

ESTUDIO DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL ECUADOR

INFORME FINAL

Antecedentes

Desde la aparición del HIV en 1981 hasta la actualidad, a menos 35 millones de muertes a nivel mundial se le han sido atribuidas. El HIV/SIDA es considerado una de las epidemias más importantes de las últimas décadas, por ello, varios esfuerzos y planes estratégicos se han llevado a cabo mundialmente en busca de su control y erradicación [1]. Gracias a ello, su prevalencia, incidencia, morbilidad y mortalidad han disminuido significativamente gracias a los esfuerzos gubernamentales y de salud pública [2]. Para finales del 2016, se determinó que 36,7 millones de adultos y niños viven con HIV/SIDA, 1.8 millones de nuevos casos se producen cada año, 1 millón de personas muere por SIDA y 21.7 millones están bajo tratamiento [3]. La población infantil representa un grupo vulnerable que se ve afectado directa o indirectamente por el HIV (al menos 1.8 millones de ellos están infectados). América latina y el Caribe es la segunda región que reporta la mayor prevalencia de HIV/SIDA. En este mismo año, se reportaron casos en 16 países de la región, demostrando que entre 310.000 a 1.8 millones de personas viven con HIV, sobre todo en países como Haití y Brasil (donde se concentran la mayoría de los casos) [2]. En el Ecuador existió un marcado aumento en número de casos particularmente durante el 2010-2012; concentrados en provincias como Guayas, Pichincha, El Oro y Manabí; con un estimado de 2.000 casos nuevos desde 2005 al 2017, el 91.8% de ellos se presentaron en pacientes entre 15 a 49 años [4]. Se estima que anualmente existen al menos 1.000 muertes relacionadas con SIDA y 36.000 personas que viven con HIV en el Ecuador.

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) en su agenda para el 2030, a través de ONUSIDA en relación con la estrategia mundial del sector salud contra el VIH 2016-2021, ha propuesto poner fin a la epidemia para el 2031, establecido la meta de que un 90% de las personas con infección por HIV a las que reciben TAR (Terapia Antirretroviral), alcancen la supresión virológica en el 2020 y en el 2030 se alcance un 95%. Por lo tanto, se requieren esfuerzos para ampliar la cobertura y la calidad del tratamiento, para que el mismo sea efectivo y el impacto de la resistencia sea mínimo.

En países con ingresos medios y bajos, la cobertura de TAR en pacientes ha aumentado en las últimas décadas para reforzar y lograr esta. Sin embargo, el surgimiento progresivo de la farmacoresistencia mundial a los principales componentes del TAR a través de la adquisición o transmisión (FRA y FRT) de ciertas mutaciones claves en el genoma del VIH-1, es una de las barreras más importantes para el control y erradicación definitivo de la infección [5]. La prevalencia de resistencia a los fármacos inhibidores de la retrotranscriptasa RT viral (RTIs), análogos a nucleósidos y no nucleósidos, es la más frecuente y en una menor proporción, se han detectado para los fármacos inhibidores de la proteasa (PIs) e integrasa (INIs) Se dice que existe una prevalencia de resistencia a ART de al menos un 10% que se relaciona con la transmisión directa de cepas virales resistentes. Esta situación se ve incrementada de manera exponencial en países en vías de desarrollo [3].

La resistencia a fármacos en contra de HIV-1 se define como una susceptibilidad reducida a un antirretroviral específico [6]. Este fenómeno se ha presentado desde los comienzos del uso de drogas en contra del virus. Las mutaciones en el genoma del HIV-1 relacionadas con la resistencia a ART han sido identificadas para casi todos los tipos de tratamientos [7]. Las características que

facilitan el desarrollo de resistencia incluyen: ciertos subtipos de HIV-1, la alta velocidad de replicación que posee el virus (capacidad de replicarse a sí mismo eficientemente) y la falta de corrección de los errores generados, todo esto, llevando a un proceso de selección positiva ante la presión ejercida por los fármacos [8].

Se ha demostrado que la transmisión de cepas resistentes a ART se asocia con una respuesta subóptima a la terapia inicial [9]. El riesgo de adquirir un tipo de HIV-1 resistente está relacionado con la prevalencia de la resistencia a antirretrovirales en pacientes con HIV que tienen conductas de riesgo en una comunidad determinada. En países en desarrollo, se estima que entre el 10 al 17% de individuos que reciben por primera vez ART tienen mutaciones que confieren resistencia a al menos un tipo de antirretroviral y entre el 5 al 8% de los virus, tienen resistencia a más de una droga (RTIs y en menor medida con inhibidores de la proteasa PIs) [10].

En estudios epidemiológicos desarrollados a nivel mundial, se estima un incremento anual importante de la prevalencia de la resistencia pretratamiento (PTR) a inhibidores de la RT (RTIs), siendo del 29% (95% CI 17-42%) en países del África, 11% (95% CI 2-20%) en Asia y para América Latina 15% (95% CI 10-20%); para este último, existen una resistencia pretratamiento a NNRTI (inhibidores de RT no nucleosídicos) que excede el 10%, reportándose en: Colombia 6.3% (95% CI 3.8-10.2%) y Nicaragua 19.3% (95% CI 12.2-29.1%). Para países del África como Camerún se estima un 8.1% (95%IC 4.3-14.7%) y Uganda 15.4% (95% CI 10.3-22.5%) [10]. En un metaanálisis se encontró una prevalencia de resistencia pretratamiento del 42.7% en niños expuestos a ART (como parte del tratamiento para la prevención de la transmisión vertical) y en un 12.7% en niños no expuestos a partir de sus madres. La prevalencia de FRT en niños no expuestos incrementó de 0% a 26.8% en el 2013; resultados que han sido representativos de países con bajos recursos económicos y que son subestimados.

En países africanos, se habla de una resistencia a INNTI entre un 23 a 29%, en donde 11 países de la región han reportado que un 10% de los sujetos que inician TAR tienen un 10% -15% de resistencia a EFV (efavirenz), NVP (nevirapina), que eran considerados de primera línea. Para el 2017 en América, Nicaragua fue el país con mayor porcentaje de resistencia (al menos 20%). En general estos niveles suelen ser más altos en pacientes que por algún motivo previo se han expuesto a ARV (interrupciones) frente a los que son “naive” a ARV (21,6% frente a 8,3%). Por lo tanto, el riesgo es que al tener resistencia a EFV o a la NVP existe una mayor probabilidad de no alcanzar a suprimir ni de mantener una carga viral inferior a 1000 copias/ml y también fracaso virológico o muerte, abandono del tratamiento y aparición de nuevas mutaciones de FRVIH [5].

Mecanismos de resistencia de hiv-1 a antirretrovirales

Al momento se conoce que los polimorfismos en los genes relacionados con la resistencia a antirretrovirales en el HIV-1 se encuentran en el gen Pol, el cual codifica para: la proteasa, integrasa (INT) y retrotranscriptasa (RT) viral. Se ha visto que para una región de la proteasa viral la mutación más frecuente es la L10I, para INT es la Y181C y para RT es la M184V en América y Asia [11,12]. El HIV-1 posee 2 características importantes que le permiten desarrollar resistencia a ART: capacidad para generar copias de sí mismo con un gran número de mutaciones y altas tasas de replicación viral llegando a producir millones de partículas por día (se ha descrito que al menos se produce 1 error por cada ronda de copias que produzca), principalmente en relación con sustituciones, inserciones y deleciones [8]; y así teniendo múltiples variantes del virus (cuasi-especies). Cada mutación tiene el potencial de ser importante para el desarrollo de la resistencia a antirretrovirales; y si posee una ventaja selectiva, se mantendrá y se replicará en la población viral; inclusive ante la presencia de terapia antirretroviral. Una acción farmacológica deficiente ART

frente al virus va a depender de: el efecto modulador del fármaco en su sitio de unión, la actividad enzimática que puede remover a la droga de su sitio de unión y cambios que se presentan con relación al tamaño este sitio que no permiten competir por la enzima [13].

Causas de resistencia

Clínicamente la resistencia a los antirretrovirales se vuelve evidente cuando la carga viral (cantidad de partículas de HIV-1) se eleva y no se alcanza un valor indetectable, el conteo de linfocitos T CD4+ disminuye o no se recupera un pool considerable o cuando existe la aparición de infecciones oportunistas como complicaciones del HIV [9]. Sin embargo, se ha evidenciado resistencia antirretrovirales con una carga viral de 200 copias/mL [14]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado una serie de condiciones que actúan como factores que se relacionan con el aumento a la resistencia a antirretrovirales; entre ellos [15]: tratamiento con menos de 3 antirretrovirales, selección inadecuada de los fármacos, añadir un fármaco al régimen fallido, interrupción del tratamiento y prolongar el uso de un régimen inefectivo.

La transmisión y circulación de cepas de HIV-1 resistentes a antirretrovirales ha sido muy evidenciada y asociada con respuestas subóptimas a la terapia con ART [16,17]. El riesgo de adquirir un virus resistente a los fármacos tradicionales se relaciona con la prevalencia existente a nivel local de cepas de HIV-1 que posean mutaciones puntuales relacionadas con resistencia [18]. En países desarrollados se habla de que al menos del 10-17% de los pacientes que reciben por primera vez ART poseen mutaciones que confieren resistencia para al menos un antirretroviral de los esquemas recomendados [14]. Entre el 5 al 8% los virus transmitidos poseerán resistencia a uno de los grupos farmacológicos disponibles. El HIV ha presentado resistencia a NNRTI o NRTI (RTIs nucleosídicos y no nucleosídicos) (mutación K103N y M184V/I respectivamente) y resistencias a PIs y a INSTI (inhibidores de la integrasa viral) son poco comunes [11].

Tipos de resistencia a antirretrovirales

La resistencia que puede presentar el HIV-1 es determinada por algunos factores específicos relacionados con la transmisión y mutaciones asociadas con resistencia antirretrovirales (DRM): son mutaciones específicas en el genoma del HIV-1 que se asocian con una actividad reducida, tanto in vivo como in vitro, de las drogas antirretrovirales [12]. Las DRM son específicas para cada tipo de antirretrovirales y generalmente aparecen en el producto génico que es el objetivo terapéutico de los fármacos empleados como tratamiento:

- Resistencia adquirida a antirretrovirales (ADR): son DRM que aparecen durante la terapia antirretroviral, que pueden ocurrir cuando la replicación viral no ha sido del todo suprimida con el tratamiento.
- Resistencia transmitida a antirretrovirales (TDR): son DRM que son transmitidas por: a) pacientes con ADR o b) a partir de pacientes que nunca han estado en tratamiento que fueron infectados con una cepa resistente de HIV-1.
- Resistencia pretratamiento: son todas la DRM en pacientes previo al inicio de cualquier tratamiento. TDR, así como DRM por exposición previa a ART también se incluyen en esta categoría.

Recomendaciones a partir de guías clínicas y vigilancia epidemiológica de la FRVIH (test para determinación de resistencia a antiretrovirales).

De acuerdo con guías de manejo clínico se ha establecido que se debe realizar una prueba para determinar la resistencia a antirretrovirales a todos los pacientes que sean diagnosticados por primera vez con HIV-1; para guiar la selección del tratamiento antirretroviral inicial. En pacientes con infección aguda o reciente por HIV-1 y en mujeres embarazadas diagnosticadas, no deberá retrasarse la prescripción de antirretrovirales hasta obtener resultados; se deberá iniciar con el régimen más apropiado y modificado de requerirlo según el caso [14].

Los ensayos de resistencia genotípica y fenotípica son usados para evaluar las cepas virales y seleccionar las estrategias terapéuticas. Estos ensayos proveen de información en relación con los fármacos antirretrovirales comúnmente usados en la práctica clínica: NRTIs, NNRTIs, inhibidores de la proteasa PIs e inhibidores de la INSTIs. Los ensayos fenotípicos se basan en pruebas in vitro a partir del virus aislado de cada paciente, sin embargo, demandan una mayor cantidad de tiempo, así como costos. Por su parte los ensayos genotípicos detectan mutaciones relacionadas con la resistencia a antirretrovirales en genes virales de relevancia. Además, pueden realizarse relativamente rápido y los resultados estarán disponibles entre 1 a 2 semanas. Interpretar los resultados requiere tener un conocimiento de las mutaciones que se presentan en relación con los diferentes tipos de antirretrovirales, y la resistencia cruzada que puede existir por ciertas mutaciones. La Sociedad Internacional del SIDA en Estados Unidos (IAS-USA), mantiene una base de datos online que es actualizada continuamente, y contiene las mutaciones asociadas a los diferentes antirretrovirales [19]. La base de datos de la resistencia a fármacos en HIV de la Universidad de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>) [20], también provee de una guía para interpretar los resultados de los diferentes perfiles genotípicos; además se dispone varias herramientas para las diferentes interpretaciones [16].

Entre los métodos de secuenciación existentes para genotipificación y perfil de resistencia viral, se ha utilizado ampliamente secuenciación tipo Sanger; sin embargo, actualmente se recomienda el uso de plataformas tipo “*next generation sequencing*” (NGS) que permite caracterizar al HIV-1 tanto en su resistencia, así como en relación con las variantes genotípicas poco comunes [21].

De acuerdo con las directrices de la OMS se debe establecer una vigilancia epidemiológica activa a nivel de país región y mundial para la identificación de mutaciones de relevancia que podrían afectar la respuesta al tratamiento de los PVV. El Plan de acción mundial sobre la farmacoresistencia del VIH, 2017– 2021 se ha planteado como objetivos: evitar que la FRVIH socave el logro de las metas de erradicación mundiales sobre la salud y el VIH, proporcionar los medicamentos más efectivos, tanto para el tratamiento de todas las personas con infección por el VIH, así como una vigilancia activa y continua para identificar posibles fallas terapéuticas debido a la farmacoresistencia y generar intervenciones oportunas. 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, también 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) [5].

Con estos antecedentes, el objetivo del presente estudio fue conocer en el Ecuador los distintos patrones de resistencia al tratamiento antirretroviral, en pacientes diagnosticados con VIH de

acuerdo con los protocolos y estándares internacionalmente validados y aceptados para realizar este tipo de análisis.

Metodología

Una vez firmado el contrato para la mencionada consultoría (28/05/2021) se procedió a solicitar la aprobación del estudio por parte del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad San Francisco de Quito, misma que se obtuvo el 25 de junio del 2021 y posteriormente la respectiva autorización por parte de la Dirección de Inteligencia de la Salud del Ministerio de Salud Pública para la implementación del estudio con fecha 21 de julio del 2021.

Para establecer la fármaco-resistencia al tratamiento antirretroviral contra VIH (FRVIH) en el Ecuador, se planteó un estudio de tipo observacional (transversal/prospectivo) donde se trabajó con 2 grupos de pacientes:

Grupo A: Pacientes con diagnóstico reciente de VIH (*naive*), que nunca recibieron TAR o iniciaron una terapia antirretroviral hace menos de 2 meses, además de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión.

Tomando en cuenta los parámetros definidos por la OMS [26] y utilizando la herramienta provista para el cálculo del tamaño de la muestra en la evaluación de resistencia pretratamiento para las drogas contra VIH, el primer paso fue crear una tabla de muestreo en la cual consten todas las clínicas en el país en las cuales la población pueda iniciar TAR (n=49; tabla1).

Posteriormente, se utilizó un diseño de tamaño proporcional a la probabilidad (PPS, por sus siglas en inglés de *Probability Proportional to Size*), según el cual las clínicas son muestreadas empleando datos previos sobre el número de inicios de TAR por clínica en el año previo al estudio. Adicionalmente, se eliminó el 10% de los centros con menor volumen de pacientes, garantizando un marco de muestreo que representa el 90% de los nuevos inicios de TAR; tabla 2).

Tabla 1. Clínicas para pacientes con VIH a nivel nacional

Ministerio de Salud Pública - Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social				
Información para el cálculo del tamaño de muestra				
Proporción estimada de personas que inician TAR sin exposición previa a ARVs:				100
Proporción estimada de personas que inician TAR con EFV o NVP:				49
Marco de muestreo				
Zona	Región	Hospital	# inicios de TAR en 2020 (12 meses)	% total inicios TAR
1	Esmeraldas	Delfina Torres de Concha	185	14%
1	Imbabura	San Vicente de Paúl	65	15%
1	Sucumbíos	Marco Vinicio Iza	48	11%
2	Napo	José María Velasco Ibarra	16	13%
2	Francisco de Orellana	Francisco de Orellana	36	23%
3	Cotopaxi	General de Latacunga	23	10%
3	Tungurahua	Docente de Ambato	76	17%
3	Chimborazo	Docente de Riobamba	38	14%
3	Pastaza	General del Puyo	14	12%
4	Manabí	Verdi Cevallos	88	8%
4	Manabí	Especialidades de Portoviejo	43	24%
4	Manabí	Rodríguez Zambrano	68	9%
4	Manabí	Miguel H. Alcívar	47	15%
4	Santo Domingo	Gustavo Domínguez	202	15%
5	Santa Elena	Liborio Panchana	17	6%
5	Santa Elena	José Garcés Rodríguez	29	12%
5	Guayas	Playas de Villamil	34	18%
5	Los Ríos	Sagrado Corazón de Jesús	160	16%
5	Los Ríos	Jaime Roldós Aguilera	29	13%
5	Los Ríos	Martín Icaza	109	11%
5	Los Ríos	León Becerra	147	35%
5	Galápagos	Oskar Jandl	2	8%
5	Galápagos	República del Ecuador	8	23%
6	Azuay	Vicente Corral Moscoso	202	36%
6	Azuay	José Carrasco	21	34%
6	Cañar	Homero Castanier	8	13%
6	Cañar	Darío Machuca	21	20%
6	Morona Santiago	Sucúa	85	39%
7	Loja	Isidro Ayora	69	17%
7	El Oro	Teófilo Dávila	220	16%
7	Zamora Chinchipe	Yantzaza	22	61%
8	Guayas	Universitario	400	18%
8	Guayas	Abel Gilbert Pontón	28	2%
8	Guayas	Daniel Rodríguez Maridueña	211	4%
8	Guayas	Guasmo Sur	80	4%
8	Guayas	Francisco Icaza Bustamante	6	1%
8	Guayas	Matilde Hidalgo	55	10%
8	Guayas	Posorja	9	12%
8	Guayas	Monte Sinai	300	42%
8	Guayas	Teodoro Maldonado Carbo	31	2%
9	Pichincha	Docente de Calderón	70	25%
9	Pichincha	Pablo Arturo Suárez	94	19%
9	Pichincha	Eugenio Espejo	192	9%
9	Pichincha	Enrique Garcés	250	15%
9	Pichincha	Baca Ortiz	7	6%
9	Pichincha	Isidro Ayora	7	21%
9	Pichincha	Luz Arismendi-Nueva Aurora	3	21%
9	Pichincha	Carlos Andrade Marín	45	6%
9	Pichincha	Quito Sur	39	9%

Tabla 2. Categorización de las clínicas de acuerdo al volumen de pacientes para garantizar un muestreo que representa el 90% de los nuevos inicios de TAR

Zona	Región	Hospital	# inicios de TAR en 2020 (12 meses)	% total inicios TAR	% acumulado total inicios TAR
8	Guayas	Universitario	400	10%	10%
8	Guayas	Monte Sinaí	300	8%	18%
9	Pichincha	Enrique Garcés	250	6%	24%
7	El Oro	Teófilo Dávila	220	6%	30%
8	Guayas	Daniel Rodríguez Maridue	211	5%	35%
4	Santo Domingo	Gustavo Domínguez	202	5%	40%
6	Azuay	Vicente Corral Moscoso	202	5%	45%
9	Pichincha	Eugenio Espejo	192	5%	50%
1	Esmeraldas	Delfina Torres de Concha	185	5%	55%
5	Los Ríos	Sagrado Corazón de Jesús	160	4%	59%
5	Los Ríos	León Becerra	147	4%	62%
5	Los Ríos	Martín Icaza	109	3%	65%
9	Pichincha	Pablo Arturo Suárez	94	2%	67%
4	Manabí	Verdi Cevallos	88	2%	70%
6	Morona Santiago	Sucúa	85	2%	72%
8	Guayas	Guasmo Sur	80	2%	74%
3	Tungurahua	Docente de Ambato	76	2%	76%
9	Pichincha	Docente de Calderón	70	2%	78%
7	Loja	Isidro Ayora	69	2%	79%
4	Manabí	Rodríguez Zambrano	68	2%	81%
1	Imbabura	San Vicente de Paúl	65	2%	83%
8	Guayas	Matilde Hidalgo	55	1%	84%
1	Sucumbíos	Marco Vinicio Iza	48	1%	85%
4	Manabí	Miguel H. Alcívar	47	1%	86%
9	Pichincha	Carlos Andrade Marín	45	1%	88%
4	Manabí	Especialidades de Portoví	43	1%	89%
9	Pichincha	Quito Sur	39	1%	90%
3	Chimborazo	Docente de Riobamba	38	1%	91%
2	Francisco de Orellana	Francisco de Orellana	36	1%	92%
5	Guayas	Playas de Villamil	34	1%	92%
8	Guayas	Teodoro Maldonado Carbo	31	1%	93%
5	Santa Elena	José Garcés Rodríguez	29	1%	94%
5	Los Ríos	Jaime Roldós Aguilera	29	1%	95%
8	Guayas	Abel Gilbert Pontón	28	1%	95%
3	Cotopaxi	General de Latacunga	23	1%	96%
7	Zamora Chinchipe	Yantzaza	22	1%	96%
6	Azuay	José Carrasco	21	1%	97%
6	Cañar	Darío Machuca	21	1%	98%
5	Santa Elena	Liborio Panchana	17	0%	98%
2	Napo	José María Velasco Ibarra	16	0%	98%
3	Pastaza	General del Puyo	14	0%	99%
8	Guayas	Posorja	9	0%	99%
5	Galápagos	República del Ecuador	8	0%	99%
6	Cañar	Homero Castanier	8	0%	99%
9	Pichincha	Baca Ortiz	7	0%	100%
9	Pichincha	Isidro Ayora	7	0%	100%
8	Guayas	Francisco Icaza Bustamant	6	0%	100%
9	Pichincha	Luz Arismendi-Nueva Aur	3	0%	100%
5	Galápagos	Oskar Jandl	2	0%	100%
Total de inicios de TAR al año			3959		
Inicios de TAR al año: UAI iniciando al 90%			3550		
Inicios de TAR en 6 meses: UAI iniciando al 90%			1775		

Con la información previa, para el cálculo del tamaño muestral se utilizaron los siguientes valores:

- Proporción estimada de sujetos que inician TAR sin exposición previa a ARV: 75%
- Proporción estimada de sujetos que inician tratamiento basado en NNRTI: 49%
- Número total estimado de sujetos que iniciaron TAR el año pasado, dividido en dos: 1775
- Intervalo de confianza (\pm) para resultado de resistencia pretratamiento: 5.0%

Tamaño de la muestra: 482 sujetos (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los sujetos para estudio de resistencia pre-tratamiento al TAR

Zona	Región	Nombre de la clínica (insert names below)	Número de iniciadores de TAR a ser muestreados por clínica
1	Esmeraldas	Delfina Torres de Concha	25
1	Imbabura	San Vicente de Paúl	9
1	Sucumbíos	Marco Vinicio Iza	7
3	Tungurahua	Docente de Ambato	10
4	Santo Domingo	Gustavo Domínguez	27
4	Manabí	Verdi Cevallos	12
4	Manabí	Rodríguez Zambrano	9
4	Manabí	Miguel H. Alcívar	6
4	Manabí	Especialidades de Portoviejo	6
5	Los Ríos	Sagrado Corazón de Jesús	22
5	Los Ríos	León Becerra	20
5	Los Ríos	Martín Icaza	15
6	Azuay	Vicente Corral Moscoso	27
6	Morona Santiago	Sucúa	12
7	El Oro	Teófilo Dávila	30
7	Loja	Isidro Ayora	9
8	Guayas	Universitario	54
8	Guayas	Monte Sinaí	41
8	Guayas	Daniel Rodríguez Maridueña	29
8	Guayas	Guasmo Sur	11
8	Guayas	Matilde Hidalgo	7
9	Pichincha	Enrique Garcés	34
9	Pichincha	Eugenio Espejo	26
9	Pichincha	Pablo Arturo Suárez	13
9	Pichincha	Docente de Calderón	10
9	Pichincha	Carlos Andrade Marín	6
9	Pichincha	Quito Sur	5
			482

Adicionalmente, de acuerdo con lo sugerido por la OPS/OMS [25], la recolección de las muestras de los sujetos invitados a participar en este estudio, serán obtenidas en un periodo menor a 6 meses. Si en una unidad de atención se alcanza antes el número deseado de muestras se suspenderá la recolección de muestras en el sitio, pero no antes de 3 meses.

En cada centro se seleccionó un profesional responsable quién fue el encargado del ingreso de los pacientes al estudio, previo consentimiento informado del mismo, y será el responsable de asegurarse que la devolución de los resultados y el análisis de estos.

La toma de muestra se realizará como habitualmente lo realiza cada centro y será temporalmente almacenado en refrigeración, hasta que sea recolectado por el personal del equipo consultor y derivado al laboratorio de acopio hasta su envío al Centro colaborador de OPS en México.

Criterios de inclusión

1. Individuos VIH+ mayores de 18 años
2. Pacientes que inician TAR sin exposición previa a ARV
3. Pacientes que inician el TAR después de haber dejado los ARV por más de 3 meses
4. Individuos que firman el consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes infectados con VIH-2

Identificación de los sujetos/muestras

A cada paciente reclutado se le asignará un número único de identificación, que será el mismo para la encuesta y para identificar la secuencia generada por el ensayo de genotipificación. El mismo se compone de los siguientes 5 elementos delimitados por un carácter de guion ("-"):

- País abreviatura: abreviatura de 3 letras norma ISO (**ECU**)
- Tipo de encuesta: **PDR**
- Año en que comenzó la encuesta (**2021**)
- Abreviación de la clínica donde fue recolectada la muestra (3 letras para el sitio) (Por ejemplo: **Hospital Monte Sinai: HMS**)
- Número único del paciente formado por 4 dígitos, asignado consecutivamente a cada participante en ese sitio. (**0001**)

Grupo B: Pacientes con diagnóstico previo de VIH y que han recibido TAR (primera, segunda o tercera línea) por más de 6 meses continuos previos al estudio y con una carga viral detectable de más de 1000 copias/ml y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Para el cálculo de un tamaño de muestra de la población nacional para este componente, se siguió la reciente recomendación de la OMS, según la cual se lo puede realizar únicamente a nivel de laboratorio, utilizando las muestras que han sido obtenidas para la realización de carga viral y mediante la utilización del calculador en línea, disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/ADR_LabBasedMethod/

Para ello, se utilizó la información disponible de los sitios en los cuales existe posibilidad de realizar carga viral y el número de análisis realizados en los últimos 6 meses (tabla 4)

Tabla 4. Sitios en los cuales existe posibilidad de realizar carga viral y el número de análisis realizados en los últimos 6 meses

	Unidad de Salud	Ciudad	Institución	# CV - últimos 6 meses (nov/20-abr/21)
1	Hospital Delfina Torres de Concha	Esmeraldas	MSP	985
2	Hospital Marco Vinicio Iza	Lago Agrio	MSP	411
3	Hospital José María Velasco Ibarra	Tena	MSP	135
4	Hospital Francisco de Orellana	Francisco de Orellana	MSP	167
5	Provincial General Docente Riobamba	Riobamba	MSP	330
6	Hospital General de Latacunga	Latacunga	MSP	129
7	Hospital Verdi Cevallos Balda	Portoviejo	MSP	1,053
8	Hospital Gustavo Dominguez	Santo Domingo	MSP	908
9	Hospital de Especialidades de Portoviejo	Portoviejo	MSP	150
10	Hospital General Martín Icaza	Babahoyo	MSP	447
11	Hospital José Carrasco	Cuenca	IESS	170
12	Hospital General Isidro Ayora	Loja	MSP	421
13	Hospital General Teófilo Dávila	Machala	MSP	733
14	Hospital Dr. Daniel Rodríguez Maridueña	Guayaquil	MSP	4,862
15	Hospital Guasmo Sur	Guayaquil	MSP	1,754
16	Hospital Francisco Icaza Bustamante	Guayaquil	MSP	539
17	Teodoro Maldonado Carbo	Guayaquil	IESS	57
18	Hospital Pablo Arturo Suarez	Quito	MSP	398
19	Hospital Eugenio Espejo	Quito	MSP	1,640
20	Hospital Enrique Garcés	Quito	MSP	640
21	Hospital Carlos Andrade Marín	Quito	IESS	223
22	Hospital Quito Sur	Quito	IESS	170
23	Hospital Vicente Corral Moscoso	Cuenca	MSP	1,443
24	Hospital Abel Gilbert Pontón	Guayaquil	MSP	914
25	INSPI Quito	Quito	MSP	1,854
26	INSPI Guayaquil	Guayaquil	MSP	5,638
27	Hospital Vicente Corral Moscoso	Cuenca	MSP	224
				26,395

Posterior a ello, se determinó el número tentativo de casos que están recibiendo dolutegravir (85%) y el potencial matemático de presentar carga viral por encima de 1000 copias/ml (10% para dolutegravir y 15% para otros tratamientos; tabla 5):

Tabla 5. Número tentativo de casos que están recibiendo dolutegravir (85%) y el potencial matemático de presentar carga viral por encima de 1000 copias/ml (10% para dolutegravir y 15% para otros tratamientos).

	Unidad de Salud	Ciudad	TAR con DTG (85%)		TAR sin DTG (15%)	
			# CV	CV≥1000 cp/ml (10%)	# CV	CV≥1000 cp/ml (15%)
1	Hospital Delfina Torres de Concha	Esmeraldas	837	84	148	22
2	Hospital Marco Vinicio Iza	Lago Agrio	349	35	62	9
3	Hospital José María Velasco Ibarra	Tena	115	11	20	3
4	Hospital Francisco de Orellana	Francisco de Orellana	142	14	25	4
5	Provincial General Docente Riobamba	Riobamba	281	28	50	7
6	Hospital General de Latacunga	Latacunga	110	11	19	3
7	Hospital Verdi Cevallos Balda	Portoviejo	895	90	158	24
8	Hospital Gustavo Domínguez	Santo Domingo	772	77	136	20
9	Hospital de Especialidades de Portoviejo	Portoviejo	128	13	23	3
10	Hospital General Martín Icaza	Babahoyo	380	38	67	10
11	Hospital José Carrasco	Cuenca	145	14	26	4
12	Hospital General Isidro Ayora	Loja	358	36	63	9
13	Hospital General Teófilo Dávila	Machala	623	62	110	16
14	Hospital Dr. Daniel Rodríguez Maridueña	Guayaquil	4133	413	729	109
15	Hospital Guasmo Sur	Guayaquil	1491	149	263	39
16	Hospital Francisco Icaza Bustamante	Guayaquil	458	46	81	12
17	Teodoro Maldonado Carbo	Guayaquil	48	5	9	1
18	Hospital Pablo Arturo Suarez	Quito	338	34	60	9
19	Hospital Eugenio Espejo	Quito	1394	139	246	37
20	Hospital Enrique Garcés	Quito	544	54	96	14
21	Hospital Carlos Andrade Marín	Quito	190	19	33	5
22	Hospital Quito Sur	Quito	145	14	26	4
23	Hospital Vicente Corral Moscoso	Cuenca	1227	123	216	32
24	Hospital Abel Gilbert Pontón	Guayaquil	777	78	137	21
25	INSPI Quito	Quito	1576	158	278	42
26	INSPI Guayaquil	Guayaquil	4792	479	846	127
27	Hospital Vicente Corral Moscoso	Cuenca	190	19	34	5

Información con la cual, de forma automática, el sistema determinó el tamaño de la muestra necesario a recolectarse, y finalmente se obtuvo el número de muestras que tiene que ser recolectado de cada uno de los sitios propuestos (tabla 6):

Tabla 6. Distribución de los sujetos para estudio de resistencia post-exposición al TAR

ZONA	Ciudad	Unidad de Salud	TAR con DTG (85%)	TAR sin DTG (15%)
			# CV	# CV
1	Esmeraldas	Hospital Delfina Torres de Concha	16	3
1	Lago Agrio	Hospital Marco Vinicio Iza	7	2
2	Tena	Hospital José María Velasco Ibarra	2	1
2	Francisco de Orellana	Hospital Francisco de Orellana	3	1
3	Riobamba	Provincial General Docente Riobamba	6	1
3	Latacunga	Hospital General de Latacunga	2	1
4	Portoviejo	Hospital Verdi Cevallos Balda	17	3
4	Portoviejo	Hospital de Especialidades de Portoviejo	3	1
4	Santo Domingo	Hospital Gustavo Dominguez	14	3
5	Babahoyo	Hospital General Martín Icaza	7	2
6	Cuenca	Hospital José Carrasco	3	1
6	Cuenca	Hospital Vicente Corral Moscoso	27	5
7	Loja	Hospital General Isidro Ayora	7	2
7	Machala	Hospital General Teófilo Dávila	12	2
8	Guayaquil	Hospital Dr. Daniel Rodríguez Maridueña	75	14
8	Guayaquil	Hospital Guasmo Sur	27	5
8	Guayaquil	Hospital Francisco Icaza Bustamante	9	2
8	Guayaquil	Teodoro Maldonado Carbo	1	1
8	Guayaquil	Hospital Abel Gilbert Pontón	15	3
8	Guayaquil	INSPI Guayaquil	87	16
9	Quito	Hospital Pablo Arturo Suarez	7	2
9	Quito	Hospital Eugenio Espejo	26	5
9	Quito	Hospital Enrique Garcés	10	2
9	Quito	Hospital Carlos Andrade Marín	4	1
9	Quito	Hospital Quito Sur	3	1
9	Quito	INSPI Quito	29	6
			419	86

Obviamente los valores desplegados representan un número tentativo (n=505), razón por la cual, durante los primeros tres meses se va a monitorear de forma permanente el número de muestras que se van recolectando, a fin de poder reajustar los valores en caso de ser necesario y de todas formas llegar al número total propuesto.

En cada centro se seleccionará un profesional responsable quién será el encargado del identificar a los potenciales pacientes para el estudio, previa la obtención del respectivo consentimiento informado para uso de la muestra.

La toma de muestra se realizará como habitualmente lo realiza cada centro y será temporalmente almacenado en refrigeración, hasta que sea recolectado por el personal del equipo consultor y derivado al laboratorio de acopio hasta su envío al Centro colaborador de OPS en México.

Criterios de inclusión

1. Individuos HIV+ mayores de 18 años
2. Pacientes que estén recibiendo el TAR por al menos 6 meses continuos
3. Que cuenten con una carga viral igual o mayor a 1000 copias/ml
4. Individuos que firman el consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes que hayan interrumpido su TAR o que tengan menos de 6 meses
2. Individuos que tengan una carga viral menor a 1000 copias/ml

Identificación de los sujetos/muestras

A cada paciente reclutado se le asignará un número único de identificación, que será el mismo para la encuesta y para identificar la secuencia generada por el ensayo de genotipificación. El mismo se compone de los siguientes 5 elementos delimitados por un carácter de guion ("-"):

- País abreviatura: abreviatura de 3 letras norma ISO (**ECU**)
- Tipo de encuesta: **ADR**
- Año en que comenzó la encuesta (**2021**)
- Abreviación de la clínica donde fue recolectada la muestra (3 letras para el sitio) (Por ejemplo: **Hospital Delfina Torres: HDT**)
- Número único del paciente formado por 4 dígitos, asignado consecutivamente a cada participante en ese sitio. (**0001**)

Captación de Pacientes

El equipo consultor, bajo autorización expresa del Ministerio de Salud Pública, tomó contacto con las unidades operativas de acuerdo a la propuesta muestral, en donde se evaluará la existencia de: pruebas de diagnóstico respectivas (serológicas y/o moleculares de requerirlo), historial médico completo, exámenes complementarios de laboratorio, conteo de células CD4+, carga viral, abordaje y manejo de los pacientes (estado de la enfermedad) y selección de tratamiento adecuado de acuerdo a protocolos de atención nacionales e internacionales.

Posteriormente en cada unidad se identificó una persona responsable por la captación de los posibles sujetos, a quien se le dará una capacitación específica sobre los objetivos del estudio, los procedimientos a realizarse y particularmente la importancia del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión planteados para este estudio. Una vez contactados los posibles sujetos, serán informados sobre los objetivos y procedimientos del estudio, luego de lo cual se solicitará la firma del respectivo consentimiento informado una vez que se haya solventado todas las dudas y aclaraciones a cada sujeto.

Proceso de Obtención de Muestras

Cada muestra será obtenida por personal capacitado por el equipo consultor en el sitio de captación del caso (unidades operativas del Ministerio de Salud Pública o de la Seguridad Social) en una área tranquila y asignada para el estudio. También se colectarán datos de relevancia para este estudio (sociodemográficos, antecedentes personales) mediante un formulario específico para ello. Luego, mediante punción venosa se extraerán dos muestras de 5 ml de sangre periférica, utilizando una aguja de vacutainer, en tubos de tapa morada (con EDTA), mismas que se rotularán como explicado anteriormente y se mantendrán en cadena refrigeración "in situ" hasta que sean recolectadas por el equipo consultor y transportadas en condiciones adecuadas al laboratorio de acopio en la USFQ hasta que sean enviadas para realizar los estudios específicos de genotipificación en el Centro colaborador de OPS en México.

Proceso de Genotipificación

El proceso de genotipificación será realizado por completo en el Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, que es un centro colaborador de la OPS localizado en la ciudad de México, y quienes van a realizar los análisis sin costo para el estudio, así como inclusive se harán cargo del costo de envío de las muestras.

Análisis de los datos

Una vez que se disponga de la base de datos, provista por el centro colaborador de OPS en México, el equipo consultor en primer lugar convertirá esa base de datos en un archivo “fasta” mediante la utilización del programa de acceso gratuito “BBEdit” (<https://www.barebones.com/>). Este paso se realizó tanto para las secuencias PR-RT cuanto para las secuencias IN (en archivos separados). Para unir las secuencias PR-RT con las secuencias IN se utilizó la herramienta “WHO HIVDR QC” (https://sequenceqc.bccfe.ca/who_qc), la cual además permite un control de calidad e identificación de las secuencias estrechamente relacionadas.

Para la interpretación de las secuencias PR-RT e IN se utilizó la herramienta de Stanford denominada “HIVdb” (<https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences/>) y se la parametrizo para analizar todos los antirretrovirales disponibles. Una vez obtenida esta información, la misma fue ingresada en la herramienta “Stanford DR análisis template”.

Como parte del control de calidad de los resultados, cuyo propósito es identificar secuencias estrechamente relacionadas, con una distancia genética $<0.5\%$, en el archivo obtenido en la herramienta de Stanford, específicamente en la pestaña identificada como “SeqSummary” se revisaron todas las filas en color anaranjado, a fin de confirmar si las secuencias deben excluirse o no.

Resultados

En cuanto al reclutamiento de los participantes, se debe indicar que para el caso del Grupo A (paciente con diagnóstico reciente de VIH), se logró obtener el 94% del total propuesto de muestras, esto fundamentalmente gracias al compromiso de ciertas clínicas como el Hospital Teófilo Dávila en Machala y el Hospital Monte Sinaí en Guayaquil, que permitieron cubrir el bajo aporte de otras clínicas.

Tabla 7. Porcentaje de cumplimiento, por parte de las diferentes clínicas a nivel nacional, en el reclutamiento de sujetos del Grupo A - pre tratamiento, para estudio de resistencia al TAR.

Zona	Región	Nombre de la clínica	Número a ser muestreado	Número <u>real</u> muestreado	cumplimiento
1	Esmeraldas	Delfina Torres de Concha	25	20	80.0%
1	Imbabura	San Vicente de Paúl	9	5	55.6%
1	Sucumbíos	Marco Vinicio Iza	7	4	57.1%
3	Tungurahua	Docente de Ambato	10	10	100.0%
4	Santo Domingo	Gustavo Domínguez	27	29	107.4%
4	Manabí	Verdi Cevallos	12	8	66.7%
4	Manabí	Rodríguez Zambrano	9	6	66.7%
4	Manabí	Miguel H. Alcívar	6	6	100.0%
4	Manabí	Especialidades de Portoviejo	6	5	83.3%
5	Los Ríos	Sagrado Corazón de Jesús	22	21	95.5%
5	Los Ríos	León Becerra	20	14	70.0%
5	Los Ríos	Martín Icaza	15	13	86.7%
6	Azuay	Vicente Corral Moscoso	27	28	103.7%
6	Morona Santiago	Sucúa	12	8	66.7%
7	El Oro	Teófilo Dávila	30	53	176.7%
7	Loja	Isidro Ayora	9	14	155.6%
8	Guayas	Universitario	54	15	27.8%
8	Guayas	Monte Sinaí	41	72	175.6%
8	Guayas	Daniel Rodríguez Maridueña	29	22	75.9%
8	Guayas	Guasmo Sur	11	5	45.5%
8	Guayas	Matilde Hidalgo	7	6	85.7%
9	Pichincha	Enrique Garcés	34	40	117.6%
9	Pichincha	Eugenio Espejo	26	25	96.2%
9	Pichincha	Pablo Arturo Suárez	13	10	76.9%
9	Pichincha	Docente de Calderón	10	14	140.0%
9	Pichincha	Carlos Andrade Marín	6	0	0.0%
9	Pichincha	Quito Sur	5	0	0.0%
			482	453	94.0%

En el caso del grupo B (pacientes con diagnóstico previo de VIH y que han recibido TAR (primera, segunda o tercera línea) por más de 6 meses continuos), se logró obtener el 36.5% del total propuesto de muestras, esto fundamentalmente debido a en primer lugar a que en la zona 8 todavía no se ha descentralizado la determinación de la carga viral, razón por la cual todas esas muestras fueron reasignadas al INSPI en Guayaquil, pero como se puede observar en la tabla 8, el cumplimiento fue solamente del 31.8%. En segundo lugar, la zona 9, el segundo gran posible abastecedor de muestras tuvo también un bajo desempeño al solo cumplir con un 9.4% de ellas.

Tabla 8. Porcentaje de cumplimiento, por parte de las diferentes clínicas a nivel nacional, en el reclutamiento de sujetos del Grupo B - post tratamiento, para estudio de resistencia al TAR.

Zona	Región	Nombre de la clínica	Número a ser muestreado	Número real muestreado	cumplimiento
1	Esmeraldas	Hospital Delfina Torres de Concha	19	29	152.6%
1	Lago Agrio	Hospital Marco Vinicio Iza	9	7	77.8%
2	Tena	Hospital José María Velasco Ibarra	3	2	66.7%
2	Francisco de Orellana	Hospital Francisco de Orellana	4	4	100.0%
3	Riobamba	Provincial General Docente Riobamba	7	2	28.6%
3	Latacunga	Hospital General de Latacunga	3	0	0.0%
3	Tungurahua	Docente de Ambato	10	1	10.0%
4	Portoviejo	Hospital Verdi Cevallos Balda	20	1	5.0%
4	Portoviejo	Hospital de Especialidades de Portoviejo	4	4	100.0%
4	Santo Domingo	Hospital Gustavo Dominguez	17	11	64.7%
5	Babahoyo	Hospital General Martín Icaza	9	5	55.6%
6	Cuenca	Hospital José Carrasco	4	0	0.0%
6	Cuenca	Hospital Vicente Corral Moscoso	32	14	43.8%
7	Loja	Hospital General Isidro Ayora	9	7	77.8%
7	Machala	Hospital General Teófilo Dávila	14	13	92.9%
8	Guayaquil	Teodoro Maldonado Carbo	2	0	0.0%
8	Guayaquil	INSPI Guayaquil	253	79	31.2%
9	Quito	Hospital Pablo Arturo Suarez	9	5	55.6%
9	Quito	Hospital Eugenio Espejo	31	2	6.5%
9	Quito	Hospital Enrique Garcés	12	0	0.0%
9	Quito	Hospital Carlos Andrade Marín	5	0	0.0%
9	Quito	Hospital Quito Sur	4	0	0.0%
9	Quito	INSPI Quito	35	2	5.7%
			515	188	36.5%

Esta situación acontecida específicamente con el grupo B, fue puesta en conocimiento del Ministerio de Salud Pública y del equipo colaborador de OPS/OMS en reunión mantenida el 16 de noviembre del 2021, por lo que se decidió ampliar el tiempo de reclutamiento durante un periodo de tres meses adicionales (hasta el 28 de febrero del 2022), a pesar de lo cual, desafortunadamente no se pudo llegar a un porcentaje más amplio. Cabe indicar que, sin embargo, se consideró que metodológicamente el número de muestras conseguidas va a ser representativo.

Con esta información se ha creado una primera base de datos que contiene la información epidemiológica de los sujetos incluidos en el estudio (archivo *METADATA PROYECTO VIH 2021*), la cual se complementa con el segundo archivo (archivo *ECU-PDR-2021_Stanford HIVdb DR Analysis for WHO Surveys*) se presenta la interpretación de las secuencias PR-RT e IN para el *grupo A* o de pacientes pre-exposición (naive) y el tercer archivo (archivo *ECU-ADR-2021_Stanford HIVdb DR Analysis for WHO Surveys*) se presenta la interpretación de las secuencias PR-RT e IN para el *grupo B* o de pacientes post-exposición (experimentados), que se entregan en formato digital, junto con este informe.

Adicionalmente, como parte del análisis según descrito se identificaron 34 grupos de secuencias estrechamente relacionadas, mismas que el Centro colaborador en México ya verificó que no hay error laboratorial y que a continuación, en la tabla 9, se verifica si hay un vínculo epidemiológico que explique esta similitud de las secuencias virales.

Tabla 9. Análisis de vinculación epidemiológica de los pacientes con secuencias similares para descartar duplicidad de los sujetos estudiados.

#	IDs	Género	Edad/fecha de nacimiento	Observaciones/Vínculo epidemiológico	¿Eliminar?
1	ECU-ADR-2021-DTC-0027	M	7/28/1988	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-ADR-2021-DTC-0029	M	9/27/1968		No
2	ECU-ADR-2021-DTC-0041	M	5/2/1988	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-ADR-2021-DTC-0042	M	9/27/1976		No
3	ECU-ADR-2021-IGU-0003	M	12/15/1951	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HRZ-0002	M	9/11/1991		No
	ECU-PDR-2021-HRZ-0003	M	10/23/1992		No
4	ECU-ADR-2021-IGU-0038	M	4/8/1961	Es el mismo sujeto	No
	ECU-PDR-2021-HGS-0010	M	4/8/1961		Si
5	ECU-ADR-2021-IGU-0040			Muestras con el mismo ID	No
	ECU-ADR-2021-IGU-0040B				Si
6	ECU-ADR-2021-MVI-0002	M	3/13/2000	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-ADR-2021-MVI-0003	M	1/5/1989		No
7	ECU-PDR-2021-DRM-0007	M	5/21/1986	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HMS-0007	M	1/7/1997		No
8	ECU-PDR-2021-DRM-0010	M	9/22/1988	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-DRM-0012	T	1/18/1984		No
9	ECU-PDR-2021-DRM-0020	M	10/8/1997	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-SCJ-0011	M	4/5/1993		No
10	ECU-PDR-2021-DTC-0013	F	10/8/1977	Es el mismo sujeto	No
	ECU-PDR-2021-DTC-0025	F	10/8/1977		Si
12	ECU-PDR-2021-HDC-0001	M	10/24/1990	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HDC-0002	F	6/12/1998		No
13	ECU-PDR-2021-HDC-0009	M	10/15/1982	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HEG-0040	M	9/3/1987		No
14	ECU-PDR-2021-HEE-0007	M	2/7/1993	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HEG-0004	M	4/18/1992		No
15	ECU-PDR-2021-HEE-0011	M	8/18/2001	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HEE-0020	M	3/31/1998		No
	ECU-PDR-2021-HEG-0001	M	1/4/1985		No
	ECU-PDR-2021-HSS-0007	M	3/16/1999		No
16	ECU-PDR-2021-HEG-0027	F	5/3/1994	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HEG-0028	M	7/7/1988		No
17	ECU-PDR-2021-HGD-0009	M	1/1/1968	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-SCJ-0019	M	23/12/1990		No
18	ECU-PDR-2021-HGD-0016	M	7/18/1974	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HSS-0002	M	7/8/2000		No
19	ECU-PDR-2021-HGD-0021	M	12/13/1991	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HLB-0016	M	01/08/2006		No
20	ECU-PDR-2021-HGS-0003	M	4/29/1997	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HMH-0003	F	7/5/1987		No
21	ECU-PDR-2021-HIA-0001	M	3/29/1964	Muestras con el mismo ID	No
	ECU-PDR-2021-HIA-0001B	M	3/29/1964		Si

#	IDs	Género	Edad/fecha de nacimiento	Observaciones/Vínculo epidemiológico	¿Eliminar?
22	ECU-PDR-2021-HLB-0006	M	01/19/1969	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HLB-0007	M	12/26/1984		No
23	ECU-PDR-2021-HMS-0023	M	2/16/2002	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HMS-0038	M	9/24/1999		No
	ECU-PDR-2021-HMS-0045	M	1/6/1991		No
	ECU-PDR-2021-HMS-0058	M	6/19/2000		No
24	ECU-PDR-2021-HMS-0028	M	10/20/2001	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HMS-0029	M	10/13/1993		No
25	ECU-PDR-2021-HMS-0033	M	11/2/1992	Es el mismo sujeto	No
	ECU-PDR-2021-HMS-0034	M	11/2/1992		Si
26	ECU-PDR-2021-HTD-0004	M	8/3/1999	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HTD-0030	M	12/13/1999		No
27	ECU-PDR-2021-HTD-0038	M	8/30/1960	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HTD-0039	M	12/28/1976		No
28	ECU-PDR-2021-HTD-0043	F	8/7/2000	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HTD-0044	M	12/1/2001		No
29	ECU-PDR-2021-HTD-0046	M	7/17/1984	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HTD-0047	M	5/18/1995		No
30	ECU-PDR-2021-HVC-0001	M	28/11/1964	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HVC-0003	F	17/10/1965		No
31	ECU-PDR-2021-MVI-0006	F	7/26/1968	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-MVI-0007	M	1/1/1968		No
32	ECU-PDR-2021-SCJ-0004	M	12/5/2001	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-SCJ-0005	F	12/12/2001		No
33	ECU-PDR-2021-SCJ-0016	F	22/02/1989	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-SCJ-0017	M	27/05/1989		No
34	ECU-PDR-2021-HMS-0047	M	6/27/2003	Son sujetos con CI distintas	No
	ECU-PDR-2021-HMS-0079	M	9/27/2002		No
	ECU-PDR-2021-VCN-0011	M	3/28/1998		No
	ECU-PDR-2021-HMS-0054	M	10/3/1999		No

Frecuencias de resistencia en Grupo A: Pacientes con diagnóstico reciente de VIH (naive), que nunca recibieron TAR o iniciaron una terapia antirretroviral hace menos de 2 meses.

A nivel país, se encontró un 13.2% de resistencia a EFV o NVP, mientras que la resistencia a cualquier NNRTI fue ligeramente más alta (15.9%) pero la resistencia a cualquier NRTI sensiblemente más baja (3.4%). Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se encontró un 14.6% pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP solo correspondió al 2.0% de los sujetos estudiados. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 15.1% y finalmente 2.1% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 1.

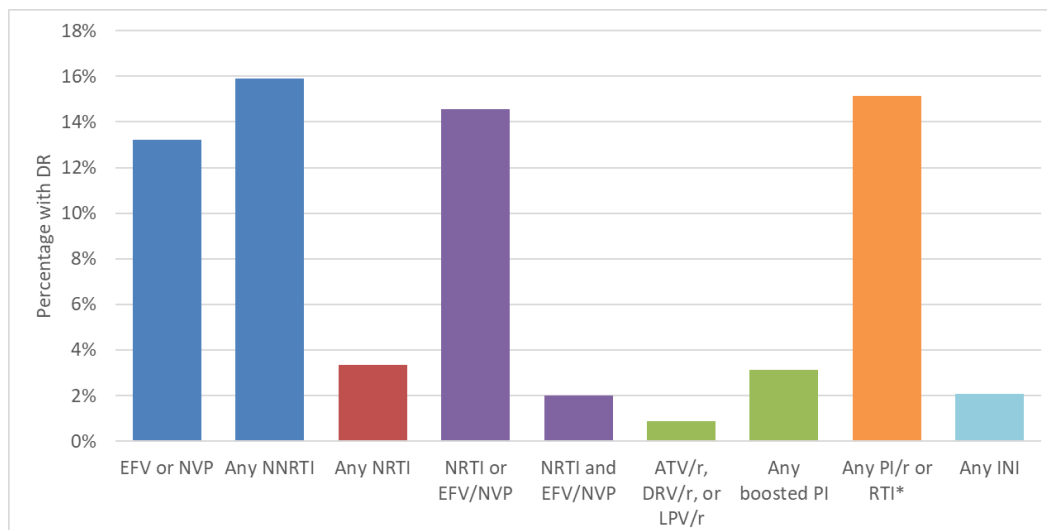


Figura 1. Resistencia a nivel país a las drogas antirretrovirales en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

Al desagregar esta información de acuerdo con los diferentes agentes evaluados, los resultados se presentan en la figura 2, donde se puede destacar que aquellos con mayor frecuencia son la NVP (13.2%), seguido por el EFV (12.8%), RPV (7.0%) y DOR (4.5%), todos ellos parte de la familia de los Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa (INNTR; representados en color azul). En el caso de la familia de los Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa (INTR; representados en color rojo), destaca D4T con 2.7%, seguida por AZT con 2.2% de los pacientes, mientras que en el caso de la familia de los Inhibidores de la Proteasa (IP; representada en color verde), TPV/r (2.9%) y NFV (2.2%) fueron los más importantes y finalmente la familia de los Inhibidores de la Integrasa (INSTI; representada en color celeste) mostró tanto con EVG como con RAL resistencia en 1.9% de los pacientes estudiados.

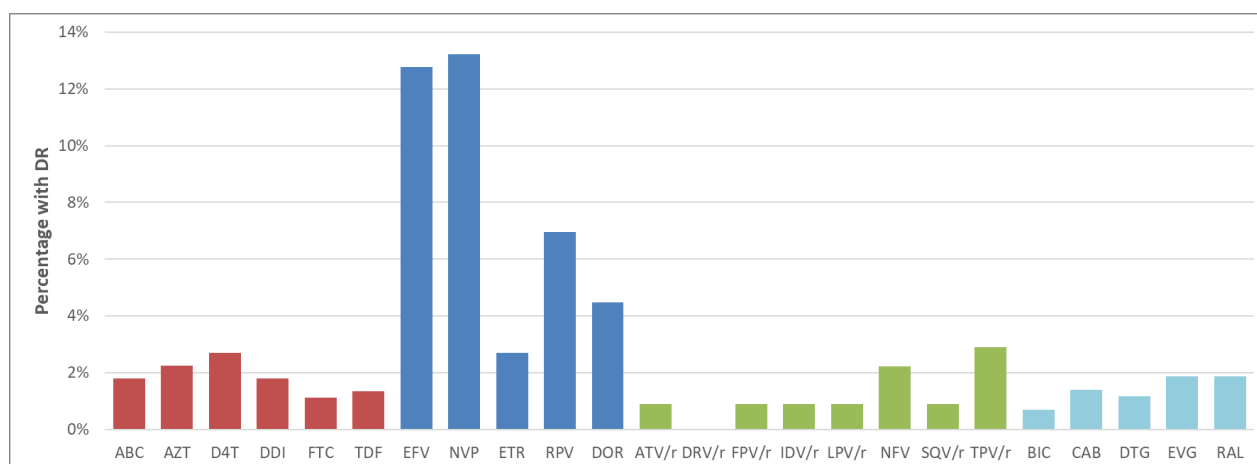


Figura 2. Resistencia a nivel país a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

Estos mismos resultados, van a continuación a ser analizados en cada una de las zonas de salud que fueron incluidas en el estudio, para posteriormente realizar la comparación entre ellas y poder estimar las acciones de monitoreo que deberían implementarse.

En el caso de la zona 1, se encontró un 16.7% de resistencia a EFV o NVP, mientras que la resistencia a cualquier NNRTI fue mayor (20.0%) pero la resistencia a cualquier NRTI sensiblemente más baja (3.3%). En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 20.0% y finalmente 3.3% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 3.

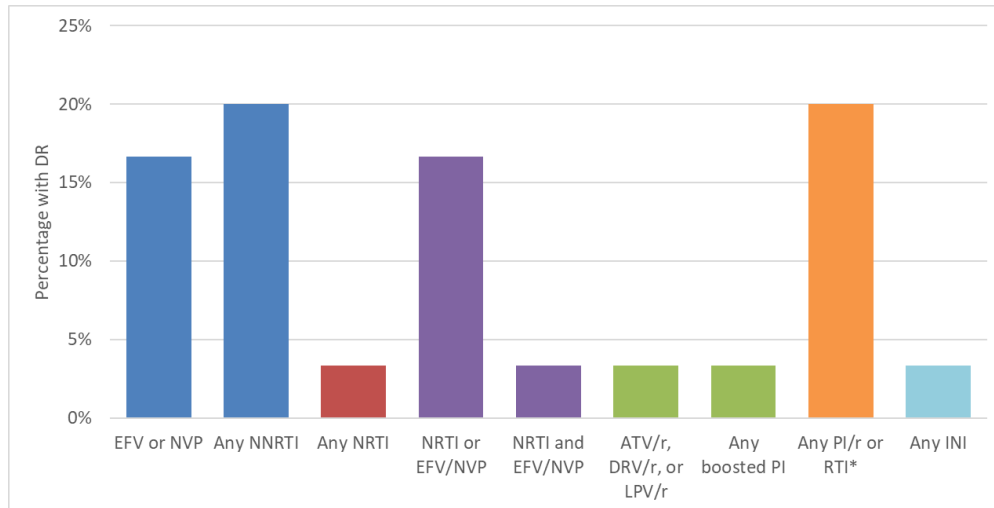


Figura 3. Resistencia en la zona 1 a las drogas antirretrovirales en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En cuanto a los diferentes agentes evaluados (figura 4) se puede destacar que aquellos con mayor frecuencia son la NVP y el EFV (16.7% cada uno), seguidos por RPV (6.7%) entre los INNTR (color azul). En el caso los IP (color verde), destaca NFV con 6.7% de los pacientes. Para todo el resto de los otros agentes evaluados existe un 3.3% de resistencia en los pacientes estudiados.

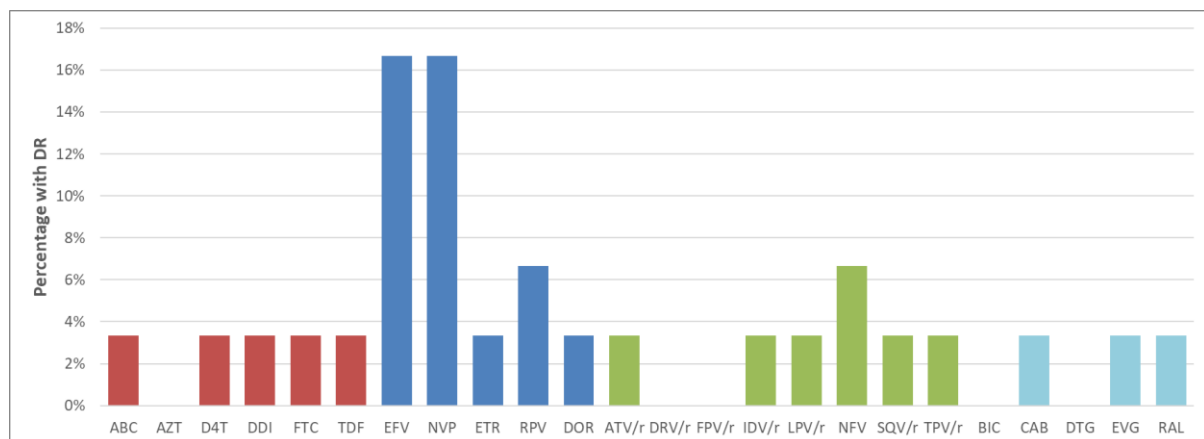


Figura 4. Resistencia en la zona 1 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En la zona 4 se encontró una importante más baja de resistencia a EFV o NVP (5.8%) en comparación a la situación nacional, algo que fue menos evidente en la resistencia a cualquier NNRTI (11.5%). No hubo en esta zona casos de resistencia a cualquier NRTI. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI esta fue prácticamente la mitad (7.7%) de lo encontrado a nivel nacional. Por último, la resistencia a cualquier INI no mostro diferencia con el porcentaje reportado a nivel país (figura 5).

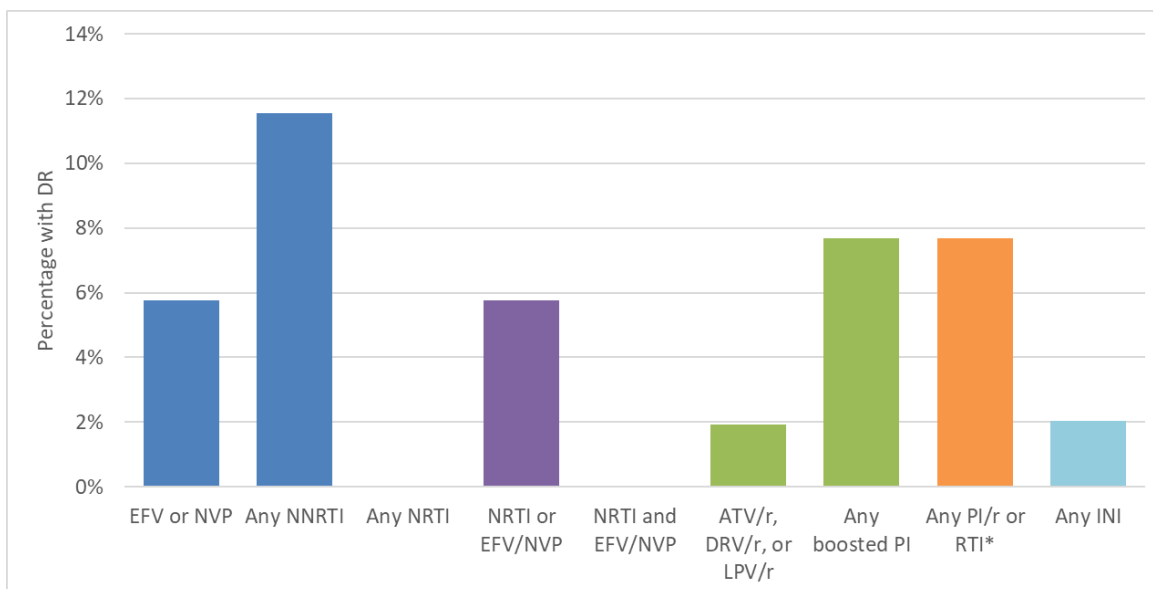


Figura 5. Resistencia en la zona 4 a las drogas antirretrovirales en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En lo referente a los diferentes agentes evaluados, en la zona 4 los resultados se presentan en la figura 6, donde se puede destacar ausencia total de resistencia a los INTR (en rojo) y 2% de casos de resistencia solo al EVG entre de los INSTI (celeste), algo similar a los observado a nivel nacional. El análisis de los INNTR (en azul) en la zona 4 mostró un comportamiento con RPV (7.7%) no diferente al resto del país, mientras que NVP (5.8%), EFV (5.8%) y DOR (1.9%) fueron bastante más bajos que el resto del país. Finalmente, en la zona 4 todos los IP (verde) presentaron un porcentaje mayor de resistencia en comparación a la situación país, de ellos resaltar TPV/r (7.7%) y NFV (5.8%).

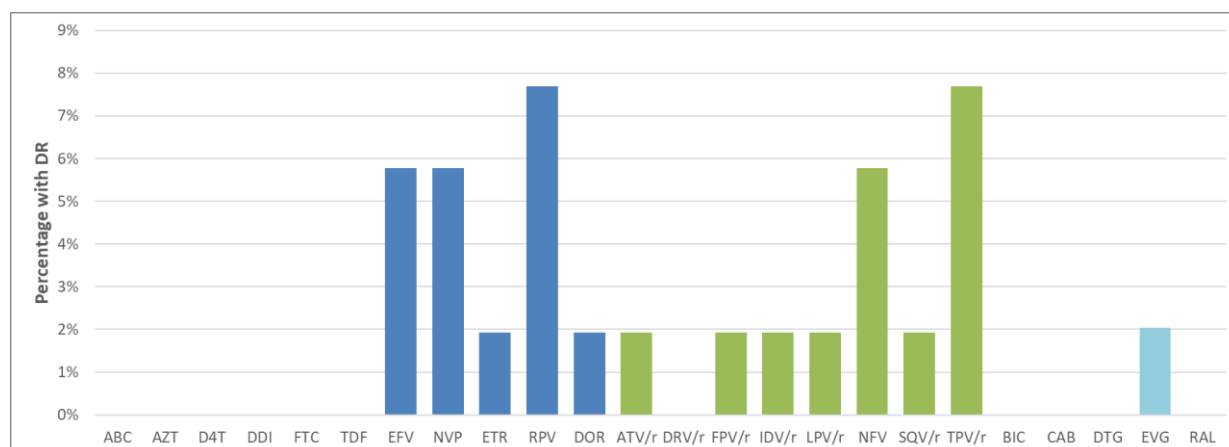


Figura 6. Resistencia en la zona 4 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral

En el caso de la zona 5, la resistencia a cualquier NNRTI fue ligeramente más baja (13.0%) que en el grupo general del país, pero no así con la resistencia a EFV o NVP que se presentó en menor porcentaje (8.7%). Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se encontró un 8.7% pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP solo correspondió al 2.2% de los sujetos estudiados. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 8.7%

y finalmente 2.3% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 7.

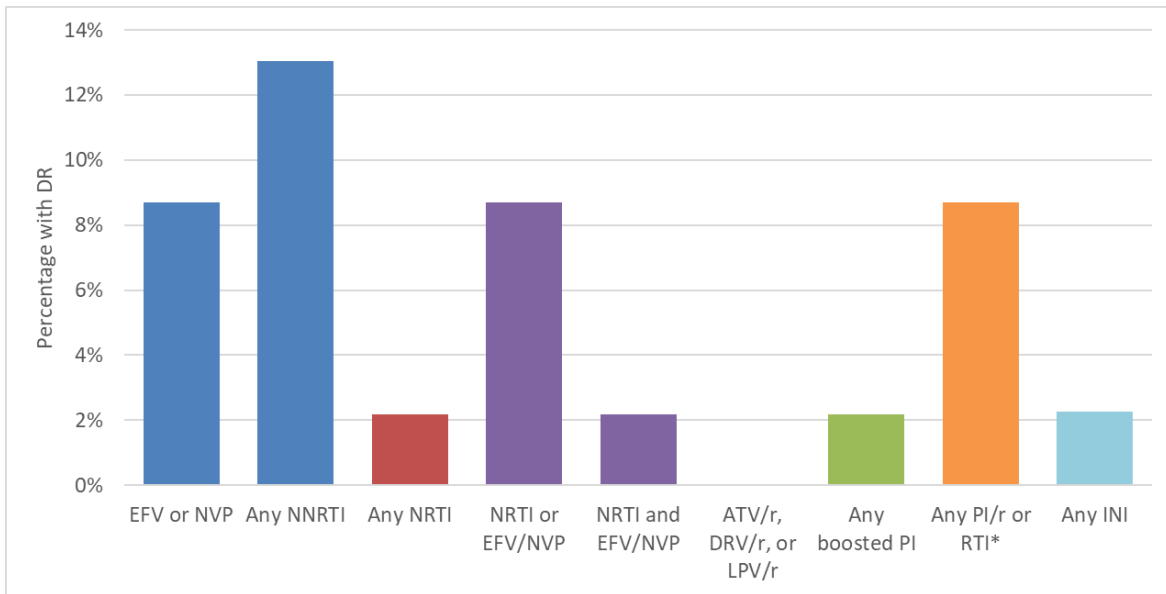


Figura 7. Resistencia en la zona 5 a las drogas antirretrovirales en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral

Sobre los diferentes agentes evaluados, en la zona 5 los resultados se presentan en la figura 8, donde se puede destacar que aquellos INNTR (en azul) con mayor frecuencia son la NVP y EFV (8.7% cada uno), seguido por el RPV (6.5%), ETR (4.3%) y DOR (2.2%). En la familia de los INTR (en rojo) existe uniformidad en el porcentaje de resistencia (2.2%), al igual que frente a los IP (verde). Sin embargo, la resistencia al RAL (2.3%) ejemplifica a los INSTI (celeste).

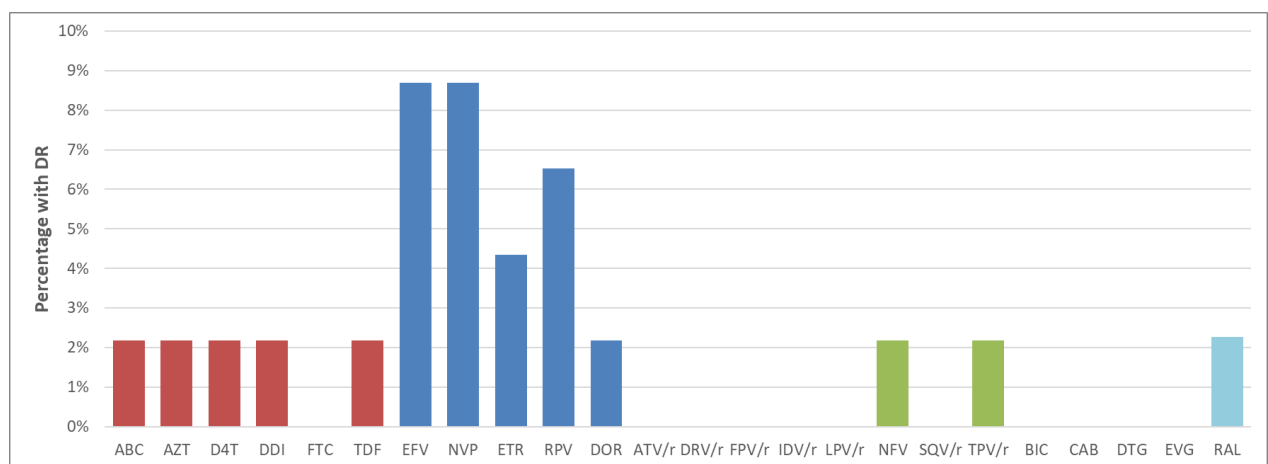


Figura 8. Resistencia en la zona 5 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En la figura 9 resume los resultados encontrados en la zona 6, donde el 5.9% presentó resistencia a EFV/NVP, a cualquier NNRTI o inclusive a cualquier NRTI, este último ligeramente superior al porcentaje nacional. La resistencia a un NRTI o a EFV/NVP correspondió al 11.8% pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP no hubo casos en los sujetos estudiados.

En lo que respecta a cualquier PI/r o RTI se encontró resistencia en un 11.8% y finalmente 3.7% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI.

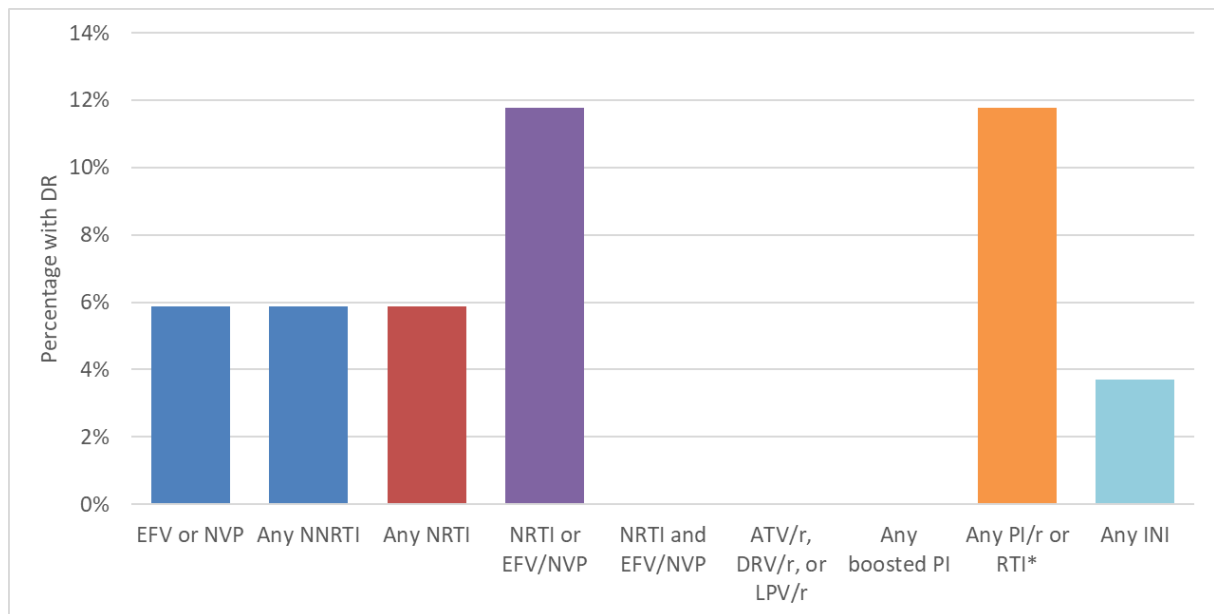


Figura 9. Resistencia en la zona 6 a las drogas antirretrovirales en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En la zona 6, entre los diferentes agentes evaluados se destaca la D4T y AZT con 5.9% cada una (INTR, en color rojo) que corresponde a más del doble que a nivel nacional. Sin embargo, la resistencia a la NVP y EFV (5.9% cada uno) corresponden a la mitad de lo observado a nivel país (INNTR; en azul). No se encontraron casos de resistencia a los IP (en verde), mientras que todos los INSTI (en celeste) mostraron al menos el doble (3.7%) que la población nacional (figura 10).

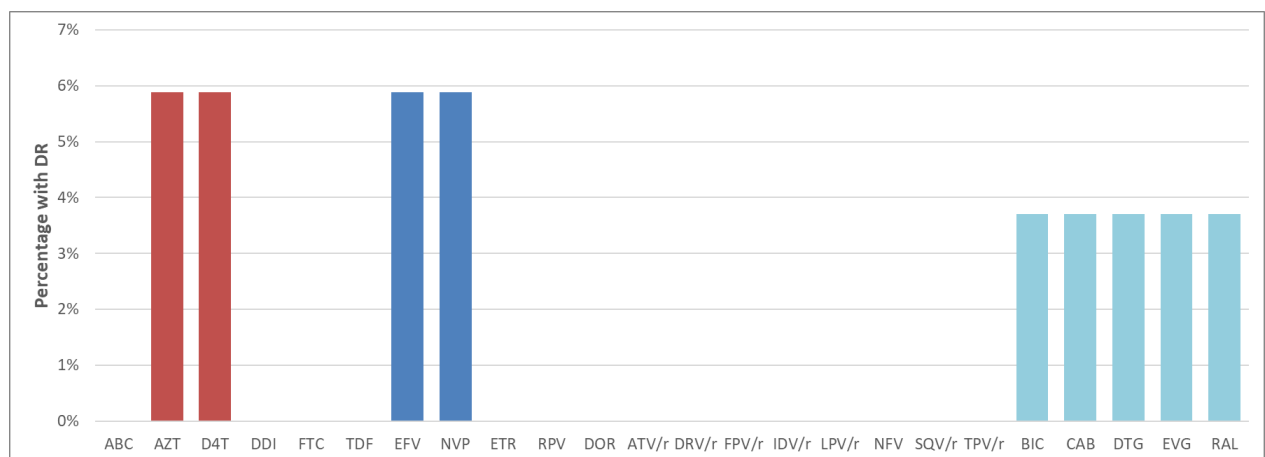


Figura 10. Resistencia en la zona 6 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

Los resultados de la zona 7 dejan entrever que el 9.0% de los pacientes estudiados tenían resistencia a EFV o NVP, mientras que la resistencia a cualquier NNRTI fue ligeramente más alta (10.4%) pero la resistencia a cualquier NRTI sensiblemente más baja (4.5%). Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se encontró un 13.4% pero no existieron casos de resistencia

conjunta a NRTI y EFV/NVP. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 13.4% y finalmente 1.6% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 11.

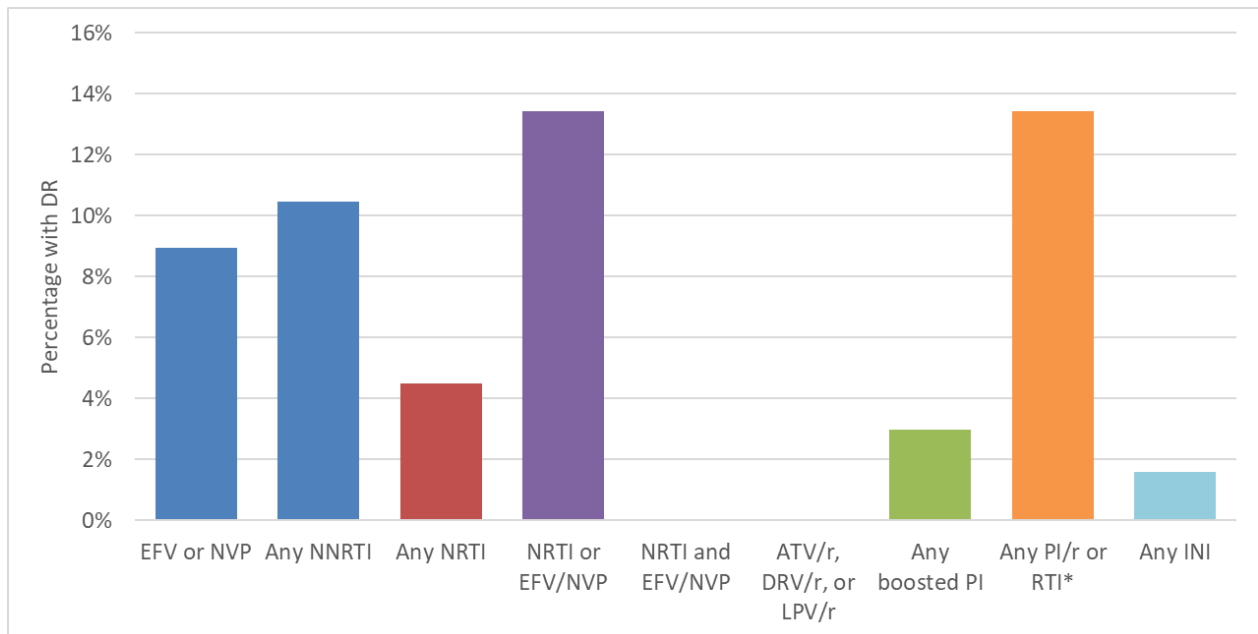


Figura 11. Resistencia en la zona 7 a las drogas antirretrovirales en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En cuanto a los diferentes agentes evaluados en la zona 7, los INNTR (azul) presentan los porcentajes de resistencia más altos para NVP y EFV (9.0%, respectivamente) y RPV (7.5%). En el caso de los INTR (rojo), destaca por primera vez DDI con 3.0%, seguida por el resto de agentes con 1.5% de los pacientes, mientras que en el caso de la familia de los IP (verde) únicamente el TPV/r (3.0%) mostró resistencia. Finalmente, de los INSTI (celeste) todos tuvieron un 1.5% de los pacientes estudiados con resistencia (figura 12).

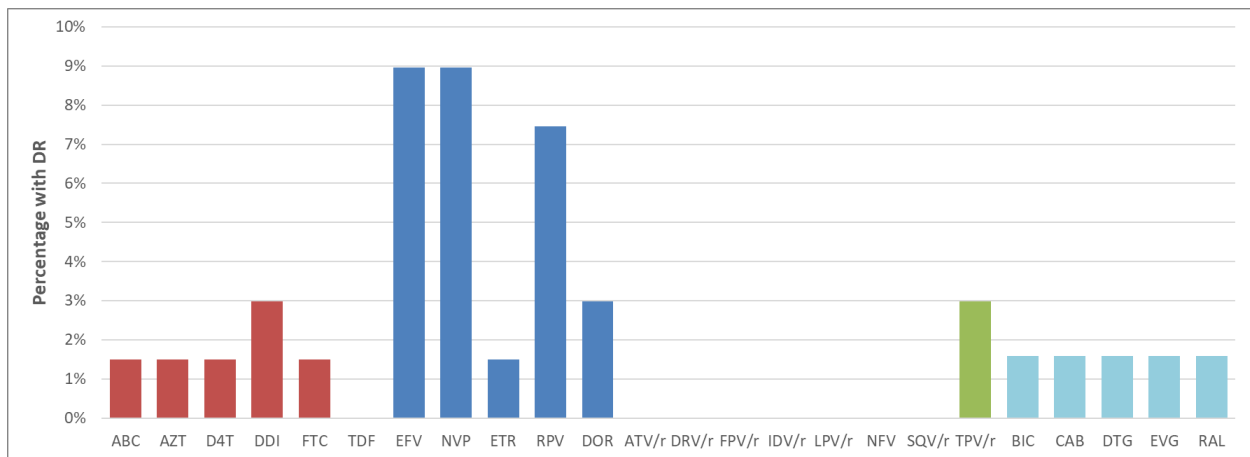


Figura 12. Resistencia en la zona 7 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En la zona 8 se encontró el porcentaje más alto en el país de resistencia a EFV o NVP (18.1%), así como la resistencia a cualquier NNRTI (19.8%) pero la resistencia a cualquier NRTI sensiblemente más baja (4.3%). Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP esta correspondió al 19.0%

pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP fue solo del 3.4% de los sujetos estudiados. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 19.5% y finalmente 3.5% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 13.

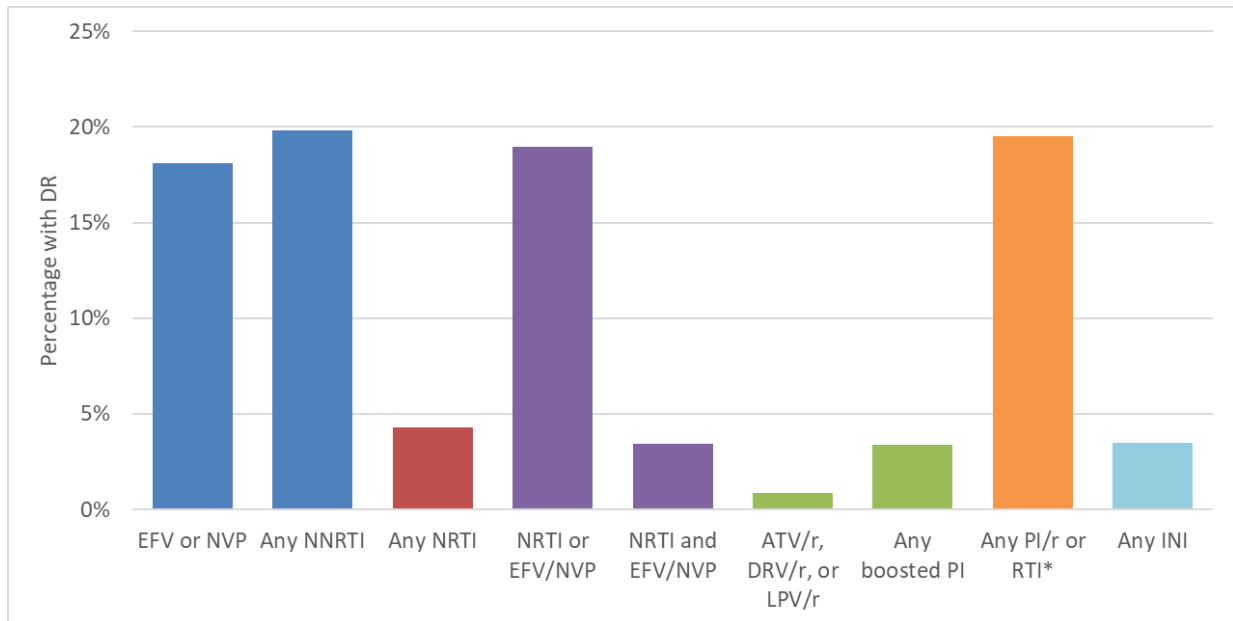


Figura 13. Resistencia en la zona 8 a las drogas antirretrovirales en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En lo referente a los diferentes agentes evaluados, en la zona 8, los resultados se presentan en la figura 14, donde se puede destacar que los INNTR (en azul) mostraron un alto porcentaje de resistencia contra NVP (18.1%) y EFV (17.2%), así como contra RPV y DOR (6.9% cada una). En cuanto a la resistencia a los INTR (en rojo), el 3.4% de los sujetos tuvieron resistencia a ABC, AZT y D4T, respectivamente. Dentro de los IP (verde), TPV/r mostró un 2.5% de resistencia, mientras que NFV y FPV/r tuvieron un 1.7% respectivamente. Finalmente, de los INSTI (celeste), RAL y EVG tuvieron un 3.5% de la muestra estudiada.

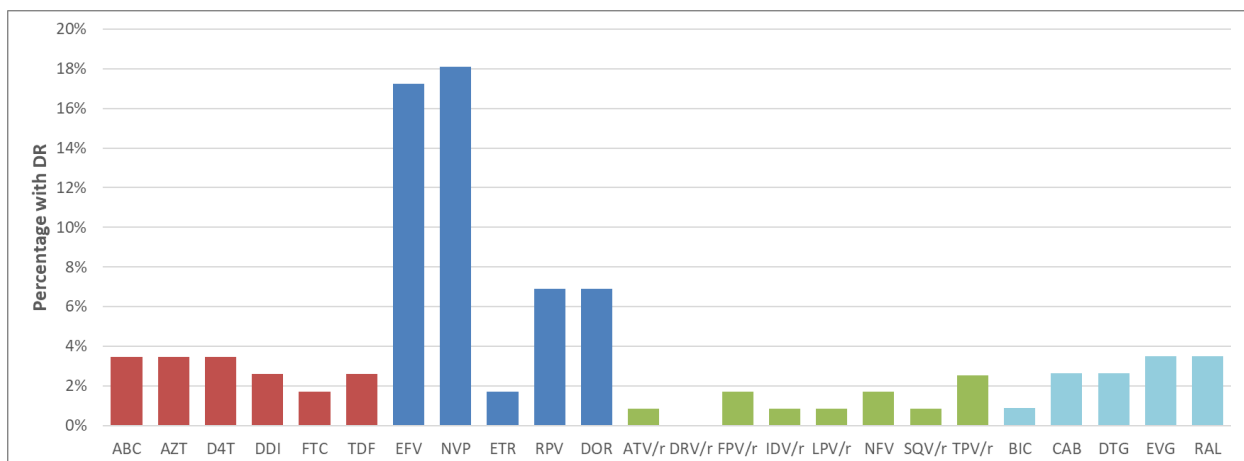


Figura 14. Resistencia en la zona 8 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En la zona 9 se encontró un 9.5% de resistencia a EFV o NVP, más bajo que el porcentaje a nivel país, mientras que la resistencia a cualquier NNRTI fue ligeramente más alta (13.5%) pero la resistencia a cualquier NRTI desapareció. Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se encontró un 9.5% pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP no hubo sujetos entre los estudiados. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 9.5% y finalmente ninguna muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 15.

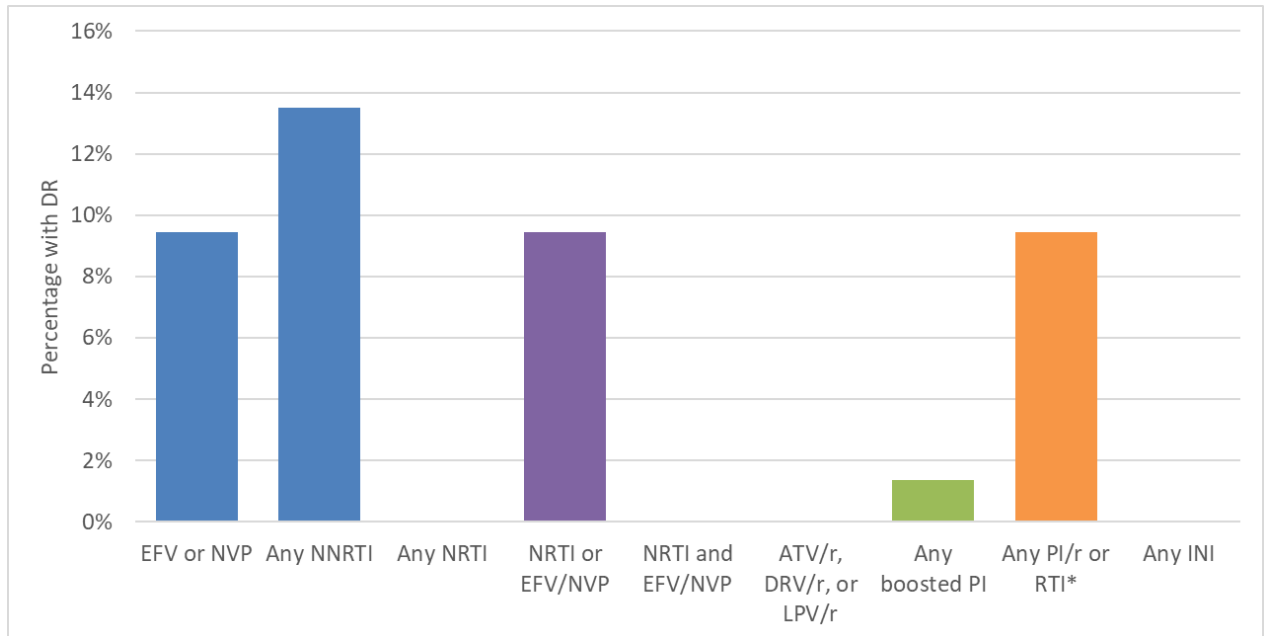


Figura 15. Resistencia en la zona 9 a las drogas antirretrovirales en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral

En la zona 9, los diferentes agentes evaluados, se presentan en la figura 16, en la cual se puede destacar la ausencia de sujetos identificados con resistencia a la familia de los INTR (en rojo) y de los INSTI (celeste). Sin embargo, el análisis de los INNTR (en azul) muestra resistencia al NVP (9.3%), EFV y RPV (8.0% cada uno) aunque fueron bastante más bajos que el promedio del país. Finalmente, en la zona 9 los IP (verde) que presentaron resistencia fueron TPV/r y NFV (1.4% cada uno).

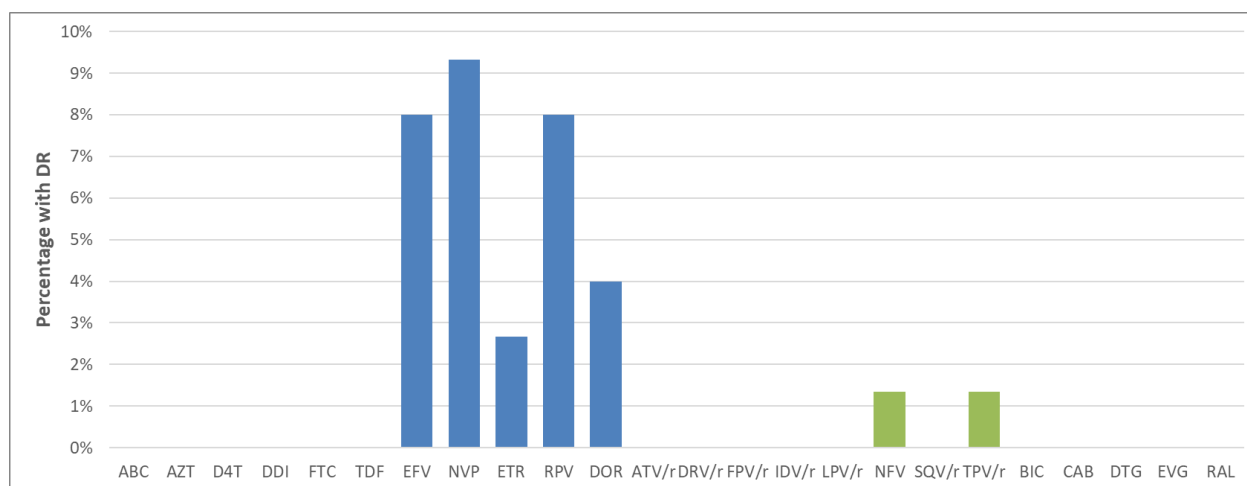


Figura 16. Resistencia en la zona 9 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral.

En la figura 17 se presenta un análisis combinado de los porcentajes de los pacientes estudiados con resistencia a los diferentes grupos de antirretrovirales analizados, distribuidos por zona de salud, y de donde se desprende que en el caso de EFV/NVP los valores más altos corresponden a las zonas 1 y 8, lo cual es consecuente con los datos sobre cualquier NNRTI, en donde, sin embargo, solo la zona 4 mantiene el mismo porcentaje que frente a EFV/NVP. En lo referente a los NRTI, se destaca que no hubo pacientes con resistencia en las zonas 4 y 9, mientras que el valor más alto, inclusive que el promedio país, se reporta en la zona 6.

Con relación al comportamiento de los PI o RTI, es el grupo con porcentaje de resistencia más alto a nivel país, pese a lo cual nuevamente las zonas 1 y 8 estuvieron por encima de ese promedio, mientras que en las zonas 4 y 5 se encontraron la menor cantidad de pacientes con resistencia. Finalmente, con INI si bien el porcentaje de resistencia a nivel país es relativamente bajo, llama la atención que en todas las zonas excepto la zona 5, se encontró inclusive por encima del promedio (tabla 4).

Tabla 10. Comparación entre las diferentes zonas de salud respecto a los porcentajes de resistencia encontrados en la población de pacientes sin exposición previa al tratamiento.

	EFV or NVP	Any NNRTI	Any NRTI	NRTI or EFV/NVP	NRTI and EFV/NVP	ATV/r, DRV/r, or LPV/r	Any boosted PI	Any PI/r or RTI*	Any INI
PAIS	13.2%	15.9%	3.4%	14.6%	2.0%	0.9%	3.1%	15.1%	2.1%
ZONA 1	16.7%	20.0%	3.3%	16.7%	3.3%	3.3%	3.3%	20.0%	3.3%
ZONA 4	5.8%	11.5%	0.0%	5.8%	0.0%	1.9%	7.7%	7.7%	2.0%
ZONA 5	8.7%	13.0%	2.2%	8.7%	2.2%	0.0%	2.2%	8.7%	2.3%
ZONA 6	5.9%	5.9%	5.9%	11.8%	0.0%	0.0%	0.0%	11.8%	3.7%
ZONA 7	9.0%	10.4%	4.5%	13.4%	0.0%	0.0%	3.0%	13.4%	1.6%
ZONA 8	18.1%	19.8%	4.3%	19.0%	3.4%	0.8%	3.4%	19.5%	3.5%
ZONA 9	9.5%	13.5%	0.0%	9.5%	0.0%	0.0%	1.4%	9.5%	0.0%

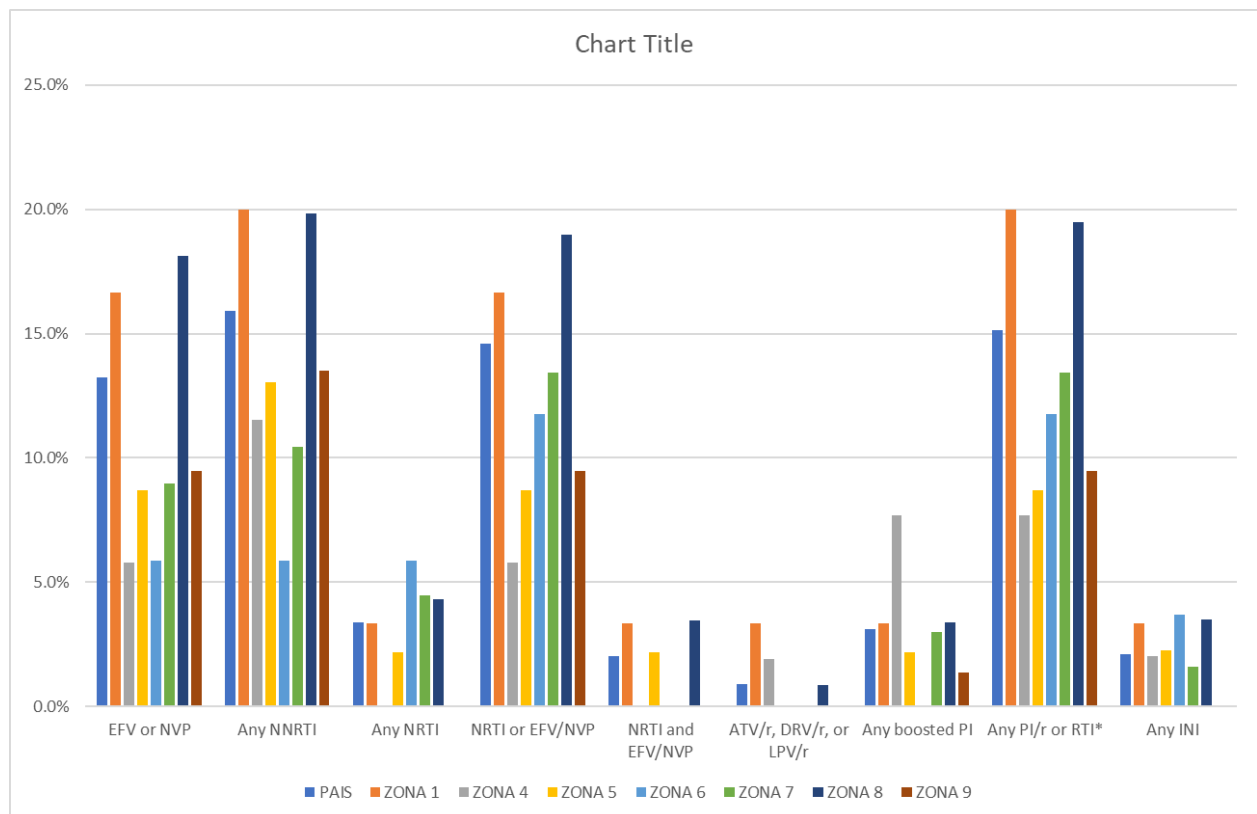


Figura 17. Comparación entre las zonas de salud y la resistencia a las drogas antirretrovirales en pacientes recién diagnosticados sin exposición previa al tratamiento antirretroviral

Frecuencias de resistencia en Grupo B: Pacientes con diagnóstico previo de VIH y que han recibido TAR (primera, segunda o tercera línea) por más de 6 meses continuos previos al estudio y con una carga viral detectable de más de 1000 copias/ml.

A nivel país, se encontró un 47.4% de resistencia a EFV o NVP, mientras que la resistencia a cualquier NNRTI fue ligeramente más alta (49.1%) pero la resistencia a cualquier NRTI sensiblemente más baja (35.8%). Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se encontró un 54.9% pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP solo correspondió al 28.3% de los sujetos estudiados. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 55.5% y finalmente 10.7% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 18.

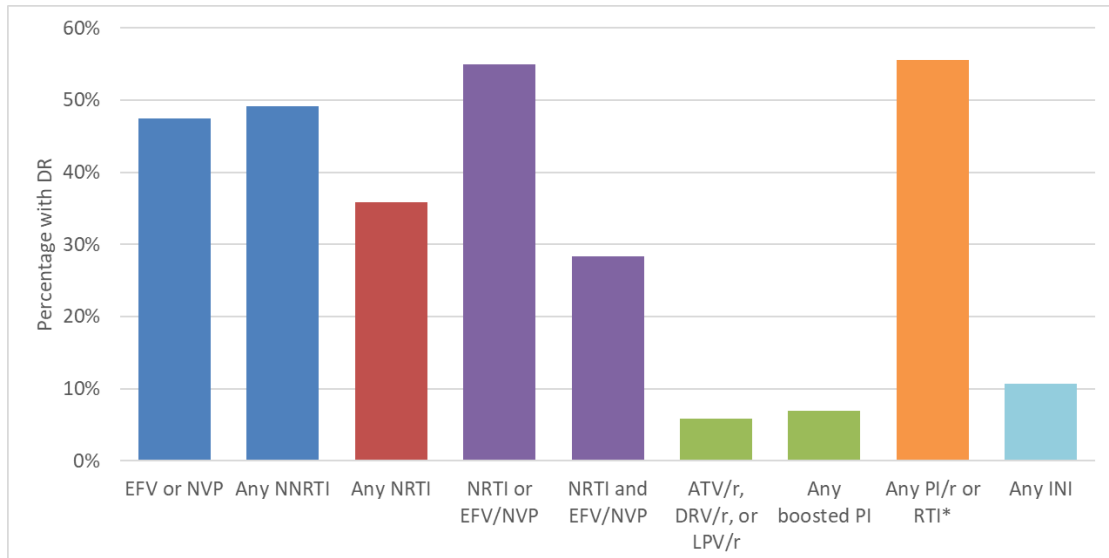


Figura 18. Resistencia a nivel país a las drogas antirretrovirales en pacientes "experimentados" o que han estado recibiendo TAR por más de seis meses y presentan una carga viral superior a 1000 copias.

Al desagregar esta información de acuerdo con los diferentes agentes evaluados, los resultados se presentan en la figura 19, donde se puede destacar que aquellos con mayor frecuencia son la NVP y EFV (47.4%, cada uno), seguido por DOR con 32.9%, todos ellos parte de la familia de los Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa (INNTR; color azul). En el caso de la familia de los Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa (INTR; color rojo), destacan ABC y FTC (35.3%, cada uno), seguidos de DDI con 24.9% de los pacientes, mientras que en el caso de la familia de los Inhibidores de la Proteasa (IP; en verde), la gran mayoría de los agentes estuvo alrededor del 5% de los pacientes. Finalmente, la familia de los Inhibidores de la Integrasa (INSTI; en celeste) mostró resistencia casi por igual al RAL (10.7%) y al EVG (10.1%), ligeramente menor a CAB (8.4%) y en 7.9% de los pacientes estudiados al BIC o DTG.

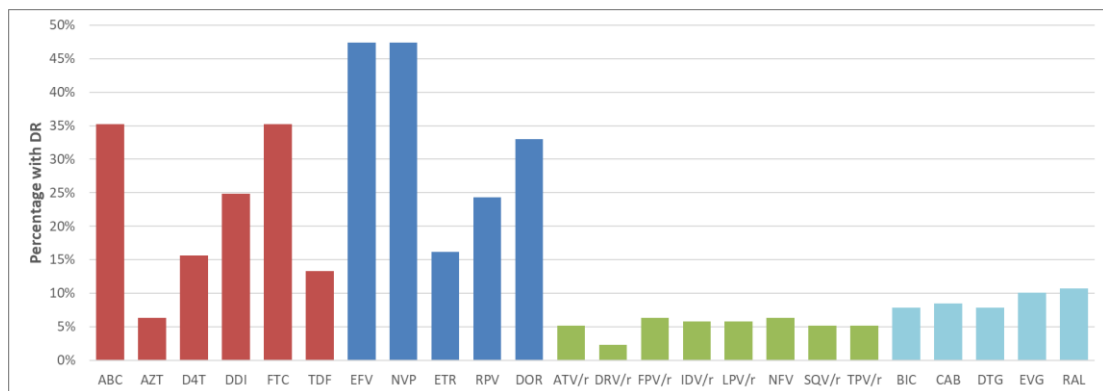


Figura 19. Resistencia en la muestra nacional a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes "experimentados" o que han recibido ART durante al menos 6 meses antes de inicio del estudio y tiene carga viral superior a 1000 copias.

En el caso de la zona 1, el 31.3% de resistencia a EFV o NVP, mientras que la resistencia a cualquier NNRTI fue sensiblemente más alta (40.6%) pero la resistencia a

cualquier NRTI fue aún más baja (25.0%). Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se encontró un 40.6% pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP solo correspondió al 15.6% de los sujetos estudiados. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 43.8% y finalmente 9.4% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 20.

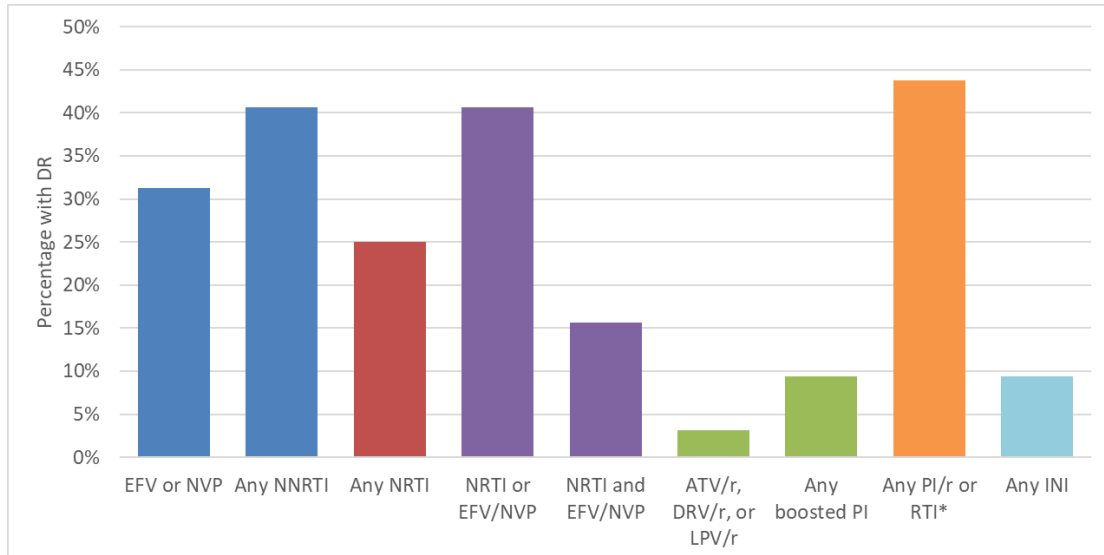


Figura 20. Resistencia en la zona 1 a las drogas antirretrovirales en pacientes "experimentados" o que han estado recibiendo TAR por más de seis meses y presentan una carga viral superior a 1000 copias.

Al desagregar esta información de acuerdo con los diferentes agentes evaluados, los resultados se presentan en la figura 21, donde se puede destacar que aquellos con mayor porcentaje de sujetos estudiados son la NVP y EFV (31.3%, cada uno), seguido por DOR con 21.9% (INNTR; color azul), aun cuando en todos los casos por debajo del promedio nacional. De igual forma, en los INTR (color rojo), destacan ABC y FTC (21.9%, cada uno), mientras que en el caso de los IP (en verde), 6.3% de los sujetos tuvieron resistencia a FPV/r, NFV o TPV/r. Finalmente, de los INSTI (en celeste) mostró resultados iguales al RAL y EVG (9.4%).

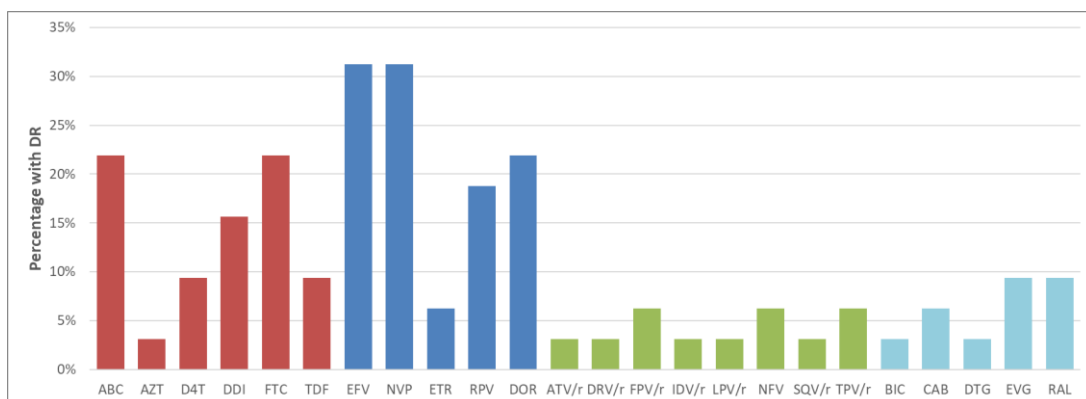


Figura 21. Resistencia en la zona 1 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes "experimentados" o que han recibido ART durante al menos 6 meses antes de inicio del estudio y tiene carga viral superior a 1000 copias

Para la zona 2 se encontró el 40.0% de los sujetos estudiados con resistencia a EFV, NVP o a cualquier NNRTI, pero solo la mitad de ellos presento resistencia a cualquier NRTI. Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se la encontró en 40.0% pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP nuevamente correspondió al 20.0% de los sujetos estudiados. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 40.0% y finalmente 20.0% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 20.

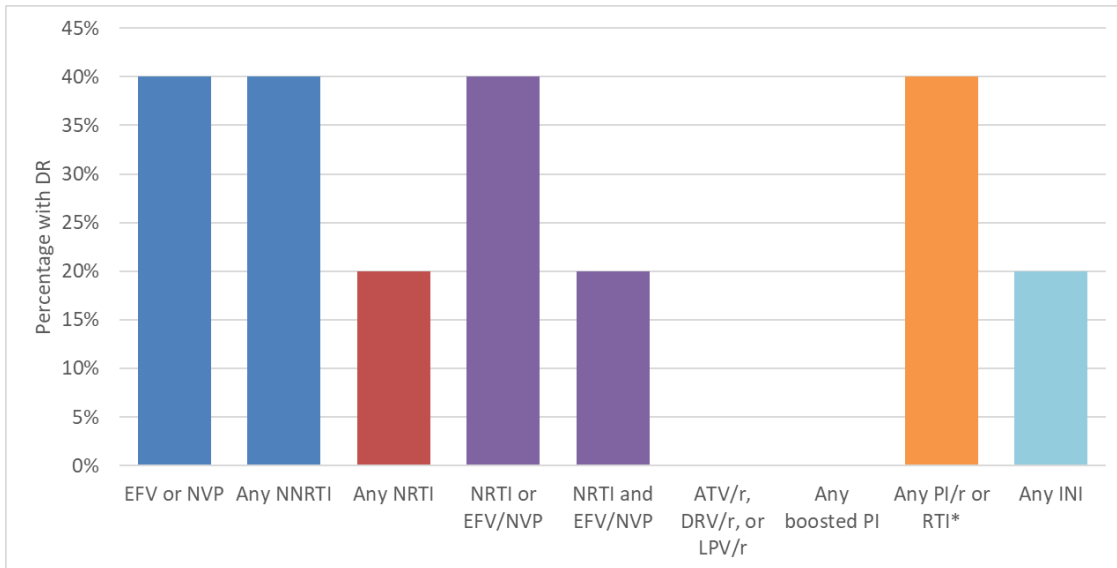


Figura 22. Resistencia en la zona 2 a las drogas antirretrovirales en pacientes "experimentados" o que han estado recibiendo TAR por más de seis meses y presentan una carga viral superior a 1000 copias.

Respecto a los diferentes agentes evaluados, en la figura 23 se destaca que la NVP, EFV y DOR representaron el 40.0% respectivamente (INNTR; color azul). Sin embargo, llama la atención que un 20% de pacientes presentaron resistencia a todos los los INTR (color rojo), mientras que no hubo casos encontrados en el grupo de los IP (en verde). Finalmente, de los INSTI (en celeste) mostró resultados iguales al RAL y EVG (20.0%).

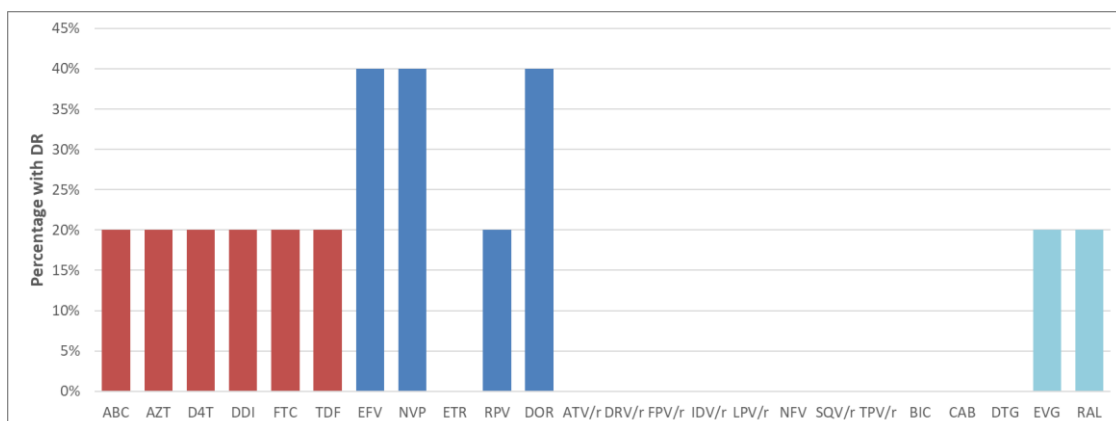


Figura 23. Resistencia en la zona 2 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes "experimentados" o que han recibido ART durante al menos 6 meses antes de inicio del estudio y tiene carga viral superior a 1000 copias

En la zona 4 el 50.0% de los sujetos estudiados con resistencia a EFV, NVP, o a cualquier NNRTI, pero solo el 35.7% de ellos presento resistencia a cualquier NRTI. Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se incrementó a 64.3% pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP correspondió solo al 21.4% de los sujetos estudiados. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 64.3% y finalmente tan solo 6.3% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; estos datos se representan en la figura 24.

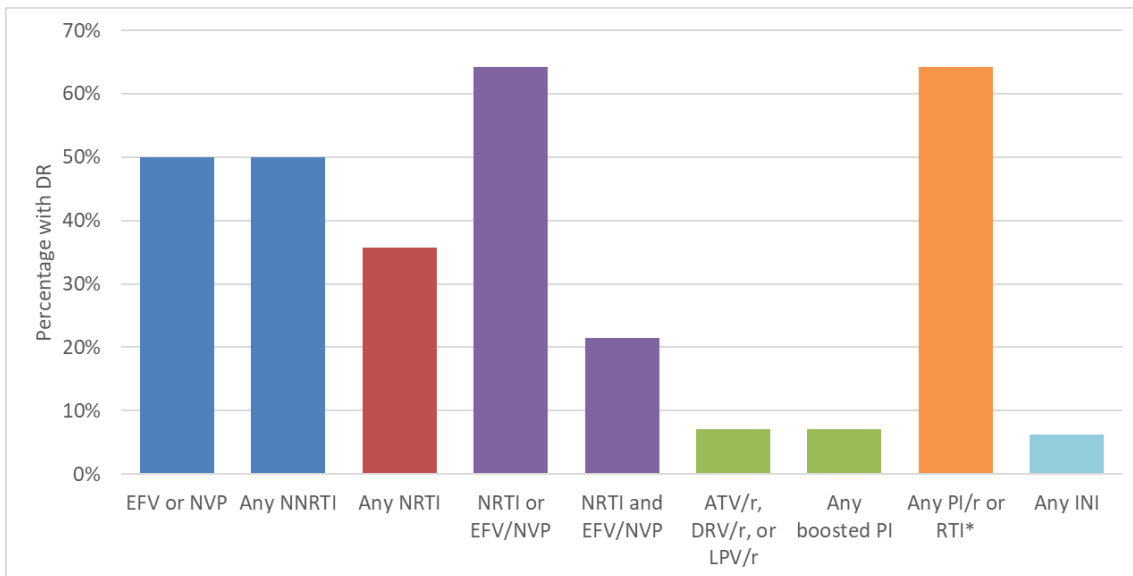


Figura 24. Resistencia en la zona 4 a las drogas antirretrovirales en pacientes "experimentados" o que han estado recibiendo TAR por más de seis meses y presentan una carga viral superior a 1000 copias.

El análisis en la zona 4 de los diferentes agentes individuales, muestra en la figura 25, el mismo porcentaje con NVP y EFV (50.0% cada uno) y entre RPV y DOR (28.6%) en representación de los INNTR (azul). Adicionalmente, entre los INTR (rojo), ABC y FTC comparten el mismo porcentaje (35.7% cada uno), seguidos por DDI (28.6%). En el grupo de los IP (verde) todos los agentes mostraron un 7.1% de frecuencia cada uno. Finalmente, todos los INSTI (celeste) tuvieron 6.3% de los casos.

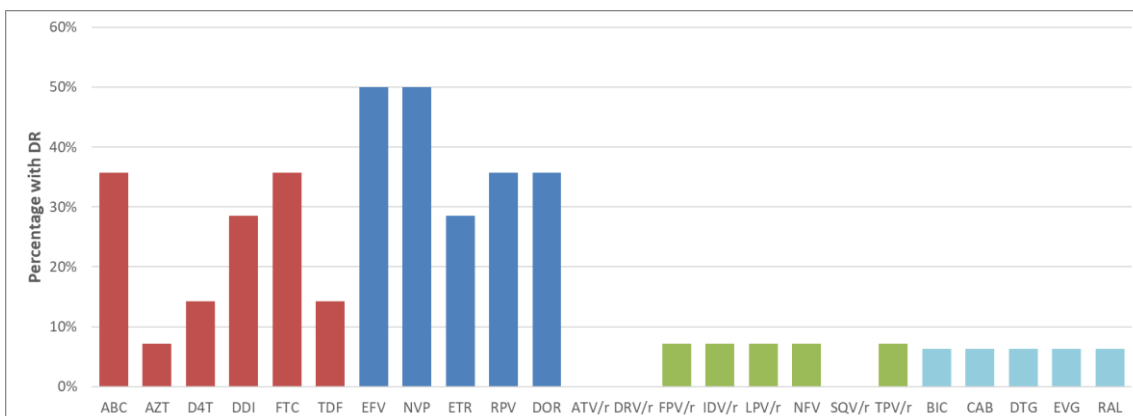


Figura 25. Resistencia en la zona 4 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes "experimentados" o que han recibido ART durante al menos 6 meses antes de inicio del estudio y tiene carga viral superior a 1000 copias

La resistencia a EFV, NVP, o a cualquier NNRTI en la zona 5 correspondió al 25% de los sujetos estudiados, mientras que no hubo casos de resistencia a cualquier NRTI. Al analizar la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 25.0% y finalmente no hubo resistencia a los INI (figura 26).

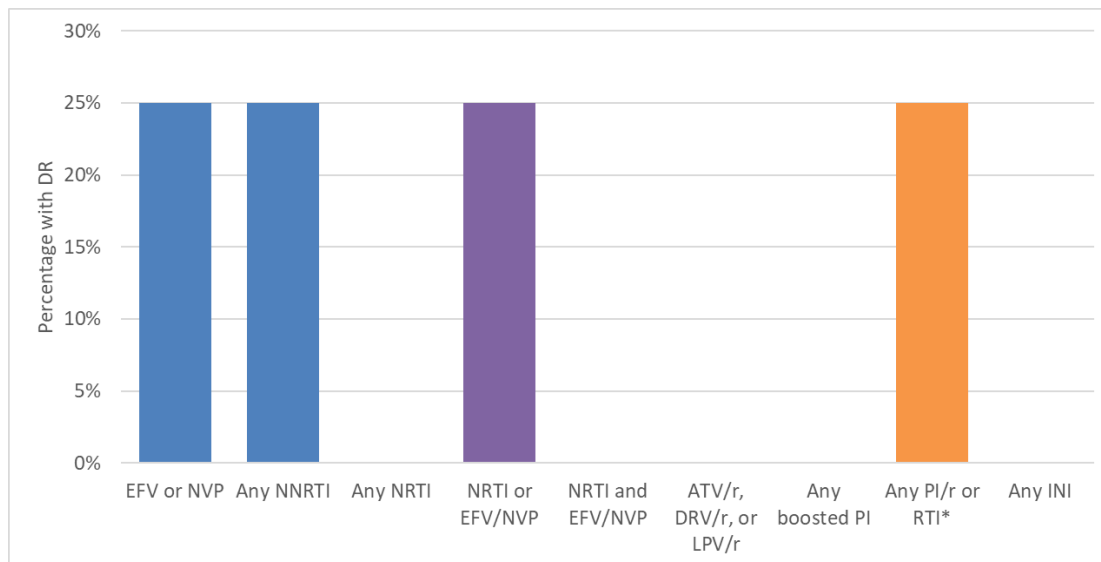


Figura 26. Resistencia en la zona 5 a las drogas antirretrovirales en pacientes "experimentados" o que han estado recibiendo TAR por más de seis meses y presentan una carga viral superior a 1000 copias.

En la zona 6 el 66.7% de los sujetos estudiados con resistencia a EFV, NVP, o a cualquier NNRTI, mientras que la resistencia a cualquier NRTI subió al 75%. La resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se incrementó aún más (83.3%) pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP el porcentaje disminuyó al 58.3% de los sujetos estudiados. Con relación a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 83.3% y finalmente un 15.4% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI; resultados disponibles en la figura 27.

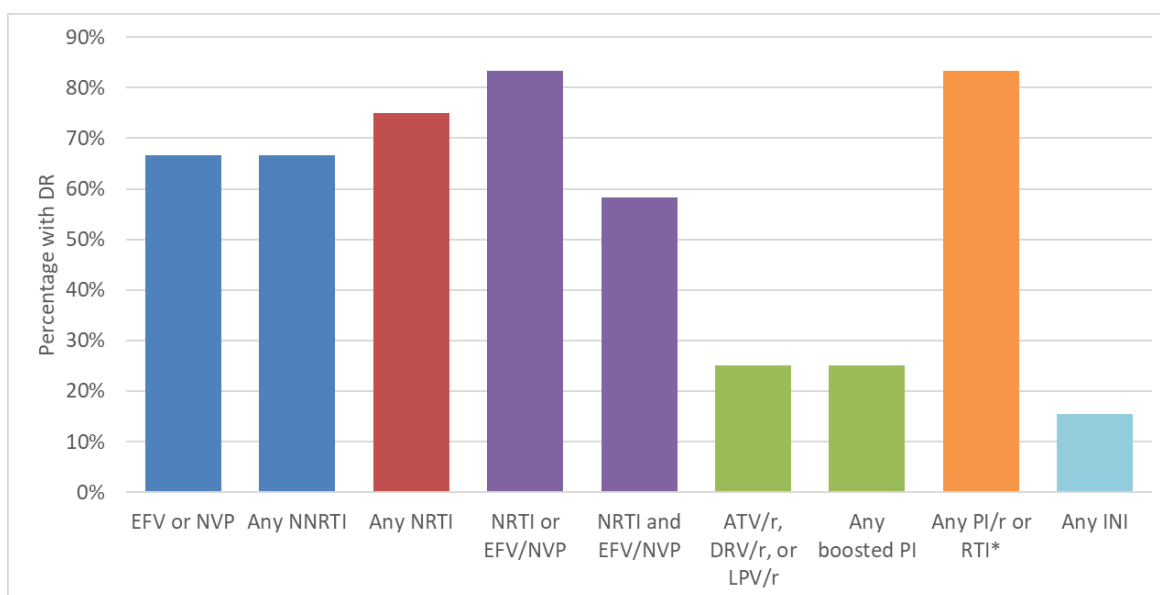


Figura 27. Resistencia en la zona 6 a las drogas antirretrovirales en pacientes "experimentados" o que han estado recibiendo TAR por más de seis meses y presentan una carga viral superior a 1000 copias.

En el caso particular de la zona 6, los agentes con resistencia más alta fueron los INTR (rojo), así ABC y FTC correspondieron a 75.0% cada uno, seguidos por DDI (58.3%), como se observa en la figura 28. En el caso de los INNTR (azul), tienen el mismo porcentaje NVP, EFV y DOR (66.7% cada uno). En el grupo de los IP (verde) casi todos los agentes mostraron un 25.0% cada uno, mientras que el RAL y EVG tuvieron el mayor porcentaje (15.4% cada uno) dentro de los INSTI (celeste).

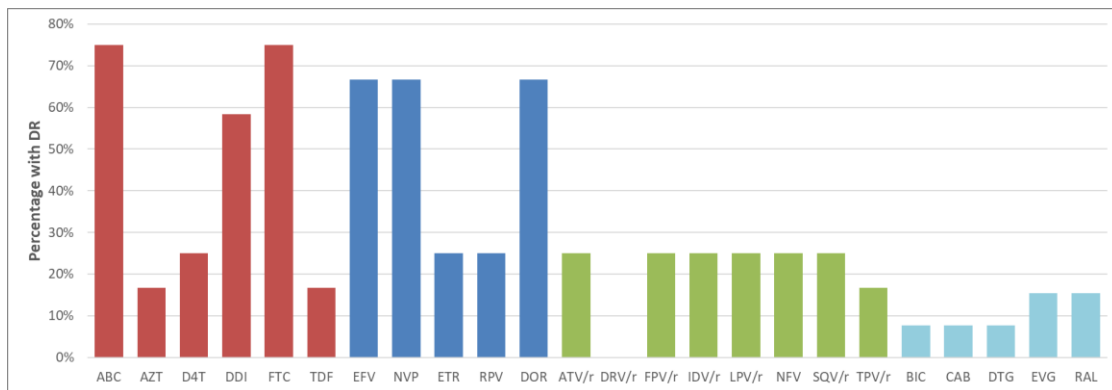


Figura 28. Resistencia en la zona 6 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes "experimentados" o que han recibido ART durante al menos 6 meses antes de inicio del estudio y tiene carga viral superior a 1000 copias

En la figura 29 se presenta a los sujetos estudiados en la zona presentaron resistencia a EFV, NVP, o a cualquier NNRTI en el 72.5% de los casos, junto a un 61.1% de resistencia a cualquier NRTI. En lo que respecta a la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un similar 72.2%, mientras que solo 25.0% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI.

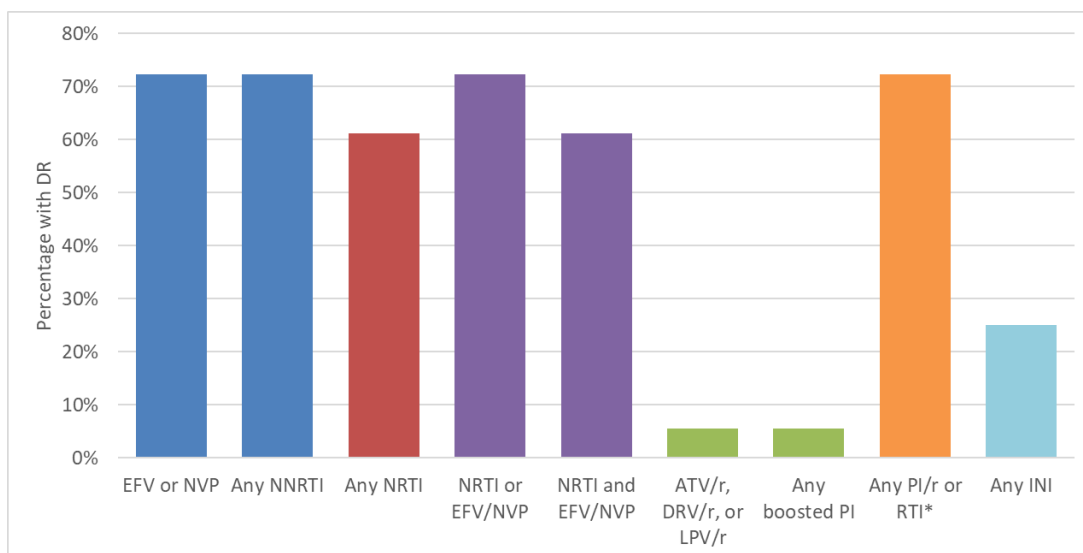


Figura 29. Resistencia en la zona 7 a las drogas antirretrovirales en pacientes "experimentados" o que han estado recibiendo TAR por más de seis meses y presentan una carga viral superior a 1000 copias.

Entre los diferentes agentes individuales, en la zona 7, se encontró el mismo porcentaje de sujetos con resistencia a NVP y EFV (72.2% cada uno), seguido por DOR (66.7%)

en representación de los INNTR (azul). En el caso de los INTR (rojo), ABC y FTC son los más frecuentes (61.1% cada uno), seguidos por DDI (44.4%) y D4T (38.9%). En el grupo de los IP (verde) cada uno de los agentes tuvo un 5.6% de frecuencia. Finalmente, todos los INSTI (celeste) mostraron resistencia en 20% de los casos, excepto RAL (25%; figura 30).

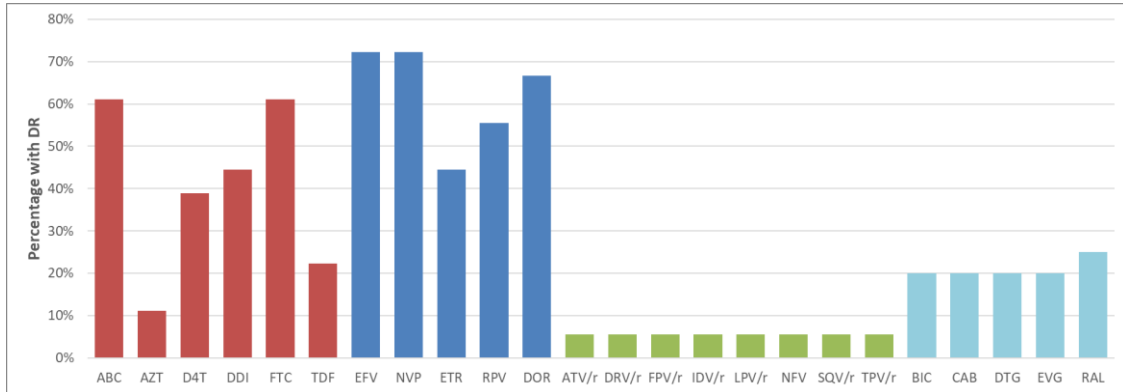


Figura 30. Resistencia en la zona 7 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes "experimentados" o que han recibido ART durante al menos 6 meses antes de inicio del estudio y tiene carga viral superior a 1000 copias

En el caso de la zona 8, como se presenta en la figura 31, la resistencia a cualquier PI/r o RTI se encontró un 56.0% de los sujetos estudiados, mientras que la resistencia al EFV, NVP, o a cualquier NNRTI, corresponde al 48.0% y la resistencia frente a cualquier NRTI fue del 33.3%. Al analizar la resistencia a un NRTI o a EFV/NVP se incrementó a 56.0% pero cuando se condicionó a resistencia conjunta a NRTI y EFV/NVP el porcentaje disminuyó a 25.3% de los sujetos estudiados. Finalmente tan solo 7.9% de la muestra presentó resistencia a cualquier INI.

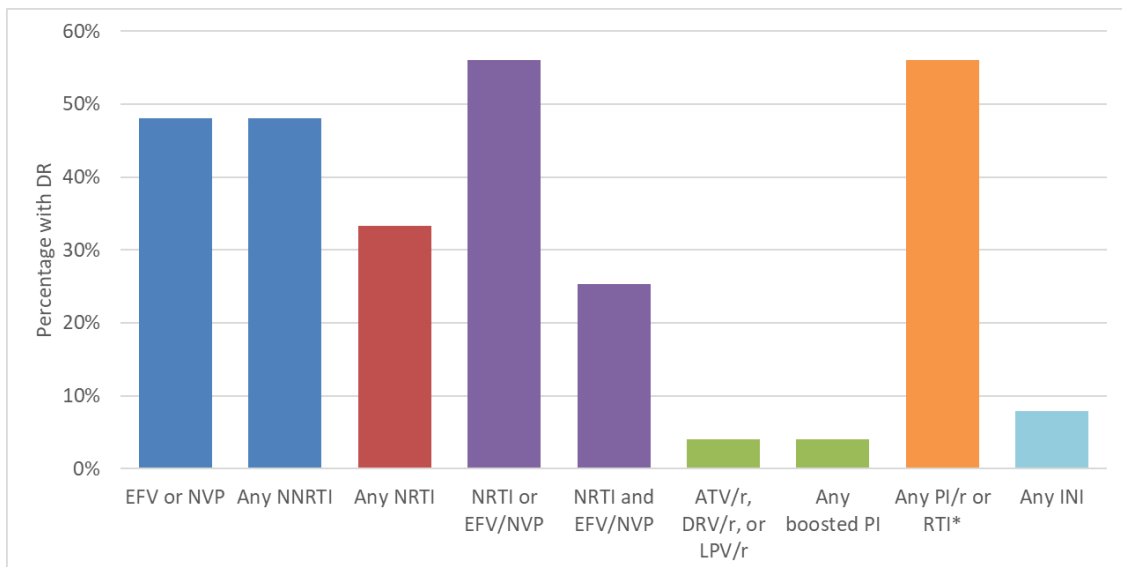


Figura 31. Resistencia en la zona 8 a las drogas antirretrovirales en pacientes "experimentados" o que han estado recibiendo TAR por más de seis meses y presentan una carga viral superior a 1000 copias.

En el análisis en la zona 8 respecto a los diferentes agentes individuales, se encontró el mismo porcentaje de sujetos con resistencia a NVP y EFV (48.0% cada uno) y bastante menor con DOR (25.3%) o RPV (18.7%) en representación de los INNTR (azul). En cuanto a los INTR (rojo), ABC y FTC comparten el mismo porcentaje (33.3% cada uno), seguidos por DDI (21.3%). En el grupo de los IP (verde) casi todos los agentes mostraron un 4.0% de frecuencia cada uno. Finalmente, 7.9% de los sujetos estudiado presentan resistencia a todos los INSTI (celeste; figura 32).

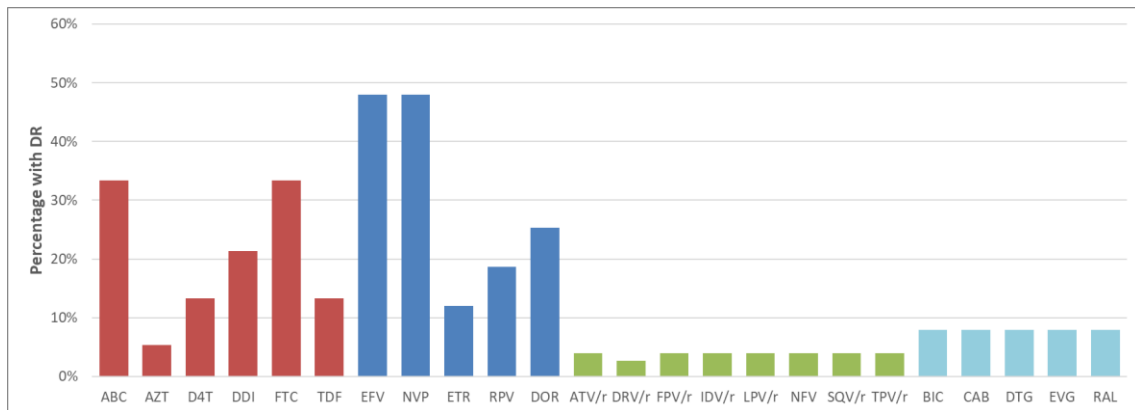


Figura 32. Resistencia en la zona 8 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes "experimentados" o que han recibido ART durante al menos 6 meses antes de inicio del estudio y tiene carga viral superior a 1000 copias

En la zona 9 se encontró el 22.2% de los sujetos estudiados con resistencia a EFV, NVP, o NNRTI. Lo mismo se encontró (22.2%) frente a cualquier NNRTI o a cualquier PI/r o RTI. En el caso de los INI, el 11.1% de la muestra presentó resistencia a este grupo (figura 33).

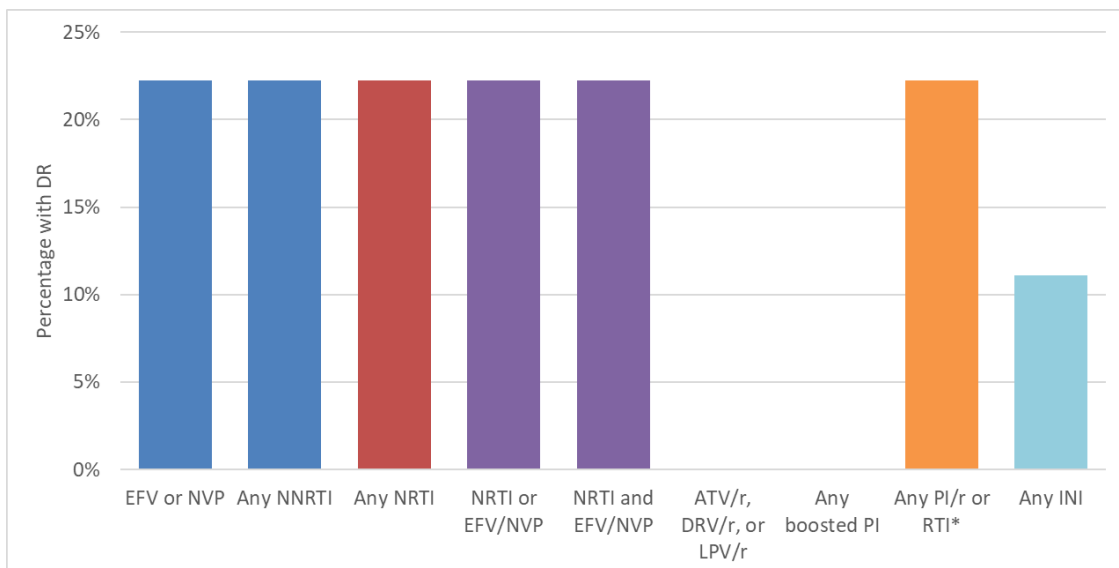


Figura 33. Resistencia en la zona 9 a las drogas antirretrovirales en pacientes "experimentados" o que han estado recibiendo TAR por más de seis meses y presentan una carga viral superior a 1000 copias.

La desagregación de los diferentes agentes individuales, en la zona 9 se muestra en la figura 34, donde comparten el mismo porcentaje (22.2%) casi todos los INNTR (azul). Adicionalmente, entre los INTR (rojo), el 22.2% de sujetos tienen resistencia a ABC o FTC, mientras que la mitad de ese porcentaje la tienen a los otros agentes excepto AZT. En el grupo de los IP (verde) no se detectaron casos de resistencia y frente a todos los INSTI (celeste) la resistencia se presentó en el 11.1% de los casos.

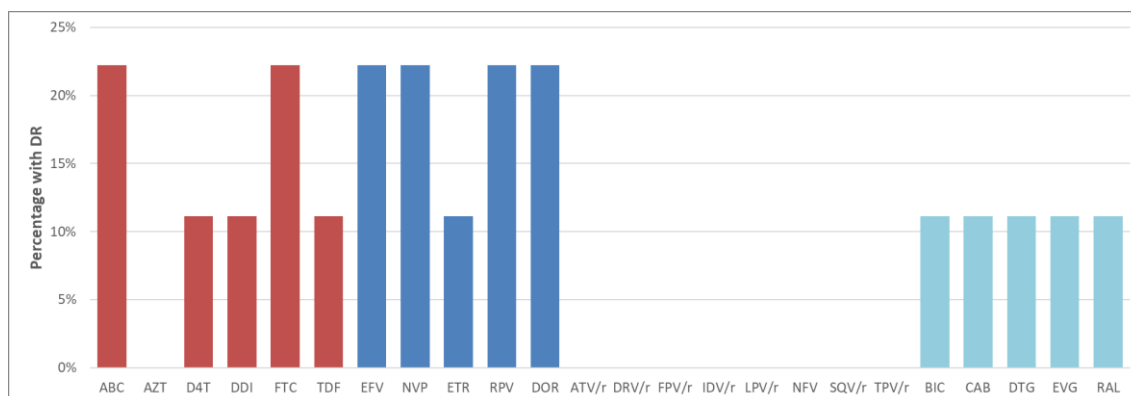


Figura 34. Resistencia en la zona 9 a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes "experimentados" o que han recibido ART durante al menos 6 meses antes de inicio del estudio y tiene carga viral superior a 1000 copias

En la figura 35 se presenta un análisis combinado de los porcentajes de los pacientes "experimentados" o que han recibido TAR durante al menos 6 meses antes del inicio del estudio y tienen una carga viral superior a 1000 copias y en los cuales se analizó la resistencia a los diferentes grupos de agentes antirretrovirales investigados, distribuidos por zona de salud.

De esta figura se desprende que, en este grupo de pacientes, los valores más bajos de resistencia frente al EFV/NVP corresponden a la zona 9 (22.2%), zona 5 (25.0%) y zona 1 (31.3%), lo cual es consecuente con los datos sobre cualquier NNRTI, en donde, sin embargo, la zona 1 se incrementa considerablemente (40.6%). En lo referente a los NRTI, se destaca que no hubo pacientes con resistencia en la zona 5, mientras que los valores más altos corresponden a la zona 6 (75.0%) y zona 7 (61.1%; tabla 5).

Tabla 11. Comparación entre las diferentes zonas de salud respecto a los porcentajes de resistencia encontrados en la población de pacientes "experimentados" o con exposición previa a TAR durante 6 meses antes del inicio del estudio.

	EFV or NVP	Any NNRTI	Any NRTI	NRTI or EFV/NVP	NRTI and EFV/NVP	ATV/r, DRV/r, or LPV/r	Any boosted PI	Any PI/r or RTI*	Any INI
PAIS	47.4%	49.1%	35.8%	54.9%	28.3%	5.8%	6.9%	55.5%	10.7%
ZONA 1	31.3%	40.6%	25.0%	40.6%	15.6%	3.1%	9.4%	43.8%	9.4%
ZONA 2	40.0%	40.0%	20.0%	40.0%	20.0%	0.0%	0.0%	40.0%	20.0%
ZONA 4	50.0%	50.0%	35.7%	64.3%	21.4%	7.1%	7.1%	64.3%	6.3%
ZONA 5	25.0%	25.0%	0.0%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	25.0%	0.0%
ZONA 6	66.7%	66.7%	75.0%	83.3%	58.3%	25.0%	25.0%	83.3%	15.4%
ZONA 7	72.2%	72.2%	61.1%	72.2%	61.1%	5.6%	5.6%	72.2%	25.0%
ZONA 8	48.0%	48.0%	33.3%	56.0%	25.3%	4.0%	4.0%	56.0%	7.9%
ZONA 9	22.2%	22.2%	22.2%	22.2%	22.2%	0.0%	0.0%	22.2%	11.1%

Con relación al comportamiento de los PI o RTI, la figura 35 muestra que el grupo con porcentaje de resistencia más bajo que el promedio país, pese a lo cual nuevamente la

zona 9 (22.2%) y la zona 5 (25.0%), mientras que en las zonas 8, 4, 7 y 6 se encontraron la mayor cantidad de pacientes con resistencia. Finalmente, con el grupo de los INI no se detectaron pacientes con resistencia en la zona 5, mientras que estuvieron por encima del promedio nacional la zona 9 (11.1%), zona 6 (15.4%), zona 2 (20.0%) y la zona 7 (25.0%; tabla 5).

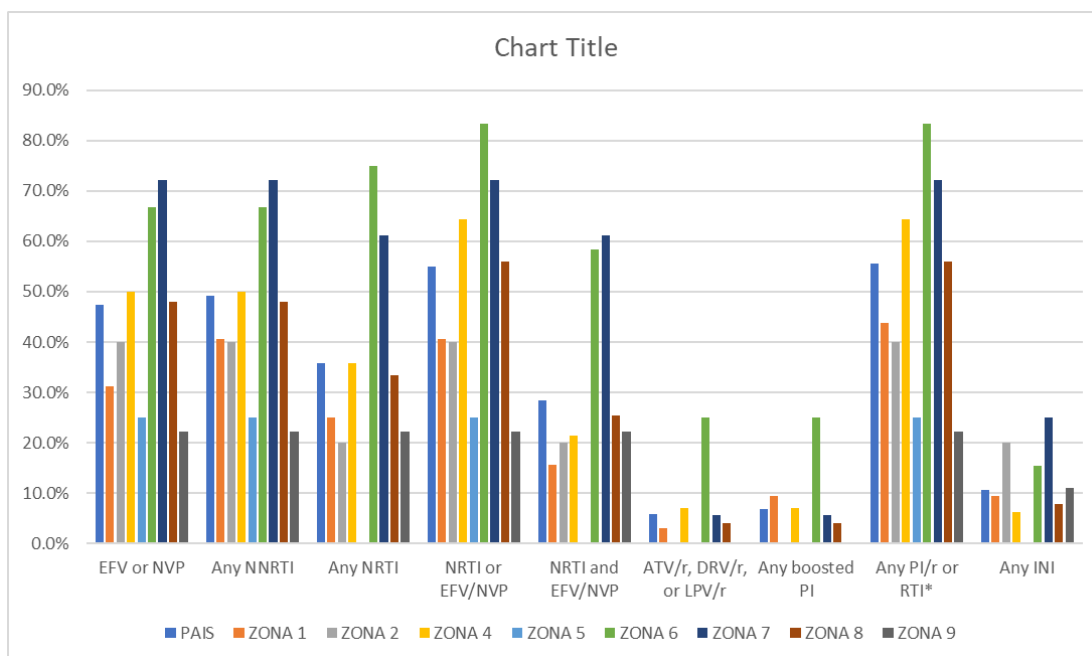


Figura 35. Comparación a nivel país de la resistencia a las diferentes drogas antirretrovirales, desagregadas por familia, en pacientes "experimentados" o que han recibido ART durante al menos 6 meses antes de inicio del estudio, por zonas de salud.

Finalmente, y de acuerdo a lo que fuera acordado con el Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en la ciudad de México, en el archivo ***Ecuador_genotipo_resultados*** (adjunto en formato electrónico e impreso en físico) se encuentran todos y cada uno de los reportes individuales, mismos que deberán ser entregados a cada una de las clínicas participantes, a fin de que los médicos tratantes, conocedores del ciego de la codificación, puedan a su vez entregar los informes a sus pacientes y de ser el caso, tomar las acciones correspondientes.

Conclusiones y Recomendaciones

- Es indiscutible la importancia de realizar este tipo de análisis, tanto en pacientes expuesto a tratamiento (experimentados) cuanto más en aquellos que recién son diagnosticados y van a comenzar TAR.
- Es importante sensibilizar a los diferentes actores, en cada una de las clínicas que brindan atención a personas viviendo con VIH, sobre el papel activo tienen en el desarrollo de este tipo de estudios y la dependencia que tiene de ello su éxito.
- Es importante que el Ministerio de Salud Pública, a través del equipo de la Estrategia Nacional de VIH, continúe con el proceso de fortalecimiento de la descentralización de las

- pruebas de carga viral, a fin de permitir que la identificación de pacientes con posible falla al tratamiento antirretroviral sea más fácil, particularmente en la zona 8.
- En el caso de los sujetos sin tratamiento previo (pre-exposición o naive) vale la pena revisar los datos de tendencia o histórico de inclusión de casos nuevos, pues hubo clínicas que no cumplieron con el valor matemáticamente calculado. Afortunadamente hubo otras clínicas dispuestas a colaborar y permitieron que se alcance el número establecido.
 - Sin embargo, en el caso de los pacientes con falla al tratamiento previo (experimentados) quizás el porcentaje estimado de resistencia sugerido por el equipo asesor de la OMS (10% para dolutegravir y 15% para otros tratamientos) fue muy alto y por lo tanto la dificultad para llegar a ese número propuesto. Adicionalmente, se hace notar al equipo de la Estrategia de VIH que la adopción de la terapia con dolutegravir no ha sido del todo uniforme como inicialmente se pensaba y muchos pacientes que habían presentado resistencia en meses pasados fueron recientemente cambiados a esta droga, razón por la cual, no calificaban para el estudio. De todas maneras, llama de sobremanera la baja participación de las dos zonas más grandes, en términos de población (zona 8 y zona 9).
 - En lo que respecta a resistencia a los fármacos antirretrovirales en los pacientes al diagnóstico o que no han sido previamente expuestos a TAR (naive), es importante destacar que a nivel país el 15.9% de los sujetos ya tienen resistencia a un NNRTI, la cual está por encima del límite (10%) recomendado por la OMS para iniciar una transición rápida a regímenes basados en dolutegravir como primera línea. Al desagregar por las diferentes zonas estudiadas, se destaca como de mayor preocupación la zona 1 (Esmeraldas, Carchi, Imbabura y Sucumbios) así como la zona 8 (Guayaquil), pero la única por debajo del umbral mencionado es la zona 6 (Azuay y Morona Santiago).
 - La resistencia a los NRTI tuvo un promedio nacional (3.4%) que está por debajo del estimado global (5.9%). Sin embargo, hay que prestar mayor atención a la zona 6, pues esta está justo en el límite global, aun cuando por debajo de lo reportado en el resto de los países de América (6.4%). Interesante que la zona 4 (Manabí y Santo Domingo de los Tsáchilas) y la zona 9 (Quito) no presentan sujetos con resistencia.
 - Los PI tienen, a nivel global, una baja frecuencia de resistencia (0.4%), que en el caso de las Américas es el doble (0.8%) y en el caso de Ecuador está aún por encima de ese valor (0.9%), esto debido principalmente a las altas frecuencias en la zona 1 (3.3%), zona 4 (1.9%) y la zona 8 (0.8%). Sin embargo, en el resto de las zonas del país no existen casos de resistencia a esta familia.
 - Con los INI, el porcentaje de sujetos con resistencia a nivel país es 2.1%, a pesar de que ciertas zonas tuvieron valores tan altos como 3.7% (zona 6), 3.5% (zona 8) y 3.3% (zona 1). Sin embargo, el promedio nacional resulta de la ausencia total de casos en la zona 9. Siendo este un grupo relativamente nuevo, la prevalencia global se estima en 0.6%, pero en la región de las Américas, donde ha sido probablemente más utilizado, se reporta un 2.7% de resistencia.
 - En el caso de los pacientes “experimentados” o que han recibido TAR durante al menos 6 meses antes del inicio del estudio y tienen una carga viral superior a 1000 copias, los valores de resistencia reportados frente a EFV/NVP a nivel mundial varían entre un 50% a 95%. Sin embargo, en Ecuador el 47.4% de pacientes tuvieron resistencia a EFV/NV, esto debido a valores bajos en la zona 9 (22.2%), zona 5 (25.0%) y zona 1 (31.3%), que contrastan con la zona 7 (72.2%) o la zona 6 (66.7%).
 - La resistencia a los NRTI, en los pacientes experimentados, está a nivel mundial en alrededor del 83% y es un poco menor en las Américas (75.5%), pero en el país se reporta considerablemente más baja (35.8%), puesto que inclusive en la zona 5 no hay casos detectados, mientras que en la zona 6 un 75% de pacientes tienen resistencia a este grupo.
 - Finalmente, con relación al comportamiento de los PI, el porcentaje de pacientes a nivel país es 55.5%, básicamente debido a la zona 6 (83.3%) y la zona 7 (72.2%). Mientras que en el

grupo de los INI el 10.7% de la población país tiene resistencia, con una zona 5 sin ningún caso y zonas como la 7 o la 2 que duplican el porcentaje nacional.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), “The Global HIV/AIDS pandemic, 2006.,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 55, no. 31, pp. 841–4, Aug. 2006.
2. UNAIDS, “AIDSinfo,” 2018. [Online]. Available: <http://aidsinfo.unaids.org/>. [Accessed: 11-Apr-2019].
3. UNAIDS, “UNAIDS DATA 2017,” 2017. [Online]. Available: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book. [Accessed: 28-Jan-2019].
4. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, “INFORME GAM ECUADOR. Monitoreo Global del SIDA,” 2017.
5. PAHO/Institutional Repository for Information Sharing, “ABORDAJE DE LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH,” OPS, 2018.
6. Vella S, Palmisano L. The global status of resistance to antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis.* 2005 Aug 15;41 Suppl 4:S239-46. doi: 10.1086/430784.
7. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, Richman DD. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):385-94. doi: 10.1056/NEJMoa013552.
8. Haidara A, Chamberland A, Sylla M, Aboubacrine SA, Cissé M, Traore HA, Maiga MY, Tounkara A, Nguyen VK, Tremblay C; Appuyer le Traitement Anti Rétroviral en Afrique de l'Ouest (ATARAO) Group 1. High level of primary drug resistance in Mali. *HIV Med.* 2010 Jul 1;11(6):404-11. doi: 10.1111/j.1468-1293.2009.00806.x.
9. Depatureaux A, Charpentier C, Collin G, Leoz M, Descamps D, Vessière A, Damond F, Rousset D, Brun-Vézinet F, Plantier JC. Baseline genotypic and phenotypic susceptibilities of HIV-1 group O to enfuvirtide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Sep;54(9):4016-9. doi: 10.1128/AAC.00100-10.
10. WHO. “Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance,” World Health Organization, 2018.
11. Vega Y, Delgado E, Fernández-García A, Cuevas MT, Thomson MM, Montero V, Sánchez M, Sánchez AM, Pérez-Álvarez L; Spanish Group for the Study of New HIV-1 Diagnoses in Galicia and Basque Country. Epidemiological Surveillance of HIV-1 Transmitted Drug Resistance in Spain in 2004-2012: Relevance of Transmission Clusters in the Propagation of Resistance Mutations. *PLoS One.* 2015 May 26;10(5):e0125699. doi: 10.1371/journal.pone.0125699.
12. Barennes H, Guillet S, Limsreng S, Him S, Nouhin J, Hak C, Srun C, Viretto G, Ouk V, Delfraissy JF, Ségéral O. Virological failure and HIV-1 drug resistance mutations among naive and antiretroviral pre-treated patients entering the ESTHER program of Calmette Hospital in Cambodia. *PLoS One.* 2014 Aug 28;9(8):e105736. doi: 10.1371/journal.pone.0105736.
13. Yanik EL, Napravnik S, Hurt CB, Dennis A, Quinlivan EB, Sebastian J, Kuruc JD, Eron JJ. Prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance differs between acutely and chronically HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Oct 1;61(2):258-62. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182618f05.

14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services., “Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV,” 2018.
15. Vray M, Meynard JL, Dalban C, Morand-Joubert L, Clavel F, Brun-Vézinet F, Peytavin G, Costagliola D, Girard PM; Narval Trial Group. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antivir Ther.* 2003 Oct;8(5):427-34. doi: 10.1177/135965350300800510.
16. Vercauteren J, Vandamme AM. Algorithms for the interpretation of HIV-1 genotypic drug resistance information. *Antiviral Res.* 2006 Sep;71(2-3):335-42. doi: 10.1016/j.antiviral.2006.05.003.
17. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, “Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.” [Online]. Available: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/how-cite>. [Accessed: 15-Oct-2020].
18. Campo JE. “HIV Antiretroviral Drug Resistance,” *J. AIDS Clin. Res.*, vol. 01, no. S5, pp. 1–4, Jan. 2013.
19. Haubrich R, Demeter L. International perspectives on antiretroviral resistance. Clinical utility of resistance testing: retrospective and prospective data supporting use and current recommendations. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Mar 1;26 Suppl 1:S51-9. doi: 10.1097/00042560-200103011-00006.
20. Stanford University, “HIVdb Program: Mutation List Analysis - HIV Drug Resistance Database,” 2020. [Online]. Available: <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/>. [Accessed: 28-Jan-2019].
21. Günthard HF, Calvez V, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing AM, Jacobsen DM, Richman DD. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Clin Infect Dis.* 2019 Jan 7;68(2):177-187. doi: 10.1093/cid/ciy463.
22. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, “Plan Estratégico Nacional Multisectorial para la respuesta al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida e infecciones de transmisión sexual (ITS),” 2018.
23. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, “CONSULTORÍA PARA REALIZAR ESTUDIO DE RESISTENCIA.” marzo 2021 .
24. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, “Boletín Anual VIH / SIDA y Expuestos perinatales Casos históricos por año VIH,” Quito, 2019.
25. OPS/OMS, “Vigilancia de la farmacorresistencia del VIH en adultos que reciben tratamiento antirretroviral (farmacorresistencia adquirida del VIH),” 2014.
26. Guidelines for Using HIV Testing Technologies in Surveillance. World Health Organization, 2009.
27. Mendoza Y, Castillo Mewa J, Martínez AA, Zaldívar Y, Sosa N, Arteaga G, Armién B, Bautista CT, García-Morales C, Tapia-Trejo D, Ávila-Ríos S, Reyes-Terán G, Bello G, Pascale JM. HIV-1 Antiretroviral Drug Resistance Mutations in Treatment Naïve and Experienced Panamanian Subjects: Impact on National Use of EFV-Based Schemes. *PLoS One.* 2016 Apr 27;11(4):e0154317. doi: 10.1371/journal.pone.0154317.
28. World Health Organization, “WHO/HIVRESNET HIV DRUG RESISTANCE LABORATORY OPERATIONAL FRAMEWORK HIV DRUG RESISTANCE,” 2017.

29. World Health Organization (WHO), “HIV DRUG RESISTANCE EARLY WARNING INDICATORS World Health Organization indicators to monitor HIV drug resistance prevention at antiretroviral treatment sites,” 2010.
30. World Health Organization (WHO), “HIV DRUG RESISTANCE SURVEILLANCE GUIDANCE: 2015 UPDATE,” 2015.
31. World Health Organization (WHO), “HIV DRUG RESISTANCE SURVEYS: TOOL FOR DATA ENTRY HIV DRUG RESISTANCE,” 2017.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Developing a reporting system for the surveillance of HIV drug resistance in Europe. Stockholm: ECDC; 2019
33. World Health Organization (WHO), “WHO HIV drug resistance database.” [Online]. Available: <https://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/hiv-drug-resistance-database/en/>. [Accessed: 28-Mar-2021].