

# Resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes diagnosticados de infección por el VIH en Gran Canaria entre los años 2002-2005

Mónica Sánchez Oñoro<sup>a</sup>, María José Pena López<sup>a</sup>, Miguel Ángel Cárdenes Santana<sup>b</sup>, José María Zarzalejos Andés<sup>b</sup> y Fernando Artiles Campelo<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Microbiología y <sup>b</sup>Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

**OBJETIVO.** Estudiar la prevalencia de resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales en pacientes diagnosticados de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) durante el período

2002-2005 y sus características clínico-epidemiológicas.

**PACIENTES.** Se realizó un estudio prospectivo de resistencias genotípicas mediante secuenciación genética de 125 pacientes (88,0% de los pacientes diagnosticados en el año 2002, 28,9% en 2003-2004 y 87,9% en 2005). Trece de ellos se diagnosticaron de infección primaria reciente.

**RESULTADOS.** En 16 pacientes (12,8%) se detectó la presencia de alguna mutación de resistencia, cuatro con infección reciente (30,8%) y 12 con infección crónica o de duración desconocida (10,7%). Seis pacientes (4,8%) presentaron alguna mutación de resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/tido, 9 (7,2%) a los no análogos y 2 pacientes (1,6%) a los inhibidores de la proteasa. Un paciente (0,8%) presentó multirresistencia. Se observó un mayor porcentaje de resistencias en los pacientes con subtipo B (15,5%), la población homosexual/bisexual (17,9%) y los pacientes diagnosticados en el año 2005 (17,9%). En los pacientes con diagnóstico de infección crónica o de duración desconocida, la tasa de resistencia aumentó desde un 9,3% en el año 2002 hasta un 16,3% en 2005.

**CONCLUSIONES.** La tasa global de resistencia a los fármacos antirretrovirales es elevada, tanto en pacientes con infección reciente como crónica, con una tendencia a aumentar en los últimos años. Las pruebas de detección de resistencias se deberían de realizar a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

**Palabras clave:** Resistencias primarias. Infección por VIH. Fármacos antirretrovirales.

Primary antiretroviral drug resistance among patients diagnosed with HIV infection in Gran Canaria (Spain) between 2002 and 2005

**BACKGROUND.** This study examines the prevalence of primary resistance to antiretroviral drugs in patients diagnosed with HIV infection during 2002 to 2005 and determines the clinical and epidemiological characteristics of this population.

**METHODS.** A prospective analysis of genotypic resistance was carried out in 125 patients by gene sequencing (88.0% diagnosed in 2002, 28.9% in 2003-2004, and 87.9% in 2005). Thirteen patients had a diagnosis of recent primary infection.

**RESULTS.** Sixteen patients (12.8%) carried viruses with at least one drug-resistance mutation; among them, 4 had recent infection (30.8%) and 12 chronic infection or infection of unknown duration (10.7%). Six patients (4.8%) presented at least one resistance mutation to nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors, 9 patients (7.2%) to non-nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors and 2 patients (1.6%) to protease inhibitors. One patient (0.8%) harbored a multidrug-resistant variant. The frequency of primary resistance was higher in patients with HIV subtype B (15.5%), in the homosexual/bisexual population (17.9%), and in patients diagnosed in 2005 (17.9%). Prevalence increased from 9.3% in 2002 to 16.3% in 2005 in chronically infected patients or those with unknown duration of the infection.

**CONCLUSIONS.** Primary resistance to antiretroviral drugs is high in both recent and chronic HIV infection and has increased in recent years. Genotype resistance testing in patients with a diagnosis of HIV infection is recommended before beginning antiretroviral therapy.

**Key words:** Primary resistance. HIV infection. Antiretroviral drugs.

## Introducción

En los últimos años se ha observado un incremento en la prevalencia de cepas resistentes a los fármacos en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que no han recibido previamente un tratamiento antirretroviral (TAR)<sup>1-4</sup>. Además, se ha detectado en estos pacientes la aparición de cepas multirresistentes<sup>5</sup>. Estas resistencias se producen por la transmisión de virus desde pacientes en TAR sin supresión completa de la replica-

Correspondencia: Dra. M.J. Pena López.  
Servicio de Microbiología.  
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.  
Barranco de la Ballena, s/n.  
35020 Las Palmas de Gran Canaria. España.  
Correo electrónico: mpenlop@gobiernodecanarias.org

Manuscrito recibido el 26-6-2006; aceptado el 23-2-2007.

ción viral, principalmente, por el uso de pautas de tratamiento subóptimas o por falta de adherencia. Se ha demostrado que la presencia de virus resistentes reduce la eficacia del tratamiento inicial y de los posteriores, ya que el fracaso virológico se produce antes<sup>1</sup>. Por tanto, la realización de una prueba de resistencia es útil para escoger la mejor opción de tratamiento y así conseguir una respuesta óptima.

La mayoría de los estudios de resistencias primarias se han realizado en pacientes con infección primaria reciente<sup>1,2,6,7</sup>. Las guías publicadas por las sociedades científicas recomendaban realizar pruebas de resistencia en la infección aguda o reciente y sólo aconsejaban realizarlos en pacientes con infección establecida cuando la prevalencia de resistencia esperada superase el 5%<sup>8,9</sup>. Estas recomendaciones se han basado en parte en que, en ocasiones, las subpopulaciones de cepas resistentes, tienden a ser minoritarias respecto a las cepas salvajes en ausencia de TAR, y las pruebas genotípicas, habitualmente usadas en los estudios de resistencia, no son capaces de detectar cepas minoritarias. Esta reversión en la proporción de mutantes resistentes respecto a las cepas salvajes, sin embargo, se ha observado principalmente en pacientes tras el TAR más que en aquellos infectados con cepas resistentes, las cuales se detectan durante tiempo prolongado. Por otra parte, los pacientes de nuevo diagnóstico que asisten a las consultas especializadas y que van a requerir un tratamiento presentan, en su mayor parte, una infección crónica o de duración desconocida.

Por estos motivos, realizamos este estudio para conocer la prevalencia de resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes diagnosticados de infección por VIH, tanto aguda como crónica, en una unidad de VIH de Gran Canaria (en donde toda la población tiene acceso gratuito al TAR) durante el período 2002-2005 y las características clínico-epidemiológicas de los mismos.

## Métodos

### Pacientes

Se realizó un estudio prospectivo en que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de infección por VIH en los años 2002 y 2005 y aquellos pacientes en que se solicitó por el clínico la realización de las pruebas de resistencia en los años 2003 y 2004, siguiendo las recomendaciones de los organismos oficiales. En los casos en que no se realizó la prueba de resistencia fue exclusivamente porque no se dispuso de muestra suficiente para el estudio o porque la carga viral plasmática era inferior a 1.000 copias/ml. Se estudiaron un total de 125 pacientes: 43 diagnosticados en el año 2002 (88,0% del total de pacientes), 31 en los años 2003-2004 (28,9%) y 51 en el año 2005 (87,9%). Trece de ellos se diagnosticaron de infección primaria reciente (5 en los años 2003-2004 y 8 en el año 2005), definida por una seroconversión documentada en los 12 meses previos, o evidencia de una infección aguda. Se recogieron los datos demográficos y clínicos de la población de estudio (edad, sexo, fecha de diagnóstico de la infección por VIH, prácticas de riesgo de infección, inmigración, carga viral basal, recuento de CD4 y subtipo de VIH).

### Muestras

Se extrajo muestra de sangre de los pacientes en tubos con antiocoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). En las primeras 2 h de la extracción se separó el plasma y se congeló a -80 °C en 3 aliquotas hasta la realización de la prueba. Antes del estudio de resistencia, se midió la carga viral plasmática mediante el equipo Cobas Amplicor HIV Monitor o Cobas TaqMan HIV (Roche Diagnostics). Para la realización de las pruebas de resistencia se requirió la presencia de más de 1.000 copias/ml de ARN-VIH en plasma.

### Pruebas de resistencia genotípicas

Las pruebas de resistencia se realizaron por secuenciación genética del gen *pol* que codifica la proteasa (PR) y la transcriptasa inversa (TI) usando el sistema Viroseq™ HIV-1 Genotyping System v.2 (Abbott Molecular). La interpretación de la secuencia se realizó con la base de datos de la Universidad de Stanford versión 4.2.2. (<http://hivdb.stanford.edu>). Las mutaciones en el gen de la TI para análogos de nucleósido/tido (ITIAN) consideradas fueron la M41L, E44DA, A62V, K65R, D67NG, T69I, K70R, L74V, V75AIMTS, F77L, Y115F, F116Y, V118I, Q151M, M184IV, L210W, T215YFCDESIV y K219QER y las asociadas a resistencia a los no análogos de nucleósido/tido (ITINAN) fueron la A98G, L100I, K101E, K103NS, V106AM, V108I, Y181CI, Y188LHC, G190ASEQ, P225H, M230L y P236L. En el gen de la PR se consideraron mutaciones mayores para los inhibidores de la proteasa (IP) la D30N, V32I, L33F, M46I/L, G48V, I50V, V82A/T/F/S, I84V y L90M.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó la prueba de chi cuadrado para comparar variables cualitativas. Se aceptó la significación estadística para una  $p < 0,05$ .

## Resultados

De los 125 pacientes incluidos en el estudio, en 16 (12,8%) se detectó la presencia de mutaciones de resistencia, 4 pacientes con infección reciente (30,8% del total de pacientes con infección reciente) y 12 pacientes con infección crónica o con duración de la infección desconocida (10,7%). En la tabla 1 se muestran las mutaciones de resistencia detectadas en estos pacientes. Seis pacientes (4,8%) presentaron mutaciones de resistencia a los ITIAN, 9 (7,2%) a los ITINAN y 2 pacientes (1,6%) a los IP.

En la tabla 2 se muestran las características epidemiológicas y clínicas de todos los pacientes incluidos en el estudio y de los pacientes con mutaciones de resistencia a los antirretrovirales. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con y sin resistencia a los fármacos antirretrovirales. Sin embargo, presentó mayor porcentaje de resistencias la población homosexual/bisexual (17,9%), frente a la heterosexual (12,2%) y adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) (0%), los pacientes con subtipo B (15,5%) frente al subtipo no B (3,6%) y los pacientes diagnosticados en el año 2005 (17,9%) en relación con los diagnosticados en 2002 (9,3%).

En los pacientes con diagnóstico de infección crónica o de duración desconocida, la tasa de resistencia aumentó desde un 9,3% (4 pacientes) en el año 2002 hasta un 16,3% (7 pacientes) en el año 2005.

## Discusión

En los pacientes con infección por VIH, la elección de la primera combinación de fármacos antirretrovirales es uno de los factores más importantes para conseguir una respuesta virológica máxima y duradera<sup>10</sup>. El tratamiento se debe elegir de forma que se facilite su cumplimiento y se conserven las opciones terapéuticas futuras. Debido al aumento en la prevalencia de resistencias primarias, las pruebas de sensibilidad se han convertido en una herramienta de ayuda para elegir la mejor opción al iniciar el TAR. La tasa global de resistencia primaria encontrada en nuestra población fue elevada (12,8%), similar a otros estudios realizados en diferen-

TABLA 1. Mutaciones de resistencia en la población estudiada e interpretación según la base de datos de la Universidad de Stanford

Mutaciones de resistencia	N (%)	Resistencia a ITIAN					
		AZT	d4T	ABV	ddl	3TC/FTC	TDF
M41L, V118I, L210W, T215Y	1	RAN	RAN	RI	RI	RBN	RI
E44D	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
E44D, V118I	2	NR	NR	NR	NR	Potencial RBN	NR
V118I	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
M184V	1*	NR	NR	Potencial RBN	NR	RAN	NR
<i>Subtotal</i>	<i>6 (4,8)</i>						
Resistencia a ITINAN							
K103N	6	EFV	NVP				
V106M	1*	RAN	RAN				
Y188L	1	RAN	RAN				
G190A	1	RAN	RAN				
<i>Subtotal</i>	<i>9 (7,2)</i>						
Resistencia a IP							
D30N	1	NFV	TPV	No evidencia de resistencia al resto de los IP			
L33F	1	RI	NR				
<i>Subtotal</i>	<i>2 (1,6)</i>						
<b>Total pacientes</b>	<b>16 (12,8)</b>						

\*El mismo paciente.

(%): número de pacientes (%); ITIAN: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleótido/sido; ITINAN: inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleótido; IP: inhibidores de la proteasa; RAN: resistencia de alto nivel; RI: resistencia intermedia; RBN: resistencia de bajo nivel; NR: no evidencia de resistencia; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ABV: abacavir; ddl: didanosina; 3TC: lamivudina; FTC: emtricitabina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; NFV: nelfinavir; TPV: tipranavir.

tes países europeos en los últimos años, en donde las resistencias globales oscilan entre un 8% en Francia<sup>11</sup>, 8,6% en Alemania<sup>12</sup>, 10,4% en un estudio multicéntrico realizado en 19 países en Europa<sup>4</sup> y un 14,2% en el Reino Unido<sup>3</sup>. Nuestra tasa de resistencia es casi el doble de la comunicada en un estudio multicéntrico realizado en España<sup>13</sup> entre los años 1997 y 2001 en donde participó nuestro hospital (6,7%). No obstante, los resultados de los diferentes estudios no siempre pueden ser comparables debido a diferencias en el diseño del estudio, ya que las tasas de resistencia pueden variar dependiendo de las características clínico-epidemiológicas de la población de estudio (si se incluyen sólo pacientes con infección aguda o con infección crónica, del subtipo de VIH más prevalente, de la edad media de la población, de los principales factores de riesgo, etc.), del período de tiempo en que se realiza (a lo largo de los años se ha observado un aumento en las tasas de resistencia), del acceso a los fármacos en las distintas regiones geográficas y de la interpretación de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

En nuestro estudio, los resultados del período 2003-2004 están limitados por la baja representatividad de las muestras, no obstante, observamos un aumento en los porcentajes de resistencia a lo largo de los años, llegando a casi un 18% en los pacientes diagnosticados en el año 2005 (16,3% en los pacientes con infección crónica), porcentaje cercano al comunicado en el Reino Unido, que es el país que ha comunicado las tasas más elevadas en Europa, en un estudio realizado en los años 2002-2003<sup>3</sup>. Además, hemos encontrado una alta tasa de prevalencia de resistencias en los pacientes con infección primaria (> 30%), superior a la comunicada en los últimos años en un estudio realizado en España<sup>14</sup>. Este porcentaje es uno de los más altos comunicados, aunque debe de contemplarse teniendo en cuenta que sólo se incluyen 13 pacientes con infección primaria reciente.

Con relación a las características de la población, observamos diferencias no significativas respecto al factor de riesgo de transmisión (mayor porcentaje de resistencia en la población homosexual/bisexual) y al subtipo de VIH. El bajo número de pacientes diagnosticados de infección por VIH con transmisión por ADVP en la población de Gran Canaria en los últimos años (<http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/3/3-5/3-5-6/boletin/ppal.jsp>), hace que la ausencia de resistencias en este grupo de pacientes no se pueda extrapolar a otros estudios. Las resistencias detectadas en los subtipos no B son más bajas que en el subtipo B al igual que en otros trabajos publicados<sup>4</sup>. Esto, probablemente, es debido al tiempo de exposición de los virus a los fármacos, ya que el subtipo B es más prevalente en Europa y Norteamérica y los subtipos no B en África y Asia, en donde no hay un acceso universal a los fármacos. No obstante, a medida que el acceso a los fármacos aumente o estos subtipos se distribuyan en otros países, estas resistencias probablemente aumentarán, y de hecho ya en algún estudio se ha observado un aumento en las resistencias en diferentes subtipos a lo largo de los años<sup>4</sup>.

En nuestro estudio, hemos detectado resistencias en todas las familias de fármacos antirretrovirales. Las tasas de resistencia más altas se han producido frente a los ITINAN (7,2%) y en todos los casos, un cambio en un solo nucleótido produjo resistencia a todos los fármacos de esta familia. Debido a que los ITINAN son fármacos de primera línea en el tratamiento inicial de los pacientes VIH, se hace imprescindible la realización de pruebas de resistencia a todos los pacientes, al menos si se va a iniciar un tratamiento con ITINAN. En relación con la resistencia a los ITIAN, sólo 2 pacientes presentaron altos niveles de resistencia; uno por la acumulación de mutaciones relacionadas con análogos de timidina (TAM) y otro por la muta-

TABLA 2. Características epidemiológicas de los pacientes con resistencia a los fármacos antirretrovirales

Características	N (%)	Pacientes con mutaciones de resistencia		p
		N (%)	p	
Sexo				
Varón	99 (79,8)	12 (12,1)	0,658	
Mujer	26 (20,2)	4 (15,4)		
Edad (años)				
≤ 40	76 (60,8)	12 (15,8)	0,213	
> 40	49 (39,2)	4 (8,2)		
Inmigrante				
Sí	28 (22,4)	4 (14,3)	0,789	
No	97 (77,6)	12 (12,4)		
ADVP				
Sí	12 (9,6)	0 (0,0)	0,163	
No	113 (90,4)	16 (14,2)		
Homosexual/bisexual				
Sí	56 (44,8)	10 (17,9)	0,127	
No	69 (55,2)	6 (8,7)		
Heterosexual				
Sí	42 (33,6)	5 (12,2)	0,888	
No	83 (66,4)	11 (13,1)		
Otro factor de riesgo				
Sí	16 (12,8)	1 (6,3)	0,401	
No	109 (87,2)	15 (13,8)		
Carga viral (copias/ml)				
≤ 30.000	34 (27,2)	4 (11,8)	0,832	
> 30.000	91 (72,8)	12 (13,2)		
Recuento CD4 (n./ml)				
≤ 500	83 (66,4)	11 (13,3)	0,831	
> 500	42 (33,6)	5 (11,9)		
Subtipo VIH				
B	97 (77,6)	15 (15,5)	0,097	
No B	28 (22,4)	1 (3,6)		
Año de diagnóstico				
2002	43 (34,4)	4 (9,3)	0,218	
2003-2004	31 (24,8)	3 (9,7)		
2005	51 (40,8)	9 (17,9)		

N(%): número de pacientes (%); ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ción en el codón 184. No obstante, se evidencia la presencia de mutaciones de resistencia en otros 4 pacientes, que por sí solas no generan resistencia pero, en estos casos, sería importante seleccionar bien la combinación de fármacos que hay que utilizar así como realizar un seguimiento temprano del paciente ya que hay una mayor probabilidad de fracaso terapéutico por la presencia de mutantes resistentes con menor capacidad de replicación (*fitness viral*). En relación con los IP, las tasas de resistencia son bajas y sólo se ha detectado un paciente con resistencia a nelfinavir por la mutación D30N y otro con una resistencia de bajo nivel a tipranavir por la L33F, que no generan resistencia cruzada con otros IP. Esta baja tasa encontrada probablemente se deba, en parte, a la mayor barrera genética de estos fármacos, lo que significa que, en general, precisan de la acumulación de varias mutaciones para que el VIH escape a su acción, a diferencia de las otras familias que son más lábiles a las mutaciones. No obstante, hemos detectado mutaciones secundarias a los IP en un alto porcentaje de los pacientes del estudio.

Probablemente, las resistencias globales en nuestra población sean incluso más altas que las detectadas, ya que no se puede excluir la presencia de mutantes con menor *fit-*

*ness viral* que pueden estar enmascaradas debido a la ausencia de presión selectiva del TAR. Estas mutantes se seleccionarán de forma rápida cuando se inicie un TAR, lo que favorecería el posterior desarrollo de resistencias al resto de los antirretrovirales. Esto supondría una progresión más rápida de la enfermedad y, secundariamente, un incremento de la transmisión de variantes resistentes debido al uso de terapias subóptimas. Debido a esto, creemos importante realizar estudios de seguimiento en pacientes en los que no se ha detectado una resistencia inicial a los fármacos antirretrovirales para detectar precozmente el fracaso terapéutico por resistencia a los antirretrovirales y así conocer la magnitud real de lo que consideramos que es un problema de salud pública.

En conclusión, debido al incremento continuo de las tasas de resistencia a los fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento inicial de los pacientes con VIH, nuestros datos apoyan el hecho de que se deben de realizar pruebas de resistencias a todos los nuevos pacientes diagnosticados de infección por VIH antes de iniciar un tratamiento antirretroviral, como ya recientemente se está recomendado. Las altas tasas de resistencia encontradas deben de ser tenidas en cuenta en la actualización de las recomendaciones sobre tratamientos iniciales y de profilaxis postexposición en nuestra área geográfica.

## Bibliografía

- Little SJ, Holte S, Routy J-P, Daar E, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med.* 2002;347:385-94.
- Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, Liu L, Liegler T, Petropoulos CJ, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA.* 2002;288:181-8.
- UK Group on transmitted HIV drug resistance. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ* 2005, doi: 10.1136/bmj.38665-534595.55.
- Wensing AMJ, Van de Vijver DA, Angarano G, Asjö B, Ballotta C, Boeri E, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis.* 2005;192:958-66.
- Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, Dillon B, Chesney MA, Tian H, et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med.* 1998;339:307-11.
- Boden D, Hurley A, Zhang L, Cao Y, Guo Y, Jones E, et al. HIV-1 Drug resistance in newly infected individuals. *JAMA.* 1999;282:1135-41.
- Little SJ, Daar ES, D'Aquila RT, Keiser PH, Connick E, Whitcomb JM, et al. Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. *JAMA.* 1999;282:1142-9.
- Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2001;19:53-60.
- Hirsch MS, Brun-Vézin F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis.* 2003;37:113-28.
- Havlir DV, Marchner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 team. *N Engl J Med.* 1998;339:1261-8.
- Chaix ML, Deschamps D, Harzic M, Schneider V, Deveau C, Tamalet C, et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus infection in France. *AIDS.* 2003;17:2635-43.
- Oette M, Kaiser R, Däumer M, Petch R, Fätkenheuer G, Carls H, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:573-81.
- Guerrero A, Cañizares A, Tomás S, Velasco D, Cartelle M y grupo de estudio para las resistencias primarias del VIH en España. Prevalencia de resistencia a los fármacos antirretrovirales en pacientes españoles infectados por el VIH y sin tratamiento previo. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23:605-8.
- De Mendoza C, Rodríguez C, Eirós JM, Colomina J, García F, Leiva P, et al. Antiretroviral recommendations may influence the rate of transmission of drug-resistant HIV type 1. *Clin Infect Dis.* 2005;41:227-32.