

Prevalencia de mutaciones de resistencia primaria en los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en la provincia de Málaga

Rosario Palacios^a, Isabel Viciano^b, Iván Pérez de Pedro^c, Javier de la Torre^d, Fátima Roperó^b, Sonsoles Fernández^e, Fernando Salgado^f, Juan Roldán^g, Juan de Dios Colmenero^c, Manuel Márquez^a y Jesús Santos^a en representación del Grupo Malagueño para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. ^bServicio de Microbiología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. ^cServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos Haya. Málaga. Servicio de Medicina Interna. ^dHospital Costa del Sol. Marbella. ^eHospital de la Axarquía. Vélez-Málaga. ^fHospital de la Serranía. Ronda. ^gHospital Comarcal de Antequera. Antequera. España.

INTRODUCCIÓN. La prevalencia de mutaciones primarias de resistencia varía según los estudios. Analizamos dicha prevalencia, así como los subtipos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en nuestra área.

MÉTODOS. Estudio prospectivo en el que se realiza un test genotípico (*Trugene HIV-1 genotyping kit*; Bayer Healthcare Diagnostics) de resistencias e identificación del subtipo de VIH a todos los pacientes diagnosticados de infección por VIH en la provincia de Málaga durante el año 2005.

RESULTADOS. Se diagnosticaron 172 casos, 6 de ellos seroconvertidos recientes. Presentaron mutaciones de resistencia el 7,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,5; 12,0%) de los 153 pacientes en los que se pudo tener un test genotípico (6 a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos [ITINAN], 4 a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos [ITIAN], y 3 a los inhibidores de la proteasa [IP]). El 81,8% de los pacientes tenían subtipo B del VIH y el 18,1% no B (51,8% de ellos eran subsaharianos en los que la prevalencia de este subtipo fue del 73,6%). Entre los pacientes europeos sólo los españoles presentaron subtipo no B (prevalencia del 7,7%). El único factor que se asoció con mutaciones de resistencia fue la seroconversión (*odds ratio* [OR]: 9,2; IC 95%: 1,3-61,9; $p < 0,02$).

CONCLUSIONES. La prevalencia de mutaciones de resistencia en pacientes con nuevo diagnóstico de infección por el VIH en la provincia de Málaga no es despreciable, y la seroconversión es el único factor que se asoció a su presencia. Destaca la alta prevalencia de VIH subtipo no B en la población española. Con estos datos se debe recomendar la realización de tests genotípicos de resistencia en todos los nuevos diagnósticos de nuestra área.

Palabras clave: Infección por VIH. Resistencias primarias. Seroconvertidos. Subtipos VIH.

Prevalence of primary resistance mutations in patients with newly diagnosed HIV infection in the province of Málaga (Spain)

INTRODUCTION. The reported prevalence of primary resistance mutations differs between studies. An analysis was performed to determine the prevalence of primary resistance mutations and HIV subtypes in our area.

METHODS. Prospective study performed in all patients diagnosed with HIV in the year 2005 in the province of Malaga (Spain). Plasma samples from these patients were tested for genotypic resistance (TruGene HIV-1 genotyping kit; Bayer Healthcare Diagnostics) and HIV subtype.

RESULTS. A total of 172 cases were diagnosed, 6 of them recent seroconverters. Genotype resistance testing disclosed resistance mutations in 7.8% (95% CI 3.5-12.0%) of 153 patients in which it was performed (6 to NNRTIs, 4 to NRTIs, and 3 to PIs). HIV subtype was B in 81.8% of patients, and non-B in 18.1% (51.8% of them of sub-Saharan origin, in whom the prevalence of this subtype was 73.6%). Among European patients, only those from Spain presented the non-B subtype (prevalence 7.4%). The only factor related with the presence of resistance mutations was seroconversion (OR 9.2; 95% CI 1.3-61.9; $P < .02$).

CONCLUSIONS. There was a considerable prevalence of primary resistance mutations in patients with newly diagnosed HIV infection in Malaga province, with seroconversion being the only related factor. The high prevalence of the non-B HIV subtype in the Spanish population is noteworthy. Genotype resistance testing is recommendable in all newly diagnosed HIV patients in our area.

Key words: HIV infection. Primary resistance mutations. Seroconverters. HIV subtypes.

Introducción

La prevalencia de resistencias primarias del VIH a los antirretrovirales oscila, según las series, entre menos del 1 y más del 20%¹⁻⁷ y en España entre el 3 y el 15%⁸⁻¹¹. Este

Correspondencia: Dr. J. Santos.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria.
Campus Teatinus, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: med000854@saludalia.com

Manuscrito recibido el 9-1-2007; aceptado el 30-7-2007.

porcentaje varía dependiendo del año del estudio y de si se realiza en pacientes con infecciones recientes (primoinfección, seroconvertidores recientes, etc.) o en pacientes *naïve* con infección crónica. Aunque los datos aportados por la literatura médica no son concluyentes, con la generalización del uso del tratamiento antirretroviral (TAR) podría estar aumentando el riesgo de transmisión de cepas resistentes al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{5,7}, lo que tiene una gran trascendencia clínica por su implicación determinante en la respuesta al TAR, sobre todo a la hora de iniciar el primer régimen^{2,7,12}. Por otra parte, hay que tener en cuenta el fenómeno emergente de la emigración, que puede cambiar algunos parámetros como es el subtipo genético del VIH^{6,11}. Los estudios de cohortes de nuevos diagnósticos de infección por VIH que incluyan los seroconvertidores recientes son los que nos podrían proporcionar información sobre las características epidemiológicas de estos pacientes y sus cambios a lo largo del tiempo, incluidas la aparición y evolución de mutaciones de resistencia. En España, se dispone de información de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH de pocas comunidades autónomas¹³⁻¹⁷, a pesar de que la vigilancia epidemiológica basada en la notificación de la infección en vez del diagnóstico de caso de sida debería ser el sistema de elección, no sólo para notificar las características demográficas y epidemiológicas de los individuos recientemente diagnosticados, sino también para prever el impacto de la enfermedad en los recursos sanitarios¹⁸.

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de resistencias primarias genotípicas y los subtipos de VIH en todos los pacientes diagnosticados de infección por el VIH en la provincia de Málaga durante el año 2005.

Pacientes y métodos

Población del estudio

Todos los pacientes diagnosticados de infección por el VIH durante el año 2005 en los seis hospitales públicos de la provincia de Málaga fueron incluidos en el estudio. La población de referencia de estos hospitales es aproximadamente 1.500.000 habitantes y en ellos se atienden de forma habitual a todos los pacientes con infección por el VIH. Se consideraron seroconvertidores recientes todos los pacientes con infección aguda y aquéllos con una serología negativa al VIH en el último año¹⁹. Se consideró que tenían enfermedad avanzada aquellos pacientes cuya primera determinación de linfocitos CD4 fue menor de 200 céls./ μ l.

Variables analizadas

Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos de todos los pacientes incluidos, así como la primera determinación de linfocitos CD4 y carga viral del VIH. Se recogió también el número de casos de sida en el momento del diagnóstico.

Análisis genotípico

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un estudio genotípico en el centro de referencia (Servicio de Microbiología, Hospital Virgen de la Victoria, de Málaga) mediante secuenciación del gen *pol* del VIH-1 (*Trugene HIV-1 genotyping kit*; Bayer Healthcare Diagnostics, Sistema de secuenciación de ADN *OpenGene*[®]), con el objetivo de detectar las mutaciones genómicas en la región de la proteasa y en parte de la región de la transcriptasa inversa del VIH. La resistencia genotípica fue definida como la presencia de alguna mutación asociada a resistencia por el consenso de la AIDS Society-USA²⁰. Las mutaciones menores en el gen de la proteasa no se consideraron asociadas a resistencia, dado que no es posible determinar si son

variaciones naturales o secundarias a la exposición a fármacos antirretrovirales.

Análisis filogenético

En todas las muestras estudiadas, una vez obtenida la secuencia, se realizó el análisis filogenético mediante el alineamiento de la secuencia del gen *pol* con un conjunto de secuencias de referencia de los distintos subtipos genéticos de VIH-1 obtenidos de la base de datos de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del centro coordinador (Hospital Virgen de la Victoria). A todos los pacientes se les informó de la naturaleza del estudio y se les pidió su consentimiento informado.

Análisis estadístico

Todos los parámetros del estudio se incluyeron en una base de datos para su posterior análisis. Se utilizó el test de chi al cuadrado o el test exacto de Fisher para comparar variables categóricas y la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitney para comparar variables continuas. Para conocer los factores asociados a la presencia de mutaciones de resistencia, se realizó un análisis de regresión logística en el que se incluyeron todas aquellas variables con una *p* < 0,2 en el análisis univariante. Se utilizó el paquete estadístico del programa SPSS[®] versión 12.0 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

Un total de 172 pacientes fueron diagnosticados de infección por el VIH-1 en los centros participantes durante el año 2005. No se detectó ningún caso de infección por el VIH-2 y sólo hubo 6 casos de seroconversión reciente (3,5%). En la tabla 1 se muestran las características epidemiológicas y clínicas de todos los pacientes. El 38,3% de los incluidos tenía enfermedad avanzada (linfocitos CD4 < 200 céls./ μ l en el momento del diagnóstico) y el 55,8% tenía un recuento de linfocitos CD4 < 350 céls./ μ l. Se realizó un estudio genotípico en 162 casos (94,1%). En 9 de ellos no se consiguió amplificar la muestra por lo que el análisis genotípico final incluyó 153 casos. Siguiendo las normativas de la International AIDS Society (IAS)²⁰, 12 pacientes (7,8%; intervalo de confianza [IC] 95%: 3,5; 12,0%) presentaron mutaciones de resistencia: 6 a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN), 4 a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) y 3 a los inhibidores de la proteasa (IP). En un caso hubo mutaciones a dos familias de fármacos. En la tabla 2 se muestran las características de estos pacientes.

No hubo diferencias entre los pacientes con mutaciones de resistencia y sin ellas en ninguna de las variables analizadas (edad, sexo, nacionalidad, subtipo genético, riesgo para VIH, recuento de linfocitos CD4, carga viral, caso de sida, pareja estable, seropositividad y tratamientos o genotipos previos de ésta) salvo la seroconversión. En el análisis multivariado en el que se incluyeron la edad, sexo, seroconversión, caso de sida y recuento de CD4, persistió significativa la asociación con la seroconversión (*odds ratio* [OR]: 9,2; IC 95%: 1,3-61,9; *p* < 0,02).

Se realizó el subtipo del VIH en 149 pacientes. En el 81,8% el subtipo fue B y en el 18,1% no B. La prevalencia de subtipo no B entre pacientes subsaharianos fue del

TABLA 1. Características epidemiológicas y clínicas de los 172 pacientes incluidos en el estudio y contraste entre subtipo B y no B

Característica	Global (n = 172)	Subtipo B (n = 125)	Subtipo no B (n = 27)	p
Sexo				0,03
Varones	135	103 (82,4)	17 (62,9)	
Hembras	37	22 (17,6)	10 (37,0)	
Edad media	37,5 (30,8-42,8)	38,1 (31,9-43,0)	34,8 (26,7-40,9)	0,11
Transmisión VIH				0,0001
Heterosexual	77 (44,7)	46 (36,8)	23 (85,1)	
Homosexual	73 (42,4)	62 (49,6)	3 (17,6)	
Drogadicción parenteral	17 (9,8)	13 (10,4)	1 (5,8)	
Otros/desconocido	5 (2,9)	4 (3,2)	—	
Nacionalidad				0,0001
Española	125	100	9	
Subsahariana ^a	19	3	14	
Suramericana ^b	11	8	1	
Europea occidental (no española) ^c	9	9	0	
Marroquí	3	3	—	
Europea oriental ^d	2	1	1	
Otros ^e	3	1	2	
Caso de sida	34 (19,7)	24 (19,2)	5 (18,5)	1,0
Recuento de linfocitos CD4 (cél./μl)	347 (100-536)	347 (97-531)	358 (132-586)	0,87
Pacientes con < 350 CD4/μl	96 (55,8)	72 (57,6)	13 (48,1)	0,51
Pacientes con < 200 CD4/μl	66 (38,3)	49 (22,4)	9 (33,3)	0,82
ARN-VIH (log ₁₀)	4,61 (4,15-5,26)	4,72 (4,23-5,31)	4,45 (4,03-4,98)	0,11
Seroconvertidores	6 (3,5)	4 (3,2)	1 (5,8)	1,0
Pareja estable seropositiva	42 (24,4)	28 (22,4)	9 (33,3)	0,01
Mutaciones con resistencia ^f	12 (7,8)	10 (8,1)	2 (7,6)	1,0

^aSubsaharianos: 13 de Nigeria, 2 de Senegal, 1 de Tanzania, 1 de Ghana, 1 de Camerún, 1 de Costa de Marfil.

^bSuramericanos: 3 de Ecuador, 2 de Colombia, 1 de Jamaica, 1 de Paraguay, 1 de la República Dominicana, 1 de Venezuela, 1 de Argentina, 1 de Brasil.

^cEuropa occidental: 2 de Francia, 2 de Portugal, 2 de Reino Unido, 1 de Suecia, 1 de Italia, 1 de Alemania.

^dEuropa oriental: 1 de Lituania, 1 de Polonia.

^eOtros: 1 de Tailandia, 1 de Líbano, 1 de Filipinas.

^fRealizadas en 153 casos.

Las variables cualitativas se expresan en n (%) y las cuantitativas en media (IQR).

ARN-VIH: carga viral del virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 2. Características de los pacientes con mutaciones primarias de resistencia

	Sexo/edad	Transmisión	Nación	Pareja	Sc	CD4/ARN-VIH	Subtipo	Mutaciones
Caso 1	F/23	HTX	España	Sí	Sí	500/3,66	B	L33F,M46L
Caso 2	F/24	HTX	Lituania	Sí	No	226/4,49	no B	M184V, K103N
Caso 3	M/43	HTX	España	Sí	No	616/4,13	no B	K103N
Caso 4	M/36	HTX	España	Sí	No	547/3,22	B	M41L,T215S
Caso 5	M/39	ADVP	España	No	No	326/5,40	B	L90M, A71V
Caso 6	M/42	HMX	España	No	No	509/5,70	B	K103N
Caso 7	M/43	HTX	España	No	No	161/4,49	B	Y181C
Caso 8	M/50	HTX	España	No	No	328/5,70	B	M41L, T215S
Caso 9	M/21	HMX	España	No	No	848/3,59	B	M41L, T215S
Caso 10	M/28	HMX	España	Sí	Sí	741/4,21	B	Y181C
Caso 11	M/27	HMX	España	No	No	340/4,08	B	M46L, L33F
Caso 12	M/44	HMX	España	No	No	195/4,03	B	Y181C

ADVP: transmisión por uso de droga por vía parenteral; ARN-VIH: carga viral del VIH en log₁₀; CD4: recuento de linfocitos CD4 en células/μl; F: sexo femenino; HMX: transmisión homosexual; HTX: transmisión heterosexual; M: sexo masculino; Sc: seroconvertidor reciente.

73,6%. En pacientes de Europa occidental no se identificaron casos de subtipo no B a excepción de pacientes españoles, en los cuales la prevalencia fue del 7,7%. En la tabla 1 se contrastan las características de ambos grupos de pacientes.

Discusión

En nuestro medio los pacientes con infección por el VIH se atienden de forma mayoritaria en los hospitales públicos, por lo que este estudio es absolutamente representati-

vo de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH de la provincia de Málaga^{21,22}.

La primera peculiaridad de este trabajo estriba en el impacto de la migración en los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en nuestra área. Más del 25% son extranjeros y hay nada menos que 27 nacionalidades entre los 172 nuevos diagnósticos. Es de destacar no solamente el porcentaje de subsaharianos, sino también de suramericanos y de sujetos de países europeos. Este hecho ocurre de forma similar e incluso más acentuado en otras zonas de nuestro país^{23,24}.

Como en otros estudios, la mayoría de las nuevas infecciones son por transmisión sexual, y ha pasado a un lugar muy secundario la transmisión parenteral^{16,18,21,23,24}.

Otro aspecto que se repite en el tiempo es el importante porcentaje de pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada, con un porcentaje elevado de casos de sida ya en el momento del diagnóstico y con indicación de iniciar TAR en más de la mitad de los casos. A pesar de las distintas campañas oficiales, no se rebaja este porcentaje²⁵. Este hecho también se sigue presentando en otros lugares de forma similar como se refleja en un reciente artículo de los casos diagnosticados en Inglaterra y Gales²⁶ y en otro de Estados Unidos²⁷.

La prevalencia de resistencias primarias en los nuevos diagnósticos es del 7,8%, afecta a las tres principales familias de fármacos empleados en el TAR y en un caso afectó a más de una familia. Este porcentaje se sitúa por encima del 5%, que es donde algunos expertos ponen el límite coste-beneficio para la realización de estudios genotípicos en pacientes *naïve* antes de iniciar el TAR^{28,29}.

En este estudio el único factor predictor de presentar mutaciones de resistencias fue la seroconversión reciente. Este hecho se podría explicar por dos motivos. Por una parte, son los diagnósticos más recientes y, por lo tanto, con mayor probabilidad de infectarse con cepas de pacientes que ya han estado en TAR. Y por otra parte, la realización del estudio genotípico cerca del momento de la infección aumenta las posibilidades de detectar cepas con mutaciones que confieren peor *fitness* y que con el paso del tiempo serán sustituidas por la cepa salvaje, con lo cual no se detectarían posteriormente³⁰. Este hecho no ha sido observado en otros estudios^{31,32}.

La frecuencia de resistencias primarias en pacientes *naïve* puede variar ampliamente en los distintos estudios, en parte por las poblaciones estudiadas y la metodología empleada^{1-11,31,32}. Lo que sí parece tanto en Europa Occidental como en Estados Unidos es que las resistencias primarias se están incrementando con el paso del tiempo, lo suficiente como para que en las últimas guías del Department of Health and Human Services (DHHS) de octubre de 2006, las de la IAS, las recientemente publicadas en Gran Bretaña y las de GESIDA-PNS recomienden la realización de un estudio genotípico en todos los pacientes *naïve* antes de comenzar el TAR si no se tiene un estudio previo³³⁻³⁶.

Los subtipos de VIH no B son frecuentes en pacientes procedentes de África subsahariana y de otras zonas del mundo y muy infrecuentes en pacientes de origen europeo¹⁰. Las diferencias entre los pacientes con subtipo genéticos B y no B reflejan las características propias de los subsaharianos infectados por el VIH, con mayor frecuencia de mujeres, pareja estable y adquisición de la infección por contacto heterosexual. En nuestro estudio es llamativo el importante porcentaje de pacientes españoles con subtipo no B que quizás esté en relación con cepas provenientes de otros lugares.

La principal limitación de este trabajo es que el ámbito en que se ha realizado podría dificultar la extrapolación de los resultados a otras zonas del territorio nacional. No obstante, nuestros datos no difieren mucho de los aportados por la cohorte de la Red de Investigación en Sida (RIS) en los que el impacto de la inmigración es similar, aunque con predominio de los latinoamericanos en contraste con un predominio de subsaharianos en nuestra serie²⁴.

En resumen, en nuestro estudio se pone de manifiesto el cambio de patrón epidemiológico en los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en nuestra área: reducción de la drogadicción parenteral como mecanismo de transmisión del VIH, impacto de la emigración en los nuevos diagnósticos, aparición de subtipos no B y aparición de mutaciones de resistencia en más del 5% de los nuevos casos, lo que haría recomendable la realización de tests genotípicos en la analítica habitual en el momento del diagnóstico.

Se necesitan nuevos estudios en poblaciones centinela como primoinfecciones, seroconvertidores recientes o nuevos diagnósticos en distintos lugares de nuestro país y hacerlo a lo largo del tiempo para conocer no solamente las características epidemiológicas de estos nuevos casos, sino para conocer la evolución genotípica de las cepas que infectan actualmente a los sujetos susceptibles.

Grupo Malagueño para el estudio de las Enfermedades Infecciosas

M. González, J. Ruiz, R. Palacios, I. Domínguez, I. Viciano, F. Ropero, J. Santos y M. Máquez (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga); I. de Pedro, F. Orihuela, M. Castaño, F. Jiménez-Oñate, J.M. Antúnez, M. Causse, A. Martín-Farfán y J.D. Colmenero (Hospital Carlos Haya, Málaga); J. de la Torre, J. Olalla y A. del Arco (Hospital Costa del Sol, Marbella); S. Fernández y E. Nuño (Hospital de la Axarquía, Vélez-Málaga); M. Grana y F. Salgado (Hospital de la Serranía, Ronda); J. Roldán y M.A. García-Ordóñez (Hospital Comarcal de Antequera).

Bibliografía

1. 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.
2. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002;347:385-94.
3. Perno CF, Cozzi-Lepri A, Balotta C, Bertoli A, Violin M, Monno L, et al, for the ICONA Study Group. Low prevalence of primary mutations associated with drug resistance in antiviral-naïve patients at therapy initiation. *AIDS*. 2002;16:619-24.
4. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, Liu L, Liegler T, Petropoulos PJ, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA*. 2002;288:181-8.
5. UK Group on transmitted drug resistance. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational centre. *BMJ*. 2005;331:1368-73.
6. Chaix ML, Descamps D, Harzic M, Schneider V, Deveau C, Tamalet C, et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS*. 2003;17:2635-43.
7. Oette M, Kaiser R, Daumer M, Petch R, Fatkenheuer G, Carls H, et al. Primary drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:573-81.
8. Briones C, Pérez-Olmeda M, Rodríguez C, del Romero J, Hertogs K, Soriano V. Primary genotypic and phenotypic HIV-1 drug resistance in recent seroconverters in Madrid. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26:145-50.
9. Eiros JM, Labayru C, Hernández B, Ortega M, Bachiller P, Ortiz de Lejarazu R. Prevalence of genotypic resistance in untreated HIV patients in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:310-3.
10. De Mendoza C, Del Romero J, Rodríguez C, Corral A, Soriano V. Decline in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drugs in recent HIV seroconverters in Madrid. *AIDS*. 2002;16:1830-2.
11. Pérez-Álvarez L, Carmona R, Muñoz M, Delgado E, Thomson MM, Contreas G, et al, for the Spanish Group for Antiretroviral Resistance Studies in Galicia. High incidence of non-B and recombinant HIV-1 strains in newly diagnosed patients in Galicia, Spain: study of genotypic resistance. *Antivir Ther*. 2003;8:355-60.

12. Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, Vincenti A, D'Elia S, Chiodo F, et al. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18:227-35.
13. Vigilancia epidemiológica del VIH en España; valoración de la epidemia de VIH en España a partir de los sistemas de notificación de casos de las comunidades autónomas. Actualización año 2005. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/pdf/nuevos_diagnosticos_ccaa.pdf
14. Moreno C, Huerta I, Lezaun ME, González A, Solà J, Castilla J. Evolución del número de nuevos diagnósticos de infección por VIH en Asturias, Navarra y La Rioja. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:653-5.
15. López J, Cámara MM, Santamaría JM, Zubero Z, Baraia J, Muñoz J. Características clinicoepidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:654-6.
16. Zulaika D, Aguirrebengoa K, Andía A, Arrizabalaga J, Bustillo JM, Cámara MM, et al. Características epidemiológicas de las nuevas infecciones causadas por el VIH comparada con los casos de SIDA. La epidemia de VIH/SIDA en el País Vasco. *Gac Sanit*. 2004;18:145-9.
17. Moreno-Iribas C, Irisarri F, Elizalde L, Urtiaga M, Sola J, Fernández-Jáuregui C, et al. Progresos en el control de la infección por el VIH y el sida en Navarra. 1985-2003. *An Sis Sanit Navar*. 2004;27:221-31.
18. Romaguera A, Binefa G, Casabona J, García de Olalla P, Caylà J, Camps N, et al. Declaración de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en Cataluña. Implementación y resultados. *Gac Sanit*. 2005;19:356-62.
19. Moreno C, Huerta I, Lezaun ME, González A. Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidores. El periodo de incubación del sida en España antes de la terapia antirretroviral de alta eficacia. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:681-6.
20. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, MD, Pillay D, Schapiro JM, et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: Fall 2006. International AIDS Society—USA. *Top HIV Med*. 2006;14:125-30.
21. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Registro Nacional de Casos de Sida. Registros autonómicos de casos de sida. Centro Nacional de Epidemiología. Actualización a 30 de junio de 2006. Informe semestral n.º 1, año 2006. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SPNS_Informe_junio_2006.pdf
22. Cañas E, Viciano P, Lozano F, Torres-Tortosa M. La infección por el VIH en Andalucía. Una década de encuestas hospitalarias de prevalencia. Sevilla: Ed. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2001.
23. Proyecto EPI-VIH. Nuevos diagnósticos de infección por VIH en pacientes de una red de centros de diagnóstico de VIH, 2003-2004. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://cne.isciii.es/htdocs/sida/nuevos_diagnosticos_epi.pdf
24. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczar D, Rubio R, et al. Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:23-31.
25. Chamorro L. VIH y sida en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:665-8.
26. Chadborn TR, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, Evans BG. The late diagnosis and consequent short-term mortality of HIV-infected heterosexuals (England and Wales, 2000-2004). *AIDS*. 2006;20:2371-9.
27. Grubba JR, Singhatiraja E, Mondya K, Powderly WG, Overton ET. Patterns of primary antiretroviral drug resistance in antiretroviral-naïve HIV-1-infected individuals in a midwest university clinic *AIDS*. 2006;20:2115-6.
28. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, et al. Resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1316-23.
29. Hecht FM, Grant RM. Resistance Testing in Drug-Naïve HIV-Infected Patients: Is it Time? *Clin Infect Dis*. 2005;41:1324-5.
30. Barbour JD, Grant RM. The role of viral fitness in HIV pathogenesis. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2005;2:29-34.
31. Fox J, Hill S, Kaye S, Dustan S, McClure M, Fidler S, et al. Prevalence of primary genotypic resistance in a UK centre: comparison of primary HIV-1 and newly diagnosed treatment-naïve individuals. *AIDS*. 2007;21:237-9.
32. Smith D, Miomi N, Pesano R, Cachay E, Aiem H, Lie Y, et al. Clinical utility of HIV standard genotyping among antiretroviral naïve individuals with unknown duration of infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44:456-8.
33. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/> [Accedido el 10 de octubre de 2006].
34. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner J, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2006;296:827-43.
35. Gazzard B, on behalf of the BHIVA Writing Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). *HIV Med*. 2006;7:487-503.
36. Panel de expertos de Gesida. Plan Nacional Sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2007;25:32-53.