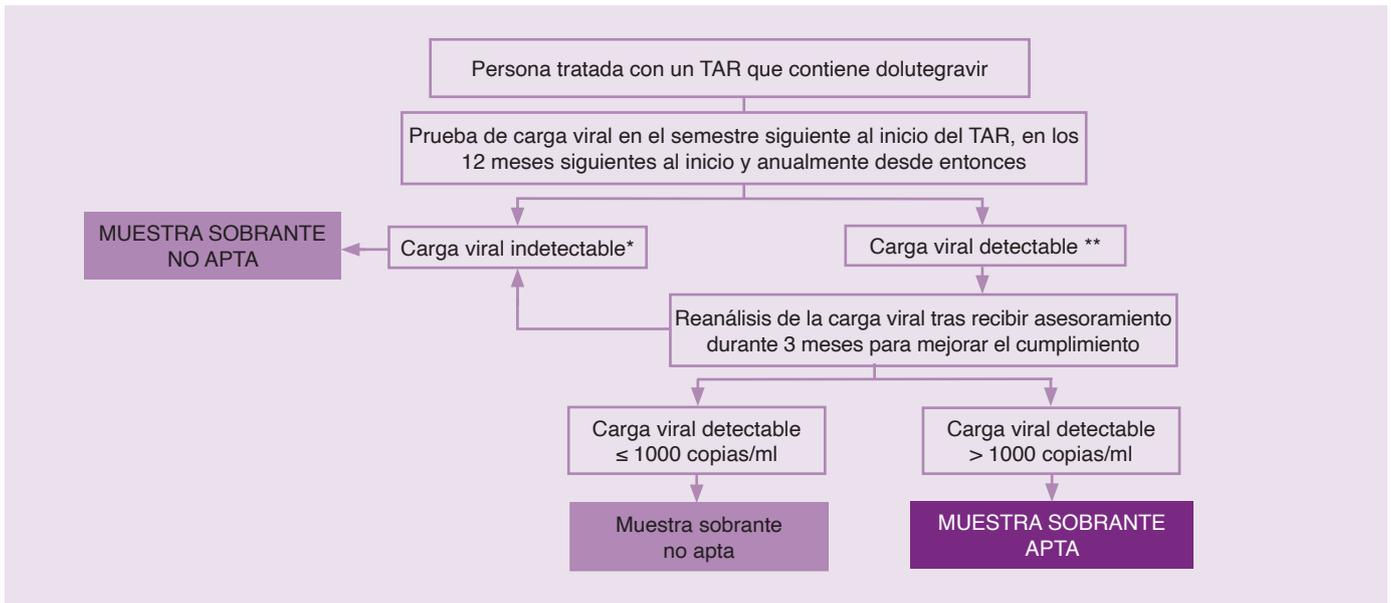
2.4.1 Criterios de inclusión

- La muestra sobrante procede de un individuo que recibe un esquema de tratamiento antirretrovírico que contiene dolutegravir.
- La muestra sobrante procede de un individuo que al presentar carga viral detectable ha recibido durante tres meses asesoramiento para mejorar el cumplimiento del tratamiento (es decir, el presente es un reanálisis de carga viral confirmatorio).
- El resultado del análisis de la carga viral de la muestra sobrante arroja un valor elevado (ARN del VIH > 1000 copias/ml), que confirma al individuo como un caso de viremia persistente.

2.4.2 Criterios de exclusión

- La muestra sobrante del análisis de la carga viral arroja un resultado inconcluyente en la prueba.
- La muestra sobrante pertenece a una «primera» prueba de carga viral que no se hizo para confirmar la persistencia de la viremia.

Figura 1. Organigrama de la selección de las muestras para los estudios centinelas de la resistencia adquirida contra el dolutegravir por el VIH en personas que reciben TAR que contienen este antirretrovírico.



2.5 Tamaño muestral del estudio

2.5.1 Parámetros para el cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral que se ha determinado como necesario (sin tener en cuenta los fallos de genotipificación) responde al objetivo de obtener el intervalo de confianza del 95% con una amplitud limitada al $\pm 10\%$. Puesto que la prevalencia de la resistencia al dolutegravir se desconoce, la prevalencia prevista queda fijada en el 50%, el punto de variabilidad máxima, que corresponde al tamaño muestral más grande. Estos supuestos dan como resultado un tamaño muestral recomendado de 97 (anexo 1).

En casi todos los casos, el tamaño de 97 muestras sobrantes bastará para limitar al $\pm 10\%$ el intervalo de confianza del 95% y, en la mayoría de ellos, las amplitudes del intervalo de confianza serán aún más estrechas.

- El punto de variabilidad máxima, cuando la prevalencia sea igual al 50%, se observará en raras ocasiones. Toda prevalencia distinta del 50% comportará unos intervalos de confianza más precisos. Así, por ejemplo, si la prevalencia es del 10%, la amplitud del intervalo de confianza rondará el $\pm 6\%$.
- En el análisis se aplicará la corrección por población finita (anexo 1), que limitará la amplitud del intervalo de confianza a menos del $\pm 10\%$. No obstante, con objeto de simplificar los cálculos del tamaño muestral y los datos específicos del laboratorio centinela que se necesitan para calcularlo, en el diseño no se aplica dicha corrección.

Si los laboratorios centinelas a cargo de las pruebas de carga viral no pueden alcanzar el tamaño muestral deseado, se incluirán todas las muestras biológicas que sean aptas. El plazo

fijado para el estudio es de tres meses, por lo que se estima que la cantidad de muestras sobrantes aptas que estará disponible será de un cuarto de la población total apta en un periodo de 12 meses o un año. Esta población anual apta es necesaria para determinar la población finita en el análisis (véase el anexo 1, apartado A1.5). Si la prevalencia de la resistencia al dolutegravir fuese del 50% y se incorporase la corrección por población finita, el intervalo de confianza del análisis quedaría limitado al $\pm 10\%$ si se muestrearan como mínimo 74 muestras aptas. Con una prevalencia más plausible, del 10%, el intervalo de confianza del análisis quedaría limitado al $\pm 10\%$ si en el estudio se muestrearan como mínimo 27 muestras aptas.

2.5.2 Sobredimensionamiento del tamaño muestral para compensar los fallos en la genotipificación

Como es seguro que no se podrán genotipar con éxito todas las muestras sobrantes, el tamaño muestral necesario se ha de aumentar para compensar los fallos en la genotipificación. La OMS aconseja aplicar a este cálculo una tasa de fallo prevista del 30%. Este porcentaje del 30% se recomienda para las muestras de plasma y las gotas de sangre seca. Ello da como resultado un tamaño muestral recomendado de 139 muestras por laboratorio centinela.

2.5.3 Asignación de las muestras entre varios centros centinelas

Cada país debe designar como centro centinela al menos a un laboratorio donde se analicen cargas virales, aunque podrán participar varios laboratorios. En este supuesto, cada laboratorio actuará como centro centinela de sí mismo, con un tamaño muestral recomendado de 139. Por consiguiente, no hay variables de estratificación, de modo que el tamaño recomendado de 139 muestras no se reparte entre los diversos laboratorios.

*Carga viral indetectable: la concentración de VIH se sitúa por debajo del límite inferior de detección de la prueba de carga viral usada en el país. En la mayoría de países el límite inferior de detección es de 50 copias/ml.

**Carga viral detectable: la concentración de VIH se sitúa por encima del límite inferior de detección de la prueba de carga viral usada en el país. En la mayoría de países el límite inferior de detección es de 50 copias/ml.

2.6 Métodos de muestreo

Las muestras biológicas aptas en posesión de cada laboratorio centinela se someterán a un muestreo consecutivo hasta que se alcance el tamaño muestral deseado de 139. En los laboratorios centinelas se anotarán las fechas de inicio y de final del muestreo y se tomará esta última para estimar el tamaño total de la población apta durante el plazo de tres meses fijado para el estudio, dato este necesario para aplicar la corrección por población finita (anexo 1). Así, por ejemplo, si todas las muestras aptas se recolectan en los primeros 20 días (del total de 90), el tamaño total estimado de la población apta durante el plazo del estudio será 626 (139 multiplicado por 90/20), en tanto que el tamaño total estimado de la población apta durante el año será de 2504 (626 multiplicado por 4).

Con el fin de garantizar en lo posible la viabilidad del estudio, la OMS no recomienda alargarlo más de un trimestre. Si al término de los tres meses el laboratorio centinela no ha alcanzado el tamaño muestral deseado de 139, en la pruebas de farmacorresistencia se incluirán todas las muestras aptas que se hayan obtenido en ese plazo.

2.7 Estudio epidemiológico de la resistencia adquirida contra el dolutegravir por el VIH en niños y adolescentes

Los estudios de la resistencia adquirida al dolutegravir del VIH en niños y adolescentes deben efectuarse de forma independiente del estudio en la población adulta, pero siguiendo el mismo diseño y los mismos métodos de identificación, muestreo y análisis de las muestras. Los estudios en pacientes adultos y en pediátricos contarán, pues, con dos conjuntos distintos de muestras sobrantes, pero ambos deben efectuarse de forma simultánea.

2.8 Métodos de laboratorio

La calidad y la cantidad de las muestras destinadas a analizar la carga viral que los centros de salud envíen a los laboratorios elegidos deben ser suficientes para que pueda analizarse tanto la viremia como la farmacorresistencia en aquellas muestras sobrantes que resulten aptas.

En el estudio se admiten las muestras de plasma sanguíneo y las gotas de sangre seca, pues estas últimas se consideran muestras fiables para el análisis de la farmacorresistencia del VIH (12). Los dos tipos se deben recolectar y manipular siguiendo las instrucciones de la red laboratorial HIVResNet para el análisis de la farmacorresistencia del VIH de la OMS, 2020 (11).

Las muestras sobrantes que procedan de personas en que se confirme la viremia persistente (carga viral > 1000 copias/ml en la segunda prueba o prueba confirmatoria) se genotipificarán. El genotipado de la farmacorresistencia debe incluir la secuenciación de las regiones correspondientes a la integrasa, la transcriptasa inversa y la proteasa en el gen pol del VIH-1. La OMS aconseja que el análisis de la farmacorresistencia corra a cargo de laboratorios

designados por la propia organización. Estos laboratorios pertenecen a la Red Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia del VIH de la OMS, superan estrictos procesos de garantía de calidad y participan cada año en una serie de pruebas analíticas destinadas a demostrar su competencia (11). Ello garantiza resultados de gran calidad de cara a las labores de vigilancia en salud pública y la toma de decisiones programáticas. Si un país no dispone de ningún laboratorio designado por la OMS que pueda analizar la farmacorresistencia del VIH, se aconseja enviar las muestras a un laboratorio especializado o regional de esa condición. La OMS ofrece en su página web dedicada a la farmacorresistencia del VIH una lista con los laboratorios designados (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/laboratory-network>). A los países que planeen realizar estudios epidemiológicos de la farmacorresistencia del VIH se les recomienda encarecidamente que durante la fase de planificación colaboren con un laboratorio designado por la OMS, pues eso garantizará que la recogida, procesamiento, manipulación, conservación y envío de las muestras sean óptimas y redundará en resultados de calidad en las pruebas de farmacorresistencia.

2.9 Tamaño muestral real

Como no será posible obtener el genotipo de todas las muestras seleccionadas, el tamaño muestral real será la cantidad de muestras analizadas con éxito que arrojen resultados de farmacorresistencia válidos para el análisis. Todas esas muestras se incorporarán al análisis.

Lo ideal es que el tamaño muestral real sea al menos tan grande, si no mayor, que el tamaño muestral teórico que es necesario para cumplir las limitaciones ($n = 97$). Si el tamaño real fuese más pequeño que el teórico a causa de una tasa de fracaso del genotipado superior al 30%, los intervalos de confianza podrían ser más amplios de lo que especifica el diseño. Una puntualización importante es que el análisis indicado a continuación será correcto desde el punto de vista estadístico, tanto si el tamaño muestral real es mayor o menor que el deseado.

2.10 Análisis de datos

A la hora de interpretar la farmacorresistencia, se considerarán farmacorresistentes todas aquellas secuencias que, según la base de datos de farmacorresistencia del VIH de Stanford (13), confieran previsiblemente una resistencia baja, intermedia o alta contra un antirretrovírico dado. Se notificarán las frecuencias de las mutaciones de resistencia que contribuyan a la clasificación predicha de resistencia a antirretrovíricos, definidas por el algoritmo de la citada base de datos de Stanford.

En el análisis estadístico del criterio principal de valoración se tiene en cuenta que las muestras se extraen de poblaciones finitas. En el anexo 2 figuran las fórmulas completas y los códigos de Stata que automatizan tales análisis, con el cálculo de las estimaciones de la prevalencia y de sus intervalos de confianza al 95%. Los códigos de Stata del anexo 2 también permiten el análisis de subgrupos y combinar las estimaciones de varios laboratorios centinelas del mismo país.

1. Para asegurar resultados fiables y reproducibles con los diversos tipos de pruebas de farmacorresistencia y de muestras biológicas, solo se enviarán a amplificación y secuenciación las muestras cuya carga viral sea > 1000 copias/ml.

3. ASPECTOS PRÁCTICOS PARA LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO

3.1 Lista de variables a recolectar

En este apartado se enumeran los datos que es preciso recopilar para asegurar un análisis epidemiológico correcto.

3.1.1 Datos requeridos de las muestras biológicas

- Número de TAR del participante (ID clínica)¹
- D del participante específica del estudio (ver en el cuadro 1 las convenciones para la identificación)
- Esquema TAR actual: nombres de todos los antirretrovíricos prescritos en la actualidad
- Genotipado (culminado con éxito, fallo, no realizado o desconocido)
- Código de la muestra en el laboratorio: identificador único asignado a la muestra del participante por el laboratorio a cargo de las pruebas de farmacoresistencia del VIH en el caso de que difiera de la ID del participante en el estudio (esta variable no es necesaria si el código de la muestra en el laboratorio es el mismo que la ID del participante)
- Genotipo farmacoresistente del VIH (secuencia en formato de archivo FASTA)

3.1.2 Datos opcionales de los participantes

- Fecha de inicio del TAR con dolutegravir
- Esquemas TAR anteriores – nombres de todos los antirretrovíricos prescritos en el pasado
- Género (femenino, masculino u otro)
- Fecha de nacimiento (o edad)

3.1.3 Datos requeridos del laboratorio centinela

- Nombre del laboratorio responsable de los análisis de la carga viral
- ID del laboratorio responsable de los análisis de la carga viral
- Tipo de estudio (es decir, vigilancia centinela de la farmacoresistencia adquirida del VIH, como se define en el cuadro 1)
- Fracción del plazo del estudio durante la cual se han recolectado todas las muestras aptas que eran necesarias para alcanzar el tamaño muestral deseado. Por ejemplo, si las 139 muestras necesarias se obtuvieron en 20 días del total de 90, la fracción sería $20/90 = 0,222$.

Cuadro 1.: Asignación del identificador único de participante en el estudio (SID) o de la ID única del estudio

En este cuadro se resumen las normas adoptadas para asignar los SID únicos a los participantes admitidos en el estudio. El SID identificará tanto al paciente como a la secuencia generada en la prueba de genotipificación. Estará compuesto por los cinco elementos siguientes, separados por guiones («-»):

- abreviatura del país: abreviatura ISO de tres letras de la Organización Internacional de Normalización;
- tipo de estudio: estudio centinela de la farmacoresistencia adquirida por el VIH (SADR, siglas en inglés);
- año de inicio del estudio;
- abreviatura del centro (de tres letras, única en el país; por defecto, las iniciales de las tres primeras palabras que denominan al laboratorio que analice las cargas virales, salvo que no sean exclusivas del laboratorio);;
- número único del participante, de cuatro dígitos: número único consecutivo del participante que cada centro asignará a sus participantes, y
- la letra «-a» minúscula para indicar que es adulto o la «-c» minúscula (de «children») para indicar que es niño o adolescente.

Por ejemplo, si la «University HIV Clinic» es un centro de Sudáfrica que en 2022 participa en un estudio nacional sobre la farmacoresistencia adquirida del VIH en población adulta, el SADR-SID de un participante sería: ZAF-SADR-2022-UHC-0001-a. Este identificador único del estudio es necesario si se usa la base de datos de la OMS sobre la farmacoresistencia del VIH, pues facilita la depuración y la supervisión de la calidad tanto de los datos desidentificados de los participantes como de las secuencias del VIH, permitiendo así el análisis de datos y la obtención de resultados de calidad contrastada. de resultats de qualitat garantie.

1. Esta variable no se contempla en el análisis, pero el laboratorio centinela a cargo de los análisis de la carga viral debe conservar un código que vincule el código de identificación asignado a cada participante del estudio con el número de TAR del participante (ID clínica), con el fin de facilitar la supervisión de la calidad y devolver los resultados a las historias clínicas de los participantes, si se estima conveniente..

3.2 Repetición del estudio

El estudio ha sido diseñado para evaluar las tendencias de la prevalencia de la resistencia al dolutegravir en poblaciones con viremia persistente confirmada mientras están recibiendo esquemas con este antirretrovírico. Por ello debería repetirse cada año o al menos en años alternos como complemento de los estudios de farmacorresistencia adquirida del VIH que sean representativos a escala nacional (8,9). El anexo 3 contiene un ejemplo de presupuesto..

3.3 Extracción de los datos

El número identificador único del estudio que se describe en el cuadro 1 se asignará a los datos desidentificados del participante, a las muestras sobrantes del análisis de carga viral usadas en las pruebas de farmacorresistencia y en el archivo FASTA que contiene el genotipo resistente. Todos los datos de los participantes y de los laboratorios centinelas se introducirán en una herramienta para la recolección de datos con hojas de cálculo, elaborada por la OMS con ese propósito (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance/surveillance-of-acquired-hiv-drug-resistance-in-populations-receiving-art>).

3.4 Uso de la base de datos de farmacorresistencia del VIH de la OMS

Se insta a los países a que hagan uso de la base de datos de farmacorresistencia del VIH de la OMS para depurar y revisar la calidad de la información desidentificada de los participantes, revisar la calidad de los datos de las secuencias y generar interpretaciones unificadas de la resistencia. En esa base de datos se puede descargar una plantilla para la subida de datos con hojas de cálculo donde introducir la información desidentificada de los participantes para revisar su calidad (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance>). La plantilla para la carga de datos también está disponible en <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/laboratory-network>. El laboratorio a cargo de las pruebas de farmacorresistencia del VIH o el país pueden cargar los datos de las secuencias directamente en la base de datos para someterlas al proceso de garantía de calidad y obtener la puntuación de resistencia de los genotipos.

El uso de la base de datos de farmacorresistencia del VIH de la OMS con objeto de depurar los datos, revisar la calidad de las secuencias e interpretar la farmacorresistencia no implica que se dé difusión internacional a los datos ni que se incluyan en análisis destinados a publicación. Los datos subidos a la base serán confidenciales y la OMS solo podría usarlos para prestar apoyo a los países en la elaboración de los informes

nacionales de calidad revisada y en el desarrollo de los programas de TAR o de las actuaciones de salud pública específicos de cada país. La información transferida a la base de datos no se mostrará en los informes mundiales de la OMS ni se usará en otros análisis sin la autorización expresa del país en cuestión.

A efectos de la vigilancia de la farmacorresistencia del VIH a escala mundial y de fundamentar las decisiones referentes a la planificación y los programas regionales y mundiales de TAR, se insta a los países a que remitan a la OMS conjuntos de datos que contengan: (1) datos desidentificados de los participantes que sean pertinentes para el estudio, (2) datos analíticos de los laboratorios a cargo de las pruebas de carga viral, y (3) las secuencias del VIH en formato de archivo FASTA. Es aconsejable que los identificadores de los datos sigan la norma de la OMS definida en el cuadro 1. Los datos se pueden notificar a través de la base de datos de farmacorresistencia del VIH de la OMS: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance>. La OMS no incorporará los datos nacionales a sus informes ni a los análisis publicados si no dispone del permiso pertinente para su difusión internacional.

En cuanto a la notificación de la farmacorresistencia del VIH contra un antirretrovírico concreto, se considerarán como farmacorresistentes todas aquellas secuencias que, según la base de datos del VIH de Stanford, se clasifiquen como de resistencia baja, intermedia o elevada.

3.5 Resumen de la implementación del estudio: guía práctica

Este apartado ofrece un resumen práctico de la puesta en marcha del estudio. En el ejemplo, un grupo nacional de trabajo sobre la farmacorresistencia del VIH reunido el 1 de enero de 2023 planea un estudio de vigilancia de la resistencia adquirida que se basa en el método presentado, con laboratorios a cargo de las pruebas de carga viral que actuarán como centinelas. La financiación está disponible hasta diciembre de 2023 y el grupo sigue los pasos esbozados a continuación:

1. El grupo de trabajo decide si el presupuesto disponible permite poner en marcha otro estudio simultáneo con población pediátrica. Esto implica planificar el genotipado de 139 muestras sobrantes de carga viral procedentes de adultos con viremia persistente confirmada y del mismo número de muestras sobrantes de niños y adolescentes con viremia persistente. Se recomienda encarecidamente llevar a cabo ambos estudios en paralelo y prever fondos suficientes para evaluar la resistencia al dolutegravir en los niños y adolescentes y en los adultos durante la elaboración de los presupuestos nacionales destinados a la vigilancia de la farmacorresistencia.

2. El grupo de trabajo decide si los fondos disponibles permiten contar en el estudio con uno o varios centros centinela (uno o varios laboratorios a cargo de los análisis de la carga viral).
3. El grupo verifica que los laboratorios elegidos como centinelas sean capaces de identificar las muestras sobrantes que son aptas (véase el subapartado 2.4) y de obtener las variables del estudio imprescindibles a partir de los formularios de petición del análisis de la carga viral o de las bases de datos electrónicas. Si no es posible obtener la información mínima o los datos disponibles no son dignos de confianza, el país debe contactar con la OMS para asesoramiento y apoyo.
4. El periodo de estudio es de tres meses. El grupo de trabajo elegirá la fecha de inicio. Las muestras destinadas a analizar la carga viral que los laboratorios centinelas a cargo de esos análisis reciban a partir de la fecha de inicio se examinarán con los criterios del subapartado 2.4 para determinar su idoneidad.
5. En cada uno de los laboratorios elegidos se someterán a muestreo consecutivo todas las muestras aptas hasta alcanzar el tamaño muestral deseado de 139 o hasta que concluyan los tres meses de plazo, lo que ocurra primero. Si el objetivo de 139 muestras se alcanza antes de que acabe el plazo, se calculará la fracción de tiempo en que se ha completado el muestreo (el tiempo transcurrido desde su inicio), pues es un dato que requiere el análisis.
6. Una vez obtenida la cantidad deseada de muestras sobrantes procedentes de personas con persistencia confirmada de la viremia, todas las muestras se remitirán al laboratorio para proceder al genotipado de la farmacorresistencia del VIH. En aras de la calidad, la OMS recomienda que el análisis de la resistencia se lleve a cabo en los laboratorios designados por la Organización.
7. El laboratorio a cargo de las pruebas de farmacorresistencia las llevará a cabo y los datos desidentificados de los participantes se introducirán en las plantillas de carga facilitadas por la OMS (subapartado 3.4) para el uso con la base de datos de farmacorresistencia del VIH de la Organización.
8. El coordinador nacional de datos cargará los datos desidentificados de los participantes y los genotipos resistentes del virus en la citada base de datos de farmacorresistencia. Los datos y las secuencias introducidos serán revisados en la base de datos para garantizar su calidad y, a continuación, esta generará las interpretaciones de la resistencia con el conjunto de secuencias cuya calidad haya sido verificada.
9. Una vez depurados y comprobada su calidad, los conjuntos de datos con las interpretaciones unificadas de la farmacorresistencia se descargarán de la base y serán analizados por los países con Stata u otro paquete estadístico de calidad.
10. El grupo de trabajo redactará el borrador del informe nacional y se entablarán conversaciones en el seno de los programas nacionales de TAR así como entre estos programas y la OMS, donde se debatirán las implicaciones programáticas y de salud pública que podrían tener los resultados epidemiológicos en el contexto de los conocimientos científicos más actualizados.
11. Una vez ultimados los informes nacionales, se procederá a la difusión de los resultados.
12. La OMS insta a los países a que permitan la difusión internacional de los datos remitidos y su uso en la toma de decisiones de alcance mundial acerca de los esquemas de TAR más convenientes.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 2021 update. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>), consultado el 5 de septiembre de 2022.
2. Inzaule SC, Hamers RL, Doherty M, Shafer RW, Bertagnolio S, Rinke de Wit TF. Curbing the rise of HIV drug resistance in low-income and middle-income countries: the role of dolutegravir-containing regimens. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e246–52.
3. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med.* 2019;381:803–15.
4. Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, Boyer S et al. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med.* 2019;381:816–26.
5. Lübke N, Jensen B, Hüttig F, Feldt T, Walker A, Thielen A et al. Failure of dolutegravir first-line ART with selection of virus carrying R263K and G118R. *N Engl J Med.* 2019;381:887–9.
6. Rhee SY, Grant PM, Tzou PL, Barrow G, Harrigan PR, Ioannidis JPA et al. A systematic review of the genetic mechanisms of dolutegravir resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3135–49.
7. van Oosterhout JJ, Chipungu C, Nkhoma L, Kanise H, Hosseinipour MC, Sagnio JB et al. Dolutegravir resistance in Malawi's national HIV treatment program. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac148.
8. Laboratory-based survey of acquired HIV drug resistance using remnant viral load specimens. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342053>), consultado el 5 de septiembre de 2022.
9. Clinic-based survey of acquired HIV drug resistance. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345296>), consultado el 5 de septiembre de 2022.
10. The role of HIV viral suppression in reducing transmission and improving individual health: policy brief. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/360860>), consultado el 5 de septiembre de 2022.
11. WHO HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework, second edition. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336169>), consultado el 5 de septiembre de 2022.
12. Bertagnolio S, Parkin NT, Jordan M, Brooks J, Garcia-Lerma JG. Dried blood spots for HIV-1 drug resistance and viral load testing: a review of current knowledge and WHO efforts for global HIV drug resistance surveillance. *AIDS Rev.* 2010;12:195–208.
13. Liu TF, Shafer RW. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1608–18.

ANEXO 1. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

En este anexo figuran los pormenores estadísticos del estudio centinela de la resistencia al dolutegravir del VIH.

A1.1 Cálculo del tamaño muestral necesario

Cuando los tamaños muestrales son moderados y las estimaciones de la prevalencia quedan alejadas de los límites (alejadas del 0% o del 100%), el método de cálculo del intervalo de confianza aplicable en los estudios con muestras individuales se basa en la distribución normal estándar o z . La fórmula del tamaño muestral necesario se obtiene invirtiendo el intervalo de confianza de Wald al 95% con la distribución normal estándar:

$$n = \frac{z_{0.975}^2 * p^{HIVDR} * (1 - p^{HIVDR})}{L^2},$$

donde n es el tamaño muestral necesario, p^{HIVDR} es la prevalencia prevista de la resistencia al dolutegravir del VIH, L es la precisión absoluta deseada, y $z_{0.975}$ es el cuantil 97,5 de la distribución normal estándar.

Ante la carencia de datos extensos y concluyentes sobre la prevalencia de la resistencia al dolutegravir, la p^{HIVDR} del estudio queda fijada en el 50%. Este es el punto de variabilidad máxima y dará el mayor tamaño muestral necesario para hacer la estimación. La amplitud deseada del intervalo de confianza es de $\pm 10\%$, lo cual da como resultado un tamaño muestral necesario de $n = 97$.

A1.2 Sobredimensionamiento del tamaño muestral para compensar los fallos en la genotipificación

El tamaño muestral necesario ha de aumentarse para tener en cuenta los fallos en las pruebas de genotipificación de las muestras. Como en el análisis de datos no se podrá disponer de los resultados de farmacoresistencia del VIH de todas las muestras seleccionadas, la OMS recomienda aplicar a los cálculos del tamaño muestral una tasa prevista por fallo de la genotipificación del 30%; aconseja aplicar el 30% tanto a las muestras de plasma como a las gotas de sangre seca. Así pues, el tamaño muestral deseado será $139 / (1 - 0,3)$.

A1.3 Estadística

En este subapartado se describen los pormenores estadísticos del criterio principal de valoración y se facilitan los códigos de Stata necesarios para automatizar el análisis (anexo 2).

A1.3.1 Notación

La notación empleada en el subapartado es la siguiente:

l = subíndice indicador de los individuos

N = total estimado de muestras aptas que se obtendrían en un año

$n^{sampled}$ = cantidad de muestras sometidas al muestreo

p_s = fracción de días del plazo del estudio en que se ha obtenido el tamaño muestral deseado

N_s = total de muestras aptas obtenidas en el trimestre del estudio, que será: a) $139p_s$, si el trimestre concluye sin haber logrado el tamaño muestral deseado de 139; o b) estimado en $139/p_s$ si el tamaño deseado se alcanza en el plazo fijado de tres meses.

m^{geno} = cantidad de muestras sometidas al muestreo en que ha culminado con éxito el genotipado

Y_l = variable binaria de la farmacoresistencia del VIH en cada muestra l

\hat{p}^{HIVDR} = prevalencia estimada de la resistencia al dolutegravir del VIH entre las muestras aptas.

A1.3.2 Análisis

El criterio principal de valoración del estudio es la prevalencia de la resistencia al dolutegravir en personas con viremia persistente confirmada mientras reciben un esquema combinado que contiene este antirretrovírico.

Prevalencia

La estimación de la prevalencia de la resistencia al dolutegravir en todas las muestras aptas se obtiene del modo siguiente: el numerador será la cantidad de muestras analizadas que presentan resistencia al dolutegravir, en tanto que el denominador será el total de muestras genotipadas con éxito.

Sea Y_l la variable binaria de la resistencia al dolutegravir, que será igual a 1 si la muestra l presenta resistencia al dolutegravir, o igual a 0 de no ser así, y sea m^{geno} el total de muestras analizadas de las que se ha obtenido el genotipo. La prevalencia estimada de la resistencia al dolutegravir en todas las muestras aptas vendrá dada por:

$$\widehat{\text{var}}(\widehat{p}^{\text{HIVDR}}) = \left(1 - \frac{m^{\text{geno}}}{N}\right) \left(\frac{\widehat{p}^{\text{HIVDR}} * (1 - \widehat{p}^{\text{HIVDR}})}{m^{\text{geno}} - 1}\right)$$

Varianza

Para aplicar el factor de corrección por población finita a la fórmula de la varianza es preciso estimar el total de muestras aptas que integran la población finita (N). Con el fin de incorporar esa corrección y dar cabida a la incertidumbre que supone extrapolar la inferencia a todo el periodo anual, la población finita queda establecida como la cantidad estimada de muestras aptas obtenida en un año, no la cantidad estimada durante el trimestre de duración del estudio. Si en un laboratorio no se alcanza el tamaño deseado de 139 muestras en el plazo de tres meses, el total de muestras aptas obtenido en ese trimestre (N_s) se conoce y es igual a las muestrales sometidas al proceso de muestreo: $N_s = n^{\text{sampled}} < 139$, y la población anual se estima multiplicando ese total por cuatro: $N = N_s * 4$. Si el muestreo acaba antes del trimestre por haberse alcanzado el tamaño muestral deseado de 139, la N_s no se conocerá y se estimará mediante la fracción de días del trimestre en que se ha obtenido el tamaño muestral (p_s): $N_s = n^{\text{sampled}} * 1/p_s = 139/p_s$. De nuevo, la población anual se estimará multiplicando el valor anterior por cuatro: $N = N_s * 4$

Con la aproximación normal, la varianza resultante será:

$$\widehat{\text{var}}(\widehat{p}^{\text{HIVDR}}) = \left(1 - \frac{m^{\text{geno}}}{N}\right) \left(\frac{\widehat{p}^{\text{HIVDR}} * (1 - \widehat{p}^{\text{HIVDR}})}{m^{\text{geno}} - 1}\right)$$

El intervalo de confianza al 95% se calcula con la fórmula convencional de Wald o con esa misma fórmula transformada a la escala logística (por defecto en Stata). Si la cantidad de muestras aptas fuese muy pequeña o la prevalencia de la resistencia al dolutegravir ($\widehat{p}^{\text{HIVDR}}$) muy reducida, de modo que $m^{\text{geno}} * \widehat{p}^{\text{HIVDR}} < 5$, habría que recurrir a métodos exactos para calcular el intervalo de confianza. Ante casos poco frecuentes, consulte a un estadístico de la OMS el análisis más conveniente.

ANEXO 2. CÓDIGOS DE STATA

A continuación se facilitan instrucciones sencillas para el análisis de datos con Stata. Para poder usar el código, los datos deben tener el formato descrito en los subapartados 3.3 y 3.4; los datos de los participantes y los laboratorios deben seguir la configuración de la plantilla de Excel para la carga de datos, en tanto que las secuencias de los análisis de farmacoresistencia del VIH deben estar en formato de archivo FASTA. El identificador único del estudio debe cumplir la convención de nomenclatura de la OMS y estar asignado a los datos de cada participante, a la muestra sobrante de la prueba de carga viral usada en las pruebas de farmacoresistencia y al archivo FASTA del genotipo resistente.

La estimación y la inferencia se pueden llevar a cabo con el paquete *Svy* de Stata. La estimación de la varianza usada por defecto es la linealización (basada en una aproximación lineal de primer grado con series de Taylor), que simplifica la fórmula de la varianza típica estratificada para las proporciones. Todos los cálculos de la varianza incluyen las correcciones por población finita. Los datos se pueden analizar con otros paquetes estadísticos, siempre que se ajusten correctamente las ponderaciones del estudio y la estratificación (si es necesaria). Cabe esperar que todos los paquetes estadísticos arrojen las mismas estimaciones puntuales, pero es posible que no todos ofrezcan estimaciones idénticas de los errores típicos y de los intervalos de confianza. Los paquetes estadísticos que no permiten al usuario especificar la corrección por población finita en cada etapa del muestreo sobreestimarán el error típico, sobre en todo en los países donde las poblaciones aptas sean pequeñas.

Los subapartados siguientes A2.1–A2.6 contienen los códigos de Stata que son necesarios para el procesamiento y la combinación de los conjuntos de datos de los participantes y los laboratorios. En los subapartados A2.7–A2.10 figuran los códigos necesarios para analizar los criterios de valoración del estudio. Todo el código mostrado se encuentra en un archivo do-file de Stata que puede descargarse aquí (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv-treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance/surveillance-of-acquired-hiv-drug-resistance-in-populations-receiving-art>) y puede ejecutar todas las instrucciones de preprocesamiento y análisis a la vez.

A2.1 Importación a Stata de los datos de los participantes y los laboratorios

Comenzar importando los datos de los participantes y los laboratorios desde la herramienta de recolección de datos en Excel indicada en el subapartado 3.3. Guardar el archivo de Excel con el nombre «patient_data_sentinel.xlsx» [Datos_pacientes_centinela].

1. Para comenzar, crear un archivo do-file donde se guardarán los comandos que después se ejecutarán. Pulsar el icono «bloc de notas» correspondiente al NEW DO-FILE EDITOR situado en la esquina superior izquierda de la ventana de Stata, y guardar el archivo do-file que se ha creado.
2. Borrar cualquier resultado anterior y situarse en el directorio de trabajo que contiene los archivos de datos. Por ejemplo, si el directorio es C:/DOCUMENTS, ejecutar el código siguiente:

```
clear
cd "C:/Documents"
```

3. Importar cada hoja del archivo de la herramienta de recolección de datos en Excel; guardar la primera fila como cabeceras, cambiar a mayúsculas los nombres de la cabecera y guardar cada hoja en su propio archivo .dta con letras mayúsculas. Si el nombre del archivo de Excel es «patient_data_sentinel.xlsx» [Datos_pacientes_centinela], ejecutar:

```
import excel using "patient_data_sentinel.xlsx", describe

forvalues sheet=1/'=r(N_worksheet)' {
    local sheetname = r(worksheet_`sheet')
    import excel using patient_data_sentinel, sheet("`sheetname'") firstrow case(upper)
    local sheetname = upper(subinstr("`sheetname'", " ", "_", .))
    save "`sheetname'", replace
}
clear
```

El archivo de Excel debe contener cinco hojas tituladas: (1) *Survey information* [Información del estudio], (2) *Configuration* [Configuración], (3) *VL lab information* [Información del laboratorio de CV*], (4) *Survey participants* [Participantes del estudio], y (5) *Participant treatments* [Tratamientos de los participantes]. *CV: carga viral.

A2.2 Importación a Stata de los datos de farmacorresistencia del VIH

1. Importar los datos de farmacorresistencia del VIH desde la herramienta de recolección de datos descrita en el subapartado 3.4. Nombrar el archivo como «FASTA_sentinel.xlsx» [FASTA centinela]. Guardar la primera fila como cabeceras y cambiar a mayúsculas todos los nombres de las cabeceras.

```
import excel using "FASTA_sentinel.xlsx", sheet("ResistanceSummary") firstrow case(upper)
```

El archivo de los datos de resistencia debe ser un archivo de Excel que contenga una hoja titulada «ResistanceSummary» [Resumen de resistencia].
"ResistanceSummary".

2. Renombrar la SEQUENCENAME [NOMBRESECUENCIA] como PARTICIPANTID [ID DEL PARTICIPANTE]. Suprimir todas las celdas que no contengan la ID del sujeto. Eliminar todas las variables superfluas. Reemplazar los valores no disponibles (NA) como faltantes.

```
rename SEQUENCENAME PARTICIPANTID
drop if missing(PARTICIPANTID)
drop *SCORE ALGORITHM* STRAIN GENES PI* NRTI* NNRTI* INSTI*
destring, ignore("NA") replace
```

3. Para cada una de las variables referentes a los niveles de resistencia, reclasificar la variable como un indicador binario de la resistencia; los niveles 1 y 2 indicarán sensibilidad (cepas del VIH no farmacorresistentes) y los niveles 3 a 5 corresponderán a farmacorresistencia. Renombrar las variables del tipo de resistencia.

```
ds *LEVEL
local plist = r(varlist)
foreach i of local plist {
    replace `i' = 0 if `i' < 3 & !missing(`i')
    replace `i' = 1 if `i' >= 3 & !missing(`i')
}
rename *LEVEL *_RES
```

4. Generar la variable correspondiente a la resistencia específica al dolutegravir (DTG).

```
gen DTG_ADR = DTG_RES
```

5. Guardar los datos modificados de la farmacorresistencia del VIH en forma de archivo .dta. En este ejemplo los datos se guardan como «RESISTANCE_SUMMARY.dta» [RESUMEN DE RESISTENCIA].

```
save RESISTANCE_SUMMARY, replace
```

A2.3 Preparación de los datos de los laboratorios a cargo de la carga viral

1. Eliminar el conjunto de datos anterior, cargar los datos del laboratorio a cargo de las pruebas de carga viral, guardarlos como «VL_LAB_INFORMATION.dta» [INFORMACIÓN DEL LABORATORIO DE CV], y renombrar las variables correspondientes al nombre del laboratorio, al código del laboratorio y a la fracción del plazo del estudio [WINDOW] en que se ha obtenido el tamaño muestral deseado.

```
clear
use VL_LAB_INFORMATION.dta
rename NAME* LABNAME
rename SITECODE* LABCODE
rename PROP* PROPWINDOW
```

2. Excluir las observaciones que carezcan del código del laboratorio.

```
drop if missing(LABCODE)
```

3. Guardar los datos modificados en forma de archivo .dta. En este ejemplo los datos se guardan como «VL_LAB_INFORMATION.dta» [INFORMACIÓN DEL LABORATORIO DE CV].

```
save VL_LAB_INFORMATION, replace
```

A2.4 Preparación de los datos referentes al esquema de TAR de los participantes

1. Eliminar el conjunto de datos anterior, cargar los datos de los esquemas de tratamiento y guardarlos como «PARTICIPANT_TREATMENTS.dta» [TRATAMIENTOS DEL PARTICIPANTE].

```
clear
use PARTICIPANT_TREATMENTS.dta
```

2. Excluir las observaciones donde no conste la ID del sujeto o las que pertenezcan a TAR pretéritos. Eliminar las variables superfluas y renombrar los tipos de antirretrovíricos de modo que todos los nombres de las variables comiencen con una letra.

```
drop if missing(PARTICIPANTID) | upper(CURRENTARTYN) == "N"
drop OTHERARVDRUG CURRENTARTYN
replace ARVDRUG = "ARV_" + ARVDRUG
```

3. Crear una variable indicadora del TAR con dolutegravir, que será igual a 1 si la persona está recibiendo un esquema con este antirretrovírico o igual a 0 si está recibiendo un esquema que no contiene dolutegravir.

```
gen TEMP_DTG = cond(inlist(ARVDRUG, "ARV_DTG", "ARV_TLD", "ARV_JUL"), 1, 0)
by PARTICIPANTID, sort: egen DTG = max(TEMP_DTG)
drop TEMP_DTG
```

4. Reformatear la variable ARVDRUG [FÁRMACO ARV] de modo que cada tipo de antirretrovírico se cree como una nueva variable binaria, que será igual a 1 si el esquema que recibe la persona incluye el fármaco o igual a 0 en caso contrario.

```
gen ON = 1
reshape wide ON, i(PARTICIPANTID) j(ARVDRUG) string
rename ON* *
```

5. Guardar los datos modificados en forma de archivo .dta. En este ejemplo los datos se guardan como «PARTICIPANT_TREATMENTS.dta» [TRATAMIENTOS DEL PARTICIPANTE].

```
save PARTICIPANT_TREATMENTS, replace
```

A2.5 Preparación de los datos de los participantes referentes a otras variables

1. Eliminar el conjunto de datos anterior y cargar los datos de los participantes, guardados como «SURVEY_PARTICIPANTS.dta» [PARTICIPANTES DEL ESTUDIO]. Suprimir todas las observaciones que carezcan de la ID del sujeto o que no pertenezcan a participantes adultos.

```
clear
use SURVEY_PARTICIPANTS.dta
drop if missing(PARTICIPANTID) | substr(PARTICIPANTID, -1, .) != "a"
```

Si el análisis es el de los niños y adolescentes, eliminar todas las observaciones que no pertenezcan a participantes de esas edades. Sustituir la última línea de código de arriba con la línea siguiente.

```
drop if missing(PARTICIPANTID) | substr(PARTICIPANTID, -1, .) != "c"
```

2. Renombrar la variable del Laboratorio de CV y las demás variables para que sean breves.

```
rename SITECODE* LABCODE
rename DATEOFINITIATION* DATEINIT
rename AGE* AGE
rename DATEOFBIRTH* DATEOFBIRTH
rename GENDER* GENDER
rename LABSPEC* LABSPECIMENCODE
```

3. Recodificar los valores desconocidos como faltantes.

```
recode DATE* (9999 = .)
recode AGE (-9 = .)
```

4. Guardar los datos modificados como un archivo .dta. En este ejemplo los datos se guardan como «SURVEY_PARTICIPANTS.dta» [PARTICIPANTES DEL ESTUDIO].

```
save SURVEY_PARTICIPANTS.dta, replace
```

A2.6 Combinación de todos los conjuntos de datos

1. Seleccionar la combinación de «muchos a uno» (many-to-one, m:1) para combinar los datos de los laboratorios de la carga viral.
merge m:1 LABCODE using VL_LAB_INFORMATION, keep(match) nogenerate
2. Combinar los datos del esquema de tratamiento por ID del sujeto.
merge 1:1 PARTICIPANTID using PARTICIPANT_TREATMENTS, keep(match) nogenerate
- 3.3 Combinar los datos de la farmacoresistencia del VIH por ID del sujeto.
merge 1:1 PARTICIPANTID using RESISTANCE_SUMMARY, keep(match) nogenerate
4. Guardar los datos combinados y reorganizados en forma de archivo .dta. En este ejemplo los datos se guardan como «ALL_DATA.dta» [TODOS LOS DATOS].
save ALL_DATA.dta, replace

A2.7 Creación de las poblaciones finitas y de otras variables exigidas por el diseño del estudio

1. Borrar el anterior conjunto de datos y cargar los datos combinados.
clear
use ALL_DATA.dta
2. Generar la variable del total de muestras aptas que conforman la población finita de cada laboratorio, que es igual a $\frac{n_{sampled}}{P_s} * 4$
bysort LABCODE: gen FINITE_POP = _N / PROPWINDOW * 4
3. Generar las ponderaciones del muestreo, que se calculan dividiendo los totales del estrato por la cantidad de muestras de cada estrato sometidas a muestreo.
bysort LABCODE: gen WEIGHTS = FINITE_POP / _N
4. Estratificar los datos por laboratorio.
egen STRATA = group(LABCODE)

A2.8 Análisis para obtener estimaciones combinadas del criterio de valoración de varios laboratorios o centros centinelas

1. Para combinar las estimaciones de varios laboratorios, cada laboratorio será tratado como un estrato y las estimaciones se combinarán suponiendo un diseño del estudio en una sola etapa y estratificado con la corrección por población finita. Si uno o varios estratos contienen una sola unidad muestreada, no será posible estimar independientemente los errores de muestreo de todos los estratos y Stata advertirá que falta un error típico. Esta situación se resuelve cambiando los errores típicos del estrato con una sola unidad por el promedio de los errores típicos de los demás estratos y se representa con el término single unit (scaled) en el código indicado a continuación.
svyset [pweight = WEIGHTS], strata(STRATA) fpc(FINITE_POP) singleunit(scaled)
2. Obtener las estimaciones y los intervalos de confianza correspondientes a la prevalencia de la resistencia al dolutegravir en las personas que muestran persistencia confirmada de la viremia pese a recibir esquemas con este antirretrovírico. En el resultado, la estimación puntual, el error típico y el intervalo de confianza al 95% de interés aparecen en la fila marcada como «1».
svy, subpop(if DTG==1): proportion DTG_ADR
Este comando da los intervalos de confianza expresados en la escala logística. Para obtener los intervalos de confianza de Wald, añadir simplemente al final citype(wald):
svy, subpop(if DTG==1): proportion DTG_ADR, citype(wald)
Si la cantidad de muestras aptas es muy pequeña o la prevalencia de la resistencia al dolutegravir es muy reducida, habrá que recurrir a los métodos exactos para calcular el intervalo de confianza. Ante casos poco frecuentes, consulte a un estadístico de la OMS el análisis más conveniente.

A2.9 Análisis para obtener estimaciones del criterio de valoración de un solo laboratorio o centro centinela

1. Seleccionar el subconjunto de datos correspondiente al laboratorio de interés. Por ejemplo, si el código del laboratorio es «HOS», ejecutar el código siguiente.

```
keep if LABCODE == "HOS"
```

2. Indicar que el diseño del estudio tiene una sola etapa y con corrección por población finita.

```
svyset [pweight = WEIGHTS], strata(STRATA) fpc(FINITE_POP) singleunit(scaled)
```

3. Obtener la estimación y el intervalo de confianza correspondientes a la prevalencia de la resistencia al dolutegravir en las personas que muestran persistencia confirmada de la viremia pese a recibir esquemas con este antirretrovírico.

```
svy, subpop(if DTG==1): proportion DTG_ADR
```

Esta instrucción da los intervalos de confianza expresados en la escala logística. Para obtener los intervalos de confianza de Wald, añadir simplemente al final `citype(wald)`:

```
svy, subpop(if DTG==1): proportion DTG_ADR, citype(wald)
```

Si la cantidad de muestras aptas es muy pequeña o la prevalencia de la resistencia al dolutegravir es muy reducida, habrá que recurrir a métodos exactos para determinar el intervalo de confianza. Ante casos poco frecuentes, consulte a un estadístico de la OMS el análisis más conveniente.

4. Restaurar el conjunto completo de datos para los análisis siguientes.

```
clear
use ALL_DATA.dta
```

A2.10 Análisis secundarios

A continuación se exponen ejemplos de análisis secundarios. Antes de la ejecución, comprobar que el diseño del estudio sea el correcto y que corresponda al análisis de un solo laboratorio o a la combinación de varios de ellos, como se ha descrito en los apartados anteriores.

1. Obtener las estimaciones de la prevalencia y de la varianza de la resistencia al dolutegravir en las personas mayores de 40 años tratadas con esquemas que contienen este antirretrovírico.

```
svy, subpop(if DTG == 1 & AGE > 40): proportion DTG_ADR
```

2. Obtener las estimaciones de la prevalencia y de la varianza de la resistencia al efavirenz (EFV) en todos los individuos. Si se desean obtener las estimaciones de la prevalencia y de la varianza de la resistencia a cualquier antirretrovírico en concreto, sustituir abajo 'EFV_RES' por el nombre de la columna del antirretrovírico que sea de interés.

```
svy: proportion EFV_RES
```

ANEXO 3. ASPECTOS PRESUPUESTARIOS

A continuación se muestra un ejemplo de presupuesto para los países que quieran llevar a cabo un estudio epidemiológico con este método centinela. El país del ejemplo decide efectuar un estudio en niños y adolescentes y otro en adultos. El tamaño muestral deseado en cada grupo es 139 y el país ha elegido como centro centinela un solo laboratorio a cargo de las pruebas de carga viral. Nótese que si se hubieran elegido dos laboratorios centinelas, el tamaño muestral deseado de cada laboratorio y de cada población seguiría siendo 139, lo que elevaría el total de muestras biológicas muestreadas para la genotipificación a 556 (278 en el estudio pediátrico más 278 en el estudio con adultos). Todos los costos están expresados en dólares estadounidenses.

Ejemplo	N.º de laboratorios centinelas a cargo de las pruebas de carga viral: 1	Tamaño muestral deseado de pacientes adultos: 139	Tamaño muestral deseado de pacientes pediátricos: 139			Costos compartidos del estudio	Estudio en adultos	Estudio pediátrico
Preparación del protocolo y formación								
	Personas en plantilla por centro	Costos del transporte	Costos por dietas	Pernoc-taciones	Total			
Formación del personal del centro (un día de formación)	2	200	150	2	1 000			
Elaboración del protocolo y del material de formación					2 000			
					<i>Subtotal</i>	3 000		
Coordinación del estudio								
	Personas en plantilla	Costo por persona y mes	Meses	Total				
Coordinación nacional	1	1000	3	3 000				
Gestión de datos	1	800	4	3 200				
Coordinador del estudio en el laboratorio a cargo de las pruebas de carga viral	1	800	3	2 400				
				<i>Subtotal</i>	8 600			
Laboratorio								
				Costo por unidad	Total	Total	Total	
Genotipificación de la transcriptasa inversa y la integrasa, incluida la mano de obra				150 ^a		20 850	20 850	
Envío de las muestras a un laboratorio designado por la OMS (en el extranjero)					5 000			
				<i>Subtotal</i>	5 000	20 850	20 850	
Apoyo técnico								
					Total			
Asesor para la elaboración del protocolo, análisis de datos y redacción del informe (US\$ 550 diarios durante 10 días como honorarios y US\$ 200 diarios en dietas durante 7 días), más vuelo internacional US\$ 3000					9 900			
Estadístico asesor de apoyo al análisis estadístico (US\$ 550 diarios durante 7 días)					3 850			
				<i>Subtotal</i>	13 750			
Redacción, impresión y distribución del informe								
					Total			
Elaboración y distribución del informe					4 400			
Taller de debate sobre las implicaciones para las políticas y las actuaciones requeridas (15 participantes externos y 15 locales)					10 000			
				<i>Subtotal</i>	14 000			
				Total	86 050			

a. El costo de las pruebas de farmacorresistencia del VIH debe adaptarse en función del presupuesto del laboratorio (puede ir de US\$ 50 a US\$ 350 por prueba).





Para más información contacte:

Organización Mundial de la Salud
Departamento de VIH/SIDA
20, avenue Appia
1211 Geneva 27
Suiza

E-mail: hiv-aids@who.int

www.who.int/hiv

