

# HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis

R K Gupta, J Gregson, N Parkin, H Haile-Selassie, A Tanuri, L Andrade Forero, P Kaleebu, C Watera, A Aghokeng, N Mutenda, J Dzangare, S Hone, Z Z Hang, J Garcia, Z Garcia, P Marchorro, E Beteta, A Giron, R Hamers, S Inzaule, L M Frenkel, M H Chung, T de Oliveira, D Pillay, K Naidoo, A Kharsany, R Kugathasan, T Cutino, G Hunt, S Avila Rios, M Doherty, M R Jordan, S Bertagnolio

*Lancet Infect Dis. 2017 Dec 5. pii: S1473-3099(17)30702-8. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30702-8. [Epub ahead of print]*

**Comentado por:** Arkaitz Imaz. Hospital Universitario de Bellvitge

# Introducción

- Se estima que acceso al TAR a nivel mundial ha superado los 19,5 millones de personas y se espera que se siga incrementando para alcanzar el objetivo 90-90-90 de la OMS en 2020.
- Un aumento en la prevalencia de resistencia a ARV utilizados como tratamiento de inicio pondría en peligro alcanzar el objetivo supresión viral en el 90% de personas tratadas y debería hacer cambiar estrategias y guías de TAR.

# Introducción

- En 2010 la OMS estimó que la prevalencia de resistencia a los NNRTI utilizados en primera línea TAR en países de bajos y medianos recursos (PBMR) alcanzaba el 5,5%.
- Actualmente las guías de tratamiento en PBMR recomiendan como TAR de primera línea EFV + 2 NRTI.
- Se ha reportado en una revisión sistemática y meta-análisis en 2015 que en PBMR el 20% de los adultos que reciben TAR durante 12-60 meses no tiene CV indetectable.
- Teniendo en cuenta que entre el 70-90% de pacientes con FV a NNRTI seleccionan mutaciones de resistencia, existe un riesgo de incremento progresivo de transmisión de virus con resistencia a NNRTI.

# Introducción

- Las guías de TAR de la OMS actualizadas en 2016 recomiendan el TAR basado en NNRTI para todos los adultos VIH+ que inician o reinician el TAR.
- En la mayoría de PBMR no se establecen diferencias entre aquellas personas que inician o reinician un TAR de primera línea y por tanto no se tiene en cuenta el riesgo de resistencia asociado a exposición previa a TAR (NNRTI).
- Aunque la exposición previa a TAR hace más probable la presencia de resistencia a ARV no se ha realizado hasta ahora ningún estudio sistemático sobre el riesgo de resistencia y respuesta al TAR en este grupo de población.

# Introducción

- El aumento de resistencia primaria al TAR puede tener importantes consecuencias.
- Un estudio con modelos matemáticos sugirió que si la prevalencia de resistencia basal en personas que inician o reinician TAR de primera línea supera el 10% en Africa Subsahariana , la transmisión de virus resistentes podría resultar en 890.000 muertes por SIDA y 450.000 nuevas infecciones entre 2016 y 2030 si no se toman medidas específicas y se siguen utilizando NNRTI como única pauta de primera línea.
- Por este motivo la OMS estableció en Julio 2017 la recomendación de realizar test de resistencia basal en personas que inician o reinician un TAR de primera línea en aquellos países donde se reporte una alta prevalencia de resistencia a NNRTI (>10%).

# Introducción

- Una evaluación actual de la prevalencia de resistencia pre-TAR es esencial para optimizar la respuesta global a la infección por VIH.
- Este estudio tiene por objetivo contestar a esta pregunta.

# Métodos

- **Diseño**

Revisión sistemática y análisis de meta-regresión de la prevalencia de resistencia a ARV pre-TAR por regiones y del riesgo de resistencia entre aquellos pacientes que reconocen exposición previa a TAR.

# Métodos

- **Estrategia de búsqueda y criterios de selección**
  - Publicaciones: PubMed y Embase.
  - Abstracts y presentaciones en congresos: CROI, International AIDS Society Conference, International Drug Resistance Workshop
  - Además: datos no publicados de encuestas nacionales sobre resistencia respaldadas por la OMS.
  - 1 Enero 2001 a 31 Diciembre 2016.
  - Estudios en adultos (>15 años) que iniciaron un TAR de primera línea.
  - Regiones OMS: Pacífico Oeste, Sudeste Asia, Africa, Mediterráneo Este y América Latina /Caribe.
  - Para el análisis:
    - Pacífico Oeste, Sudeste Asia y Turquía (Europa): Asia
    - Análisis por separado de subregiones de África subsahariana:
      - África Este, África Sur, África Oeste/Central



# Métodos

Además de la prevalencia de resistencia en cada estudio se analizó:

- País, año de la muestra, sexo, grupo de riesgo, contexto urbano o rural, recuento de CD4 pre-TAR, número de genotipados analizados, exposición previa a ARV (si, no, desconocido).
- Número de personas con  $>1$  RAM,  $\geq 1$  RAM a NRTI,  $\geq 1$  TAM,  $\geq 1$  RAM a NNRTI y  $\geq 1$  RAM a PI

Si las secuencias individuales estaban disponibles: definición de RAM según la “WHO surveillance drug resistance-mutations list”. En el resto de casos se consideró la interpretación de los autores de los estudios basadas en el algoritmo *HIVdb* de la Univ. de Stanford, el listado de mutaciones de IAS-USA, y el algoritmo de la ANRS.

# Métodos

- **Análisis de los datos**
- Objetivos principales:
  - Caracterizar los cambios en la resistencia a lo largo del tiempo
  - Comparar la prevalencia de resistencia pre-TAR en personas naive y personas que reconocen exposición previa a ARV
  - Objetivos secundarios: Analizar si factores como: sexo, CD4, entorno rural o urbano o grupo de riesgo son predictores de riesgo de resistencia.
- Análisis de prevalencia de resistencia en una determinada región y punto de tiempo: se agrupan las diferentes prevalencias estimadas en los estudios incluidos y se utiliza un modelo de regresión logística sin predictores con efectos aleatorios (“*empty logistic regression model with a random effect*”).
- Evaluación de asociaciones con la prevalencia de resistencia (ej. año de calendario) se utilizó análisis de meta-regresión univariado.

# Resultados (I):

- Se identificaron 19.458 estudios potenciales de los cuales se incluyeron en el análisis **358 estudios**.
  - 56.044 adultos con datos sobre resistencia a ARV pre-TAR.
  - 63 países.
  - 299 estudios con información definida sobre localización.

Región	Genotipos	% sobre el total
África subsahariana	23 948	42,7%
América Latina/Caribe	16 008	28,6%
Asia	16 088	28,7%

- Se observó gran variabilidad en la prevalencia de mutaciones de resistencia reportada en los diferentes estudios incluso en la misma región geográfica.
- No se observó asociación de resistencia con características como sexo, CD4, grupo de riesgo o entorno rural/urbano.

# Resultados (II):

- La prevalencia de Resistencia a NNRTI fue mayor en estudios mas recientes respecto a estudios más antiguos en todas la regiones ( $p < 0,05$  para todas las regiones).
- Incremento anual en la Odds de resistencia a NNRTI pre-TAR por año

África Sur	23% (95% CI 16–29)
África Oeste y Central	17% (6–29)
Asia	11% (2–20)

- En África Este y América Latina/Caribe el incremento anual de la odds de resistencia pre-TAR descendió en los años más recientes (no necesariamente los cambios absolutos).
- Aumento anual estimado en la odds de resistencia a NNRTI pre TAR desde 2007:
  - África Este: 17% (5–30)
  - América Latina/Caribe: 11% (5–18)

# Resultados (III):

- La predicción del incremento anual de prevalencia de resistencia a NNRTI entre 2015 y 2016 fue:

Región	Incremento Prevalencia
África Sur	1,8%
África Este	1,3%
África Oeste/Central	1,0%
América Latina /Caribe	0,9%
Asia	0,3%

- La predicción de resistencia a NNRTI pre TAR en 2016 fue:

Región	Incremento Prevalencia
África Sur	11,0% (7,5–15,9)
África Este	10,1% (5,1–19,4)
África Oeste/Central	7,2% (2,9–16,5)
América Latina /Caribe	9,4% (6,6–13,2)
Asia	3,2% (1,8–5,6)

## Resultados (IV):

- Por el contrario, los cambios observados en la prevalencia de **resistencia a NRTI fueron pequeños y la predicción de prevalencia de resistencia a NRTI en 2016 fue < 5%** en todas las regiones.
- Para América Latina y Caribe, África Oeste/Central y Asia no se apreció una tendencia significativa en el aumento resistencia a NRTI a lo largo del tiempo ( $p > 0,05$ ).
- Aunque el incremento de resistencia a NRTI fue significativo en África Sur ( $p = 0,015$ ) y África Este ( $p = 0,017$ ), el cambio en la prevalencia de resistencia a NRTI fue pequeño.

# Resultados (V):

- Las mutaciones de Resistencia a NNRTI mas frecuentes (presentes en  $\geq 10\%$  de los individuos con Resistencia) fueron:
  - K103N: 793 [34%] de 2349 individuos con R pre TAR
  - Y181C: 215 [9%]
  - G190A: 200 [9%]
- Mutaciones de Resistencia a NRTI
  - La mas frecuente fue M184I/V (292 [12%] pacientes).
  - Las RAM a Tenofovir (K65R/N y L74V): 3% de los pacientes.
  - TAMs: D67N (134 [6%]) y M41 (267 [11%]).
- Resistencia a Inhibidores de Proteasa: universalmente baja (<1%).
- El número total de mutaciones de resistencia estuvo disponible en 249 estudios, incluyendo 29 898 pacientes.
- Total: 1452 pacientes con RAMs. **Media 1,53 mutaciones/paciente.**

# Resultados (VI):

- En 27 estudios incluyendo 6534 pacientes se dispuso de información sobre exposición previa a TAR .
  - 538 (8%)
  - Asociación con mayor prevalencia de Resistencia a NNRTI
- Diferencias significativas en la prevalencia de R a NNRTI pre-TAR entre pacientes con uso previo de TAR y pacientes naive en Asia, América Latina/Caribe y África Sur
- No se observaron diferencias significativas en África Este ni África Oeste/Central (aunque bajo poder estadístico debido al bajo número de pacientes con exposición previa a TAR, especialmente en África Oeste/Central)
- También las R a NRTI fue mas frecuente entre pacientes con exposición previa a TAR en todas las regiones (diferencias significativas en todas las regiones excepto África Este).



# Resultados (VII):

- 13 estudios incluyeron datos prospectivos sobre respuesta al TAR en pacientes con exposición previa a TAR en África.
- Aquellas personas que iniciaron TAR basado en NNRTI y que reconocían uso previo de TAR (n=83) tuvieron un riesgo de fracaso virológico (CV >1000 copias/mL) a los 12 meses superior a los pacientes naive (n=1944):
  - **odds ratio 2,91**, 95% CI 1,48–5,72 (ajustado por edad, CV basal, CD4 basal, TAR inicial, adherencia, estadio clínico OMS, año de inicio de TAR, sexo y resistencia pre TAR; p=0,002).

# Discusión

- Este estudio muestra que la prevalencia de resistencia primaria a ARV está creciendo en PBMR.
- Esta realidad contrasta con la situación en países de recursos elevados, donde la prevalencia de resistencia ha descendido en la última década.
- Las guías de TAR de la OMS de 2016, en las que se basan la mayoría de PBMR recomiendan el uso de NNRTI como TAR de primera línea, independientemente de la exposición previa a ARV.
- Este estudio muestra que en algunas regiones la resistencia primaria a NNRTI supera el umbral 10% , establecido recientemente como limite a partir del cual los países afectados deberían dar respuesta:
  - Introducir un TAR de primera línea con una familia diferente de los NNRTI
  - Utilizar test de resistencia basales para guiar el TAR inicial (si disponibilidad de laboratorio y coste asumible).

# Discusión

- Este estudio también aporta evidencia de que en pacientes que reconocen uso previo de ARV al inicio del TAR (mujeres con TAR durante embarazo, pacientes que reinician TAR de primera línea tras un periodo de interrupción, etc.) tienen un riesgo de resistencia a NNRTI y NRTI sustancialmente superior a los pacientes sin exposición previa a TAR.
- Datos de diferentes PBMR indican que estos pacientes con exposición previa a ARV suponen el 10-30% de personas que inician TAR de primera línea con NNRTI. Esta proporción podría crecer a medida que se extiende el acceso al TAR.
- El estudio también evidencia que el riesgo de FV en aquellos pacientes con exposición previa a ARV que inician TAR de primera línea con NNRTI el riesgo de FV es casi 3 veces superior al de los pacientes naive.

# Discusión

- La prevalencia de R a NRTI esta incrementando en regiones como África Sur y Este pero todavía es globalmente baja.
- A pesar del aumento del uso de TFV en PBMR y que se ha reportado R a TFV tras FV en África, la prevalencia de R primaria a TFV en este estudio resultó muy baja. No obstante, es importante mantener la vigilancia sobre la resistencia primaria a TFV ya que este es un fármaco de uso relativamente reciente en muchos PBMR.

# Fortalezas

- Este estudio aporta información sobre mas de 56.000 pacientes, de 63 países y con 16 años de seguimiento.
- El mayor estudio publicado sobre resistencia primaria a TAR.
- Se aporta además mas información sobre América Latina/Caribe y Asia permitiendo un análisis mas robustos de estas regiones donde no quedaba claro en estudios previos cuál era la situación de la resistencia primaria a NNRTI.

# Limitaciones

- Heterogeneidad entre estudios
  - Reduce el poder estadístico para detectar tendencias específicas en una región a lo largo del tiempo.
- Inclusión de estudios no representativos de la realidad de un país.
  - Se pueden estimar prevalencias de resistencia demasiado altas o bajas.
  - Sin embargo, los datos procedentes de encuestas con representación nacional mostraron estimaciones similares a estudios no representativos pero realizados en el mismo país.
- Hay pocos estudios realizados en entorno rural, por tanto el análisis refleja fundamentalmente la situación de resistencia primaria en zonas urbanas y periurbanas.
  - Sin embargo, a medida que aumenta el acceso al TAR sería esperable tendencias similares en zonas rurales que sigan los mismo programas de TAR.
- Inclusión de resultados obtenidos mediante diferentes sistemas de interpretación.
- No se tienen en cuenta mutaciones en dominio de conexión de la TI: puede infraestimar R a NNRTI y NRTI

# Conclusiones

- Los hallazgos de estudio refuerza la necesidad de implementar la vigilancia sobre la resistencia primaria a ARV en todos los países.
- La información de este análisis podrá ser de utilidad para elaborar estrategias para hacer frente al problema de la resistencia primaria en aquellos países donde se han alcanzado niveles altos de prevalencia.
- Es necesario implementar y reforzar las estrategias para monitorizar la respuesta al TAR (monitorizar la carga viral) y prevenir la selección de resistencias.
- Aquellos pacientes que inician un TAR de primera línea pero que han tenido exposición previa a TAR requerirían una atención/manejo especial dado el mayor riesgo de resistencias y FV.