

Resistencias secundarias del VIH. Diferencias entre una población general y otra penitenciaria

J García¹, C Mínguez², A Herrero¹, J Usó², F González³

¹Centro Penitenciario de Castellón.

²Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General. Castellón.

³Sección de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consellería de Sanitat i Consum. Castellón.

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El mal cumplimiento del tratamiento antirretroviral (TARV) que supuestamente caracteriza a la población penitenciaria debería conducir a un mayor desarrollo de mutaciones de resistencia en el VIH. Al existir poca información al respecto, parece interesante conocer la prevalencia de estas mutaciones en pacientes presos y compararla con la de la población general.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo en el que se revisaron las mutaciones de resistencia encontradas en el VIH de pacientes de una población penitenciaria y en el de la población general, que tenían prescrito TARV, durante los años 2001 y 2002, tras rebote virológico. Comparamos los resultados hallados así como las características de ambos grupos.

Resultados: Se realizó un test genotípico de resistencias a 40 pacientes procedentes del hospital y 26 del centro penitenciario. Su mediana de edad era de 36 años (límites: 26-53) y casi todos eran hombres (83,3%). En el análisis univariante los presos fueron con mayor frecuencia ex usuarios de drogas intravenosas (UDI) ($p=0,002$), y tuvieron una carga viral más elevada en el momento del test ($p=0,005$). En general se encontraron más mutaciones de resistencia en los pacientes de la población hospitalaria frente a todas las familias de fármacos antirretrovirales. Trece muestras de la prisión (50%) y 2 del hospital (5%) no presentaron mutaciones.

Conclusiones Hay menos resistencias secundarias de VIH entre los pacientes presos. El no inicio o el abandono de los tratamientos por estos pacientes se apunta como causa de las diferencias. Son necesarios mayores esfuerzos educativos en estos pacientes para aumentar la adherencia al tratamiento y detectar precozmente los abandonos para mejorar el rendimiento de los test de resistencias.

Palabras clave: SIDA. VIH. Resistencia al tratamiento antiviral. Prisión.

HIV SECONDARY DRUG RESISTANCE. DIFFERENCES BETWEEN GENERAL AND PRISON POPULATIONS

ABSTRACT

Background and objective: Adherence to HIV treatment is supposed to be worse among prison population. This could lead to an increase in drug resistance mutations. There is not much information about this subject so we were interested in discovering the prevalence of drug resistance among imprisoned patients, and comparing the results with that of the general population.

Patients and method: We studied retrospectively the HIV resistance drug mutations found, during 2001 and 2002, on a prison and a general population after virological failure of their treatment. The results and other data of both groups were compared.

Results: A genotypic drug resistance testing was performed on 40 patients from hospital and 26 from prison. Their mean age was 36 years (SD: 5.95) and most of them (83.3%) were men. In univariate analysis we found that imprisoned patients had

a higher viral load ($p=0.005$) and intravenous drug use (IDU) was their main risk factor for HIV ($p=0.002$). We found more resistance drug mutations against all the antiretroviral drugs among the hospital population. Thirteen samples from prison (50%) and 2 from hospital (5%) showed no drug resistance mutations.

Conclusions: The difference in number of mutations among prisoners is probably caused by the management of hidden treatment discontinuations as treatment failures. An earlier detection of these discontinuations is essential in order to increase the output of drug resistance testing, and educational efforts must be made to improve adherence to therapy.

Key words: AIDS. HIV. Treatment failure. Antiviral drug resistance. Prison.

INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que en el tratamiento de la infección por el VIH, la correcta adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) juega un papel capital. Una buena adherencia conseguirá, en ausencia de otros factores que comprometan la eficacia del tratamiento, suprimir profunda y duraderamente la replicación viral. Por el contrario, una adherencia inadecuada, es la principal causa de fracaso terapéutico y de aparición de mutantes virales resistentes al tratamiento¹.

La reclusión parece influir notablemente sobre la actitud de los pacientes presos ante los tratamientos crónicos en general, y ante el TARV en particular. Hay un cambio en la escala de valores, en el que se da prioridad al concepto de "libertad" sobre el de "salud"². Además, hay entre los reclusos sometidos a TARV, otros factores, como la alta tasa de usuarios de drogas intravenosas (UDI), una alta prevalencia de trastornos mentales y numerosos casos de desarraigo familiar y social, que también se han mostrado asociados al incumplimiento terapéutico³. Otro condicionamiento negativo para el cumplimiento de las terapias en prisión es la gran movilidad de los internos, tanto entre diferentes prisiones, como en el caso de las frecuentes entradas y salidas del centro, ocasionando cambios en los equipos de atención al paciente e importantes interferencias en el tratamiento⁴.

Con estas consideraciones previas, sería razonable suponer que los pacientes presos infectados por el VIH, presentan una adherencia al TARV disminuida en relación con los pacientes de la población general y que, en consecuencia, mostrarían un mayor nivel de resistencias secundarias que la población general. Hay pocos trabajos que estudien este aspecto de la Infección por el VIH en pacientes presos y los que hemos encontrado muestran resultados dispares⁵⁻⁷, además, no son trabajos que comparen poblaciones, sólo estudian pacientes presos y describen resultados.

Para comprobar si esta hipótesis "apriorística" se cumplía, se realiza este estudio que tiene por objetivo comparar el nivel de resistencias secundarias en pa-

cientes que tenían prescrito TARV del centro penitenciario de Castellón y en los pacientes de la población general de su hospital de referencia, a los que se les hubiera practicado un test de resistencias genotípicas por un rebote virológico.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realiza un estudio descriptivo y retrospectivo de la prevalencia de resistencias secundarias del VIH en pacientes con TARV prescrito de la prisión de Castellón y del Hospital General de esta ciudad. El período de estudio abarcó dos años: del 01-01-01 al 31-12-02. El único criterio de inclusión de pacientes es el haber realizado un test genotípico de resistencias frente a los fármacos antirretrovirales por parte del médico que trataba a cada paciente, previo rebote virológico. Todas las muestras siguieron el mismo proceso tras su extracción y se analizaron en el mismo laboratorio, el Instituto Valenciano de Microbiología de Bétera (Valencia).

Se estudia el ARN viral obtenido de muestras plasmáticas de sangre periférica. El material genético viral se obtuvo mediante purificación por el método de columna QIAmp viral ARN (Quiagen, Izasa, Barcelona), transcripción con transcriptasa reversa AMV (Promega, Innogenetics, Barcelona) y doble amplificación por PCR (Polimerase Chain Reaction). El material genético así obtenido, sufrió un proceso de secuenciación automática con un equipo de electroforesis capilar ABI Prism 310 (Applied Biosystems, Madrid). Las secuencias obtenidas se compararon con las de la cepa de referencia HXB2. Únicamente se tuvieron en cuenta los cambios de nucleótidos descritos como asociados a resistencia en el último documento de consenso de la *International AIDS Society*⁸ que estaba disponible al finalizar el período estudiado.

De todos los pacientes incluidos se recogió información sobre la edad, sexo, número de células CD4+/ml, carga viral plasmática del VIH (CVp),

práctica de riesgo para el contagio del VIH, número de fármacos previamente recibidos, número de combinaciones de antirretrovirales previamente recibidas y mutaciones asociadas a resistencia encontradas.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa EPIINFO 6.04. Para la comparación de medias se empleó la prueba t de Student en el caso de las cuantitativas y la Chi cuadrado (X^2) y el test exacto de Fischer de dos colas para las cualitativas.

El proyecto de estudio fue revisado y autorizada su realización por la Dirección General de Instituciones Penitenciarias.

RESULTADOS

Se incluyeron 66 pacientes, 40 procedentes del hospital y 26 de la prisión. Cincuenta y cinco hombres (83,3%) y 11 mujeres (16,7%), con una media de edad de 36 años. En la tabla I se describen las principales características del conjunto de la muestra. En el análisis univariante comparativo de ambos grupos se detectan diferencias en cuanto a la vía de transmisión del VIH: los presos son más frecuentemente UDIs y están más tatuados. Asimismo, los pacientes procedentes de la prisión tienen mayor carga viral plasmática del VIH (CVp) en el momento de realizarse el test de resistencias (tabla I); no se observan diferencias en las otras variables estudiadas.

En 51 pacientes (77,2%) se encontró alguna mutación de resistencia. En la tabla II se detallan las mutaciones encontradas para cada familia de fármacos y el número de pacientes en los que se encontró cada mutación. Para los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), las mutaciones más frecuentes con diferencia fueron M184V (en 29 pacientes, 43,9%) y T215Y (en 16 pacientes, 24,2%); para los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) fue la K103N en 15 (22,7%) pacientes la más frecuente, y para los inhibidores de la proteasa (IP), las mutaciones L90M, D30N y M46I, que aparecieron en 15 (22,7%), 9 (13,6%) y 7 (10,6%) pacientes respectivamente.

De las 15 (22,7%) muestras que no expresaron mutaciones de resistencia, 13 procedían de la prisión (95%) y 2 del hospital. Encontramos 5 muestras, todas de pacientes procedentes del hospital, que presentaban mutaciones asociadas a resistencia a las tres familias de fármacos disponibles en ese momento. La tabla III describe el número de muestras que presentaban mutaciones según familias de fármacos, y compara las encontradas en pacientes controlados en el hospital y en el centro penitenciario. Hay claras diferencias en cuanto a la mayor presencia de mutaciones asociadas a resistencia, a favor del hospital en los grupos de ITIAN e IP; por su parte, los ITINN también presentan más mutaciones en el grupo de pacientes hospitalarios, pero sin alcanzar significación estadística.

	TOTAL	PRISIÓN	HOSPITAL	p
N	66	26	40	
Edad				
Mediana (límites)	36 (23-53)	34,5 (30-39)	38 (33-39,5)	0,12
CD4+				
Mediana (límites)	217 (1-783)	200 (36-586)	225 (1-783)	0,34
Logaritmo de la Carga Viral VIH				
Mediana (límites)	4 (2-7)	5 (3-7)	4 (2-6)	0,0057
Nº de ARV pautados previamente				
Mediana (límites)	6 (3-11)	7 (4-11)	6 (3-11)	0,37
Nº de Combinaciones de ARV pautadas previamente				
Mediana (límites)	4 (1-8)	4 (2-6)	3 (1-8)	0,85
UDI	55 (83,3%)	26 (100%)	29 (72,5%)	0,0023
TATUAJES	20 (40%)	15 (57,6%)	5 (12,5%)	0,0001

ARV: fármacos antirretrovirales.

Tabla I. Características de los grupos estudiados según procedencia de los pacientes.

ITIAN		ITINN		IP	
M41L	2	K103N	15	D30N	9
E44D	2	V108I	3	M46I	7
K65R	1	Y181C/I	2	G48V	1
K70R	5	Y188C	2	I50V	1
V75M	1	G190S	4	V82A	3
V118I	2			I84V	3
Q151M	1			L90M	12
M184V	29				
L210W	3				
T215Y	16				
K219Q	3				

Cada mutación se expresa con el número de la posición que ocupa el codón dentro del gen, precedido por la letra que representa al aminoácido (AA) presente en el virus de referencia y seguido por la letra que representa el AA mutado.

A: Alanina; C: Cisteína; D: Aspartato; E: Glutamina; F: Fenilalanina; G: Glicina; H: Histidina; I: Isoleucina; K: Lisina; L: Leucina; M: Metionina; N: Asparragina; P: Prolina; Q: Glutamina; R: Arginina; S: Serina; T: Treonina; V: Valina; W: Triptófano; Y: Tirosina. **ITIAN**: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; **ITINN**: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; **IP**: Inhibidores de proteasa.

Tabla II. Mutaciones genotípicas de resistencia observadas (número de pacientes con cada mutación).

	PRISIÓN	HOSPITAL	ESTADÍSTICOS
ITIAN	10 (38,4%)	30 (75%)	O.R. : 4,80 I. C. : 1,45-16,39 p = 0,003
ITINN	6 (23,1%)	16 (40%)	O. R. : 2,22 I. C. : 0,64-7,94 p = 0,15
IP	3 (11,5%)	23 (57,5%)	O. R. : 10,37 I. C. : 2,34-52,96 p = 0,0002

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; **ITINN**: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; **IP**: Inhibidores de proteasa.

Tabla III. Número de mutaciones encontradas según familia de ARV y procedencia de los pacientes.

DISCUSIÓN

Se ha estudiado la existencia de resistencias secundarias de VIH en dos grupos de pacientes con TARV prescrito y carga viral no suprimida o detectable. La prevalencia de mutantes resistentes en el grupo de pacientes hospitalarios, no difiere de la encontrada en la población general española⁹. Tampoco hay sustanciales diferencias en la prevalencia encontrada en la población penitenciaria, si la comparamos con la comunicada en un estudio hecho en las prisiones de Madrid en 2001⁶ y otro en una prisión de Alicante⁷.

Los criterios de fracaso virológico durante el tratamiento están bien definidos¹⁰, pero no está establecido con claridad que el uso sistemático de los test de resistencias como guía en los cambios de terapia por esta causa mejore los resultados finales. De hecho, en el último documento de consenso de la *International AIDS Society (IAS-USA)*, se mantiene la recomendación de hacerlos en determinadas ocasiones, pero se alerta sobre sus limitaciones y su problemática interpretación¹¹. Por este motivo, en los dos grupos de pacientes analizados, no están incluidos todos los pacientes en los que se detectó carga viral detectable

durante el tratamiento en el periodo de tiempo estudiado. En todo caso, la solicitud de un test de resistencias como guía para cambiar el tratamiento, quedaba a criterio exclusivo del médico responsable de cada paciente. Por tanto, la validez de los resultados está limitada, en cuanto a las mutaciones encontradas, al no disponer de datos de todos los pacientes con RNA-VIH detectable durante el tratamiento, sino únicamente de los que fueron sometidos a un test de resistencias.

El tiempo de tratamiento también es una importante variable en la génesis de resistencias. No pudo ser recogida por las frecuentes lagunas en las historias clínicas, fundamentalmente de los pacientes penitenciarios, y ello debido a la movilidad de estos pacientes, que dificulta mucho su seguimiento. Debido a estas dos limitaciones, nuestros resultados deberán interpretarse con cautela.

Si nos atenemos a las mutaciones encontradas, nuestros resultados son los esperados y consistentes con lo que conocemos. Lamivudina es un fármaco de baja barrera genética y la principal mutación de resistencia que desarrolla es la M184V. Normalmente esta será la primera mutación en aparecer cuando falle un régimen que contenga este fármaco^{12, 13}; por otra parte T215Y, es la mutación más frecuentemente desarrollada por zidovudina, y su frecuencia puede traducir el largo tiempo de uso de este fármaco, el más antiguo en el arsenal terapéutico anti-VIH. La K103N suele ser la primera mutación desarrollada por los ITINN y también es muy probable verla en un régimen que los contenga y fracase¹⁴. Por su parte, L90M es una mutación asociada a resistencia, en mayor o menor grado, a prácticamente todos los IP disponibles⁸.

También la proporción de muestras con mutaciones hallada es consistente con lo publicado en el ámbito español, tanto para la población general^{9, 15}, como para la penitenciaría⁷. Pero el resultado que puede resultar sorprendente, si se admite nuestro razonamiento "a priori", es la diferencia en el número de muestras sin mutaciones: un 50% (13/26) de las muestras del centro penitenciario no las presentaban, frente a un 5% (2/40) de las del hospital. Esto supone una mayor proporción de resistencias entre los pacientes en teoría con mayor adherencia, ya que como hemos comentado previamente los pacientes presos reunirían características reconocidas como limitantes para un buen cumplimiento terapéutico. Siguiendo a Knobel y colaboradores¹⁶, serían cuatro los grandes factores con más influencia en la adherencia al TARV: individuo, enfermedad, régimen terapéutico y equipo asistencial. Entre los dos grupos de pacientes comparados, no hay diferencias en cuanto a regímenes tera-

péuticos o estadio de la enfermedad. Por ello, debemos buscarlas en los dos apartados restantes: el equipo asistencial y los individuos.

El equipo asistencial era diferente en los dos centros comparados, con formación especializada distinta, y con tiempo de dedicación diferente a la infección por el VIH. Al ser un estudio retrospectivo no hubo unificación de criterios sobre los pacientes que debían ser sometidos a la realización de un test de resistencias, quedando esta decisión a criterio de cada profesional. En la prisión hay una mayor accesibilidad al equipo sanitario, como condicionante que favorezca la adherencia¹⁶, pero a cambio, la confianza médico-paciente es mucho menor que en las consultas del hospital, ya que los internos tienden a considerar al médico del centro como un miembro más del sistema punitivo y suelen ser menos sinceros en sus manifestaciones. En el medio hospitalario el especialista no es una imposición, suele haber una mejor relación médico-paciente y con una anamnesis adecuada suele ser más fácil identificar los casos con bajo nivel de cumplimiento y los abandonos del tratamiento.

Con respecto a los individuos, en nuestro estudio los pacientes del grupo de la prisión eran algo más jóvenes que los del hospital, y se ha observado cierta tendencia de que a menor edad, peor adherencia¹⁶. Además, los presos del grupo estudiado eran con mayor frecuencia ex-UDIs, hábito que también se ha asociado a una menor adherencia al TARV^{16, 3}, también las situaciones de estrés y ansiedad mantenidos que se dan en prisión pueden condicionar negativamente la adherencia en estos pacientes¹⁶. Pero un factor importante que resultó ser distinto en los grupos comparados fue la CVp en el momento del fracaso terapéutico, que fue significativamente más alta en el grupo del centro penitenciario. Sabemos que a mayor carga viral circulante mayor replicación viral, y si existe una presión farmacológica insuficiente para suprimir esta replicación vírica, tendremos una mayor probabilidad de aparición de mutaciones de resistencia. Por otro lado, la capacidad de replicación de los virus con mutaciones suele estar alterada, multiplicándose más lentamente. Por lo tanto, una elevada carga viral en el momento del fracaso traduciría una replicación vírica a expensas de cepas de referencia o "salvaje" (wild-type), lo que concuerda con el menor número de mutaciones encontrado en los pacientes de la prisión. Esto refleja una insuficiente presión farmacológica, es decir, el paciente probablemente no estaba tomando el tratamiento cuando se identificó el supuesto fracaso terapéutico.

Creemos que la verdadera causa de los resultados encontrados, es el no inicio o el abandono de los tra-

tamientos por parte de los pacientes presos, y que esta circunstancia no es referida por los pacientes, ni detectada por los médicos de la prisión. No hablamos tanto de omitir un determinado porcentaje de tomas del tratamiento —circunstancia en la que el VIH replica bajo presión de fármacos, desarrollándose cepas con mutaciones— como de que los pacientes abandonan completamente el tratamiento, con lo que el virus seguirá replicando, pero sin estar sometido a presión de fármacos. En estas condiciones la cepa viral “salvaje” se hará rápidamente mayoritaria, impidiendo a las técnicas de detección identificar las variantes con mutaciones¹⁷, que tienen generalmente una menor capacidad de replicación.

En resumen, la dificultad que presenta para el especialista en VIH la identificación precoz de la mala adherencia a la terapia¹⁸, se ve incrementada para el médico del centro penitenciario por las especiales características de los pacientes y la dificultad de disponer de una historia farmacológica exhaustiva en este medio (el paciente pocas veces recuerda con exactitud los tratamientos previos, y la historia clínica es un documento al que se concede poco valor por el personal encargado de los traslados entre prisiones, por lo que hay frecuentes pérdidas y deterioros). Todos estos factores pueden hacer que el médico de la prisión considere como fracasos virológicos lo que únicamente son abandonos no declarados del tratamiento, y que por lo tanto no se traducen en éxito terapéutico ni en desarrollo de mutaciones de resistencia.

Esta indeseable situación debería ser superada desde varios frentes. Por un lado la Administración está obligada a implantar en las prisiones programas de fomento de la adherencia al TARV, adecuadamente dotados con medios humanos y materiales, que eduquen a los enfermos sobre la importancia de aceptar y cumplimentar correctamente el tratamiento, como mejor forma de conseguir una mejora en su calidad y expectativas de vida. Además, así también se contribuirá desde las cárceles al control del fenómeno de expansión de las resistencias a los fármacos ARV, que hoy en día es un aspecto de salud pública de capital importancia en los países desarrollados¹⁹. Por otro lado, el cada vez mayor número de combinaciones de fármacos disponibles para administrar una vez al día²⁰⁻²², facilitaría el poder adoptar estrategias de tratamiento directamente observado, que se han mostrado muy efectivas en este medio desde el punto de vista de los resultados virológicos e inmunológicos²³. Otro frente es el de los equipos sanitarios de las prisiones, que deben hacer un esfuerzo suplementario en la elaboración de las historias clínicas y en la obten-

ción de información veraz de los internos mejorando la relación médico-paciente.

La principal causa de fallo virológico en los pacientes en tratamiento es la poca o nula adherencia al tratamiento¹. Todo lo que mejore el cumplimiento terapéutico y todo lo que favorezca la detección de fallos de adherencia permitirá reducir el número de fracasos e incidir sobre los pacientes para reconducir la situación. En todo caso, permitirá mejorar la indicación de realizar los test de resistencias, optimizando así su rendimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez-Rosado R, Jiménez-Nácher I, Soriano V, Antón P, González-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 1999; 12: 1112-13.
- Sáiz de la Hoya P, Marco A. Variables que afectan a la adherencia en la población general y en el colectivo penitenciario. En: Manual de Formación. Adherencia al tratamiento con fármacos antirretrovirales dentro y fuera de la prisión. Ediciones Doyma. Madrid, 1999.
- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 12: 1763-69.
- Marco A, Humet V, Guerrero R, Sáiz de la Hoya P, Gallego C. La realidad sobre el VIH en las cárceles españolas. *JANO. Sida y Humanidades* 2000; 2: 5-9.
- O'Brien WA, Borucki MJ, Tellería L, Dolinguer DL, Han X, Atkinson TL et al. HIV Drug Resistance in the Texas Department of Criminal Justice. 8th CROI. 4-9 Febrero, 2001. Chicago (USA). [Abstract 253]
- Gallego O, Corral A, de Mendoza C, González-Lahoz J, Soriano V. High rate of resistance to antiretroviral drugs among HIV-infected prison inmates. *Med Sci Monit* 2003; 9: CR217-21.
- Sáiz de la Hoya P, Llopis C, Bedía M, Martín T, Llorente MI, Portilla JJ et al. Prevalencia de mutaciones genotípicas asociadas a resistencia en población reclusa con viremia VIH. IV Congreso Nacional de Sanidad Penitenciaria. 26-28 Septiembre, 2002. Salamanca (España). Libro Oficial de Ponencias y Comunicaciones: p. 78.

8. D'Aquila RT, Shapiro JM, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Demeter LM et al. Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Topics in HIV Med* 2002; 10 (5): 21-25.
9. Gallego O, Ruiz L, Vallejo A, Ferrer E, Rubio A, Clotet B et al. Changes in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drugs in Spain. *AIDS* 2001; 15: 1894-96.
10. García-Guerrero J, Pulido F. Curso sobre adherencia, calidad de vida y manejo del paciente infectado por el VIH en los Centros Penitenciarios. En Módulo 2: "Uso y relevancia de los análisis de mutaciones en los pacientes VIH". Editorial SCM. Madrid 2002.
11. Hirsch MS, Brun-Vezinet 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 on an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 113-28.
12. Havlir DV, Hellman NS, Petropoulos CJ, Whitcomb JM, Collier AC, Hirsch MS et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir containing regimens. *JAMA* 2000; 283: 229-34.
13. Deschamps D, Flandre P, Calvez P, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G et al. Mechanism of Virologic Failure in Previously Untreated HIV-Infected Patients from a trial of Induction-Maintenance Therapy. *JAMA* 2000; 283: 205-11.
14. Bachevalier LT, Anton ED, Kudish P, Baker D, Bunville J, Krakowski K et al. Human immunodeficiency virus Type 1 mutations selected in patients failing efavirenz combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2475-84.
15. Puig T, Pérez-Olmeda M, Rubio A, Ruiz L, Briones C, Franco JM et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain. *AIDS* 2000; 14: 727-32.
16. Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A et al. Recomendaciones GESIDA/SEP/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 27-39.
17. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug-resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999; 13: F123-27.
18. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
19. Cohen OJ, Fauci AS. Transmission of drug-resistant HIV-1: unfortunate, but inevitable. *Lancet* 1999; 354: 697-8.
20. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Raffi F, Rozembaum W, Sereni D et al. Once daily combination therapy with emtracidine, didanosine and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *JID* 2000; 182: 599-602.
21. Mole M, Schimidgall D, Holodny M. A pilot trial of indinavir, ritonavir, didanosine and lamivudine in a once-daily four drugs regimen for HIV infection. *JAIDS* 2001; 27: 260-65.
22. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, Pan A, Rizzi M, Provettoni G et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Therapy* 2002; 6: 249-53.
23. Babudieri S, Aceti A, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. Directly Observed Therapy to treat HIV Infection in Prisoners. *JAMA* 2000; 284: 12-15.

CORRESPONDENCIA

Julio García Guerrero
 Servicios Médicos
 Centro Penitenciario de Castellón
 Ctra. de Alcora, km 10
 12071 Castellón
 e-mail: garciaj@comcas.es