

Resistencia antirretroviral en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana en Hospital Nacional Mario Catarino Rivas

Resistance to antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus in Mario Catarino Rivas National Hospital

*Krisia Maria Banegas Carballo, **Raquel Andrea Martínez López, **Carlos Alberto Romero Duran, *** Douglas Isaac Morales Cortez, ****Isis Sarahi Flores Castellanos, ****Karen Erazo

RESUMEN

Introducción: La terapia antirretroviral de primera línea utilizada en el país desde hace varios años, consiste en un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido con dos inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos, está asociada al fallo terapéutico y se ha reportado resistencia a la misma. **Objetivo:** conocer la resistencia a la terapia antirretroviral de primera línea en pacientes tratados por Virus de Inmunodeficiencia Humana en Hospital Nacional Mario Catarino Rivas desde octubre 2016 al 2017. **Pacientes y métodos:** Investigación observacional, descriptiva; tipo cohorte transversal, retrospectiva. Población de 313 pacientes a quienes se le realizó prueba de genotipo, de los cuales se tomaron como muestra 291 pacientes distribuidos por grupos: sin previa exposición a antirretrovirales, pediátricos, con 12 meses de tratamiento y 48 o más meses de tratamiento a quienes se les realizó prueba de genotipo. **Resultados:** Hubo amplificación en el 52% (152) de los pacientes, de los cuales el 56% (85) presentó resistencia a tratamiento antirretroviral, con prevalencia de resistencia de inhibidores de transcriptasa reversa análogo de nucleósidos del 75% (64), los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) con 89% (76) y los inhibidores de proteasa del 15% (13). Se encontró una prevalencia de resistencia primaria del 19% en pacientes de diagnóstico nuevo. **Conclusión:** Se recomienda el cambio de primera línea de terapia antirretroviral ya que se identificaron mutaciones de resistencia a los ITRNN en un 91% en los pacientes con diagnóstico reciente y sin exposición a ARV. La OMS recomienda retirar los ITRNN como primera línea e incluir fármacos con mejor barrera genética, cuando los niveles de resistencia para los ITRNN sean >10%.

PALABRAS CLAVE: Farmacorresistencia, Genotipo, Mutación, VIH.

ABSTRACT

Introduction: First-line antiretroviral therapy used in the country for several years, which consists of a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, is associated with therapeutic failure and resistance to it has been reported. **Objective:** To know the resistance to first-line antiretroviral therapy in patients treated for Human Immunodeficiency Virus at the Mario Catarino Rivas National Hospital from October 2016 to 2017. **Patients and methods:** Observational, descriptive research; retrospective, cross-sectional cohort type. Population of 313 patients who underwent genotype testing, of

*Doctora en Medicina y Cirugía. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Master en VIH, Medico Asistencial Médicos sin Fronteras kmbanegas@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5888-3438>

**Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Residente del posgrado de Medicina Interna, FCM-UNAH: raquel.ml22@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0002-3417-9286> cromero36@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0002-8785-6076>

****Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad Nacional Autónoma de Honduras dougisaacmorales@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5082-8872>

****Pediatra Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Máster en VIH, Coordinadora del SAI HNMCR, Profesor Titular III UNAH-VS

karenerazo@yahoo.com <https://orcid.org/0000-0001-9136-2434> Dirigir correspondencia a: kmbanegas@gmail.com

Recibido: mayo 2020 Aprobado: mayo 2021

which 291 patients were taken as a sample distributed by groups: without previous exposure to antiretrovirals, pediatric, with 12 months of treatment and 48 or more months of treatment who were performed genotype test. **Results:** There was amplification in 52% (152) of the patients, of which 56% (85) presented resistance to antiretroviral treatment, with a prevalence of resistance to nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors of 75% (64). non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) with 89% (76) and protease inhibitors 15% (13). A prevalence of primary resistance of 19% was found in newly diagnosed patients. **Conclusion:** A change to the first line of antiretroviral therapy is recommended since resistance mutations to NNRTI were identified in 91% in patients with a recent diagnosis and without exposure to ARVs. The WHO recommends withdrawing NRTIs as the first line therapy and including drugs with a better genetic barrier, when resistance levels for NRTIs are > 10%.

KEYWORDS: Drug resistance, genotype, HIV, mutation.

INTRODUCCIÓN: Latinoamérica es una de las regiones con mayor prevalencia de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a nivel mundial. Honduras, según el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA), para el 2017 tuvo una incidencia del 0.1% por cada 1000 habitantes.⁽¹⁾ Desde el advenimiento de la terapia antirretroviral combinada se ha reducido marcadamente la morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados con VIH/SIDA. La reciente expansión de la terapia antirretroviral en Latinoamérica está asociada con el aumento de la prevalencia de pacientes con VIH droga resistentes, mutaciones que ocasionan resistencia a individuos que nunca han recibido terapia antirretroviral (ARV), llamada resistencia a los medicamentos transmitida.⁽²⁾ La resistencia se produce como consecuencia de desarrollo de mutaciones en los genes del VIH que codifican las proteínas virales sobre las que actúan los fármacos antirretrovirales y dan lugar a una pérdida total o parcial de la susceptibilidad a los fármacos. La resistencia a los ARV lleva a una falla del tratamiento ARV, la cual es más frecuente y de desarrollo más rápido en los pacientes pediátricos.⁽³⁾ La terapia antirretroviral de primera línea utilizada en el país desde hace varios años está asociada con el fallo terapéutico y se ha reportado resistencia a la misma. Esta terapia consiste en un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido con dos inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos como ser: Efavirenz + Lamivudina ó Emtricitabina + Zidovudina ó Tenofovir. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y colaboradores han liderado esfuerzos mundiales de prevención y evaluación de la farmacorresistencia del VIH desarrollando una estrategia poblacional y el desarrollo de una red de laboratorios de pruebas de farmacorresistencia del VIH (genotipificación) que contribuyen a la vigilancia de la salud pública.⁽⁴⁾ El objetivo de la presente investigación es conocer la resistencia a la terapia antirretroviral de primera línea en pacientes tratados por Virus de Inmunodeficiencia Humana en Hospital Nacional Doctor Mario Catarino Rivas en el período de octubre 2016 al 2017 y de esta manera poder recomendar la realización de cambios en los medicamentos utilizados en dicha terapia.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó una investigación observacional, descriptiva; tipo cohorte transversal, retrospectiva, la cual consistió en el análisis de los genotipos enviados en el contexto de la encuesta de vigilancia de resistencia aplicada en Honduras, en la cual el Hospital Nacional Doctor Mario Catarino Rivas (HNMCR) participó.

Se tomó como universo a 313 pacientes con VIH atendidos en el Servicio de Atención Integral (SAI) HNMCR a quienes se realizó genotipo durante octubre 2016- 2017. Se excluyeron por

completo 22 expedientes, 13 expedientes incompletos y 9 que no tenían resultados de genotipo. Obteniendo como muestra final por conveniencia de 291 pacientes los cuales pertenecían a los siguientes grupos: 58 sin exposición previa a Terapia Antirretroviral (TAR) (PDR, por sus siglas en inglés, pre-treatment drug resistance), 34 con 12 meses de tratamiento (ADR12, por sus siglas en inglés, acquired drug resistance with 12 month treatment) y 184 con 48 o más meses de tratamiento (ADR48, por sus siglas en inglés, acquired drug resistance with 48 month treatment) todos mayores de 18 años y 15 pacientes pediátricos no sujetos a vigilancia (NVG).

Se revisaron los resultados de las pruebas de genotipos con sus expedientes clínicos, se utilizó un instrumento de recolección de datos tipo cuestionario con 20 preguntas en el cual se incluyó categoría clínica, antecedentes de infección oportunista y recuento de Linfocitos T CD4+ y carga viral previo y al momento de realización del genotipo, además del análisis del resultado de geno- tipo.

Para el registro y análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizó SPSS versión 22, Microsoft Word y Excel. La interpretación de la información se realizó mediante uso de tablas de distribución de frecuencias y gráficos de barras, obteniendo medidas de tendencia central. Para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni animales. Se han seguido los protocolos del centro de estudio sobre la publicación de datos de pacientes. Se respeta la confidencialidad y el consentimiento informado. Al no haber comité de ética activo en la institución solo se contó con la aprobación de la dirección ejecutiva del mismo.

Resultados

Los 291 pacientes enrolados se agruparon como: PDR(n=58), NVG(n=15), ADR48 (n=184), ADR12(n=34). De los cuales el 52%(n=152) amplificó genotipo y solo el 56% (n=85) presentó mutaciones de resistencia, con las siguientes características (Ver tabla No. 1). El sexo predominante fue el femenino con 51% (43).

Tabla No. 1: Características Clínico-epidemiológicas de los pacientes con mutaciones de resistencias reportadas en los genotipos.

Variable	Rangos	Resistencia Primaria PDR		Resistencia secundaria (NVG, ADR12, ADR48)	
		N: 11		N: 74	
		N	%	N	%
Edad	6-11 años	-	-	2	3%
	12-19 años	2	18%	5	6%
	20-35 años	6	55%	22	30%
	36-64 años	3	27%	42	57%
	65-77 años	--	-	3	4%
	Media	32	-	39	-
	Mediana	26	-	40	-
Recuento Linfocitos T	<200	6	55%	39	53%

CD4+ al momento de realización del Genotipo (células/mm3)	200-500	1	9%	26	35%
	>500	4	36%	9	12%
Carga Viral al momento de realización del genotipo (copias/mL)	Sin Resultado	1	9%	9	12%
	≤1000	4	36%	11	15%
	1,000-10,000	3	27%	13	18%
	10,000- 50,000	1	9%	18	24%
	Mayor de 50,000	2	19%	23	31%

Fuente: Instrumento de recolección de datos de resistencia a medicamentos antirretrovirales.

PDR: Pacientes con diagnóstico nuevo sin exposición a ARV

NVG: Pacientes atendidos en la consulta pediátrica menores de 18 años

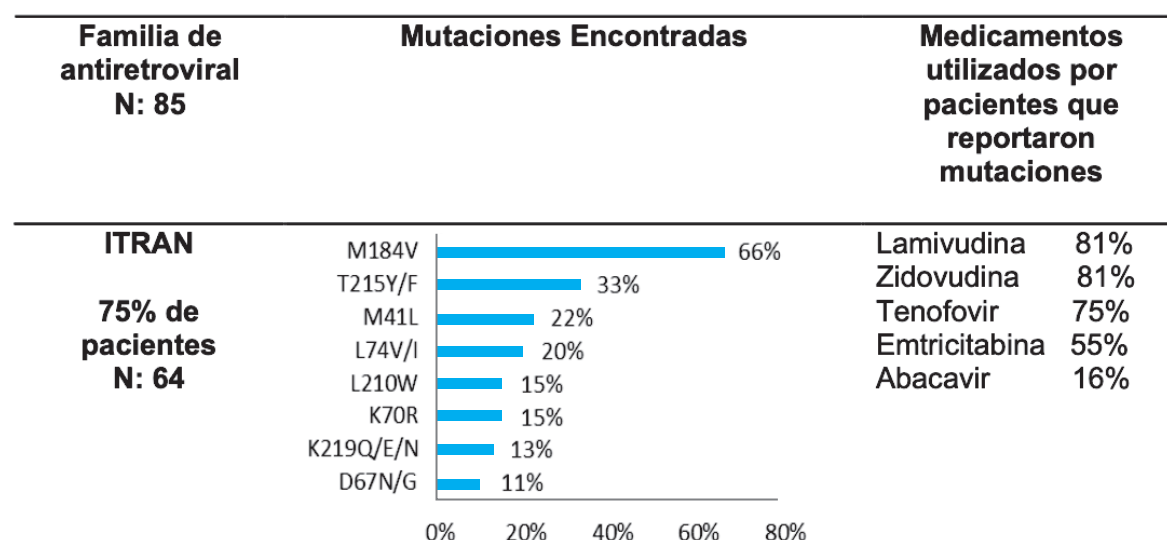
ADR-12: Pacientes en TAR por 12 (+/- 3) meses

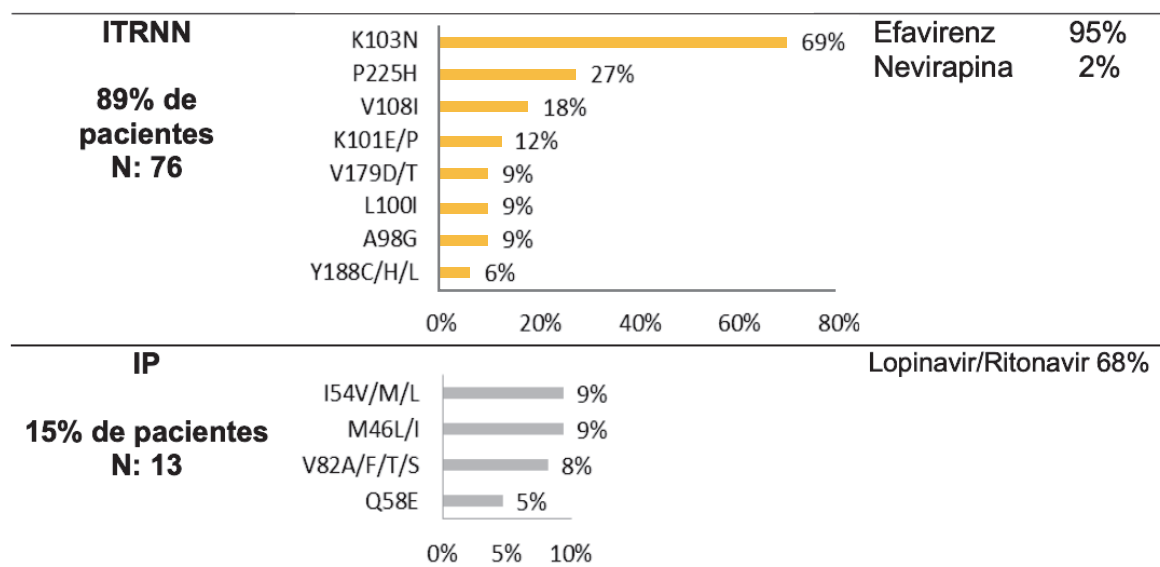
ADR-48: Pacientes en TAR por

El esquema utilizado al momento del estudio incluía inhibidores de la transcriptasa reversa análogo de nucleósidos (ITRAN) 99%, inhibidores de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos (ITRNN) 73%, inhibidores de proteasas (IP) 31%, inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (InSTI) 5%. El 56.47%(n=48) había utilizado 2 esquemas de tratamiento.

La familia de fármacos que mayor porcentaje de resistencia presentó fue ITRANN con un 89% (Ver tabla No. 2).

Tabla No. 2: Distribución de mutaciones encontradas según familia de antirretroviral y su asociación con los medicamentos utilizados.





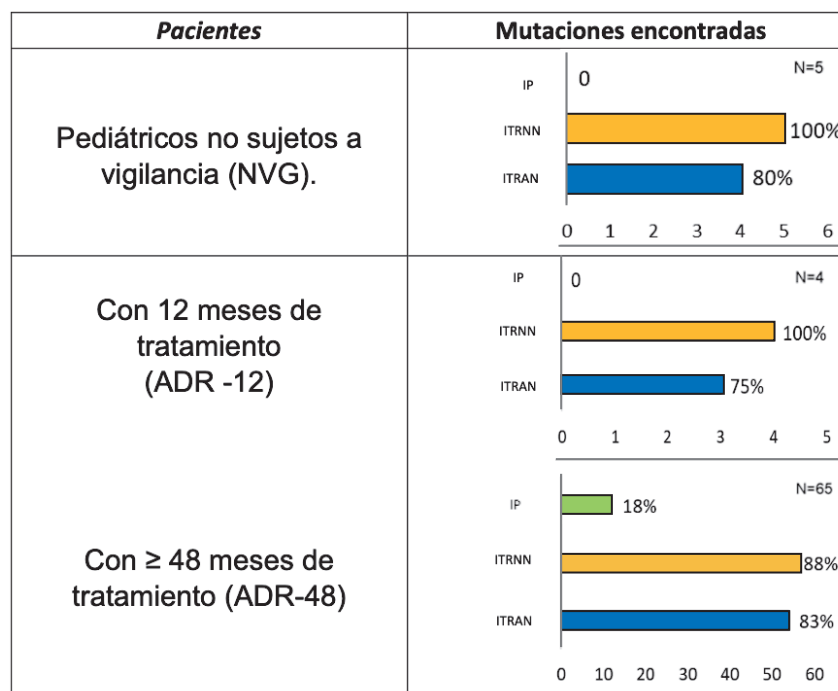
Fuente: Instrumento de recolección de datos de resistencia a medicamentos antirretrovirales.

ITRAN: Inhibidores de la transcriptasa reversa análogo de nucleósidos ITRNN: Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogo de nucleósidos
 IP: Inhibidores de proteasas

El 59% (n=50) del total de pacientes enrolados presentaron combinación de mutaciones para ITRAN e ITRNN, 32% (n=8) para ITRAN, ITRNN e IP, 2% (n=2) para ITRAN e IP y finalmente 1% (n=1) para ITRNN e IP.

En todos los grupos de pacientes en tratamiento antirretroviral se observaron mutaciones de resistencia a los ITRNN. (Ver tabla No. 3).

Tabla No. 3: Distribución según mutaciones encontradas por familias ARV en pacientes.



Fuente: Instrumento de recolección de datos de resistencia a medicamentos antirretrovirales.

PDR: Pacientes con diagnóstico nuevo sin exposición a ARV

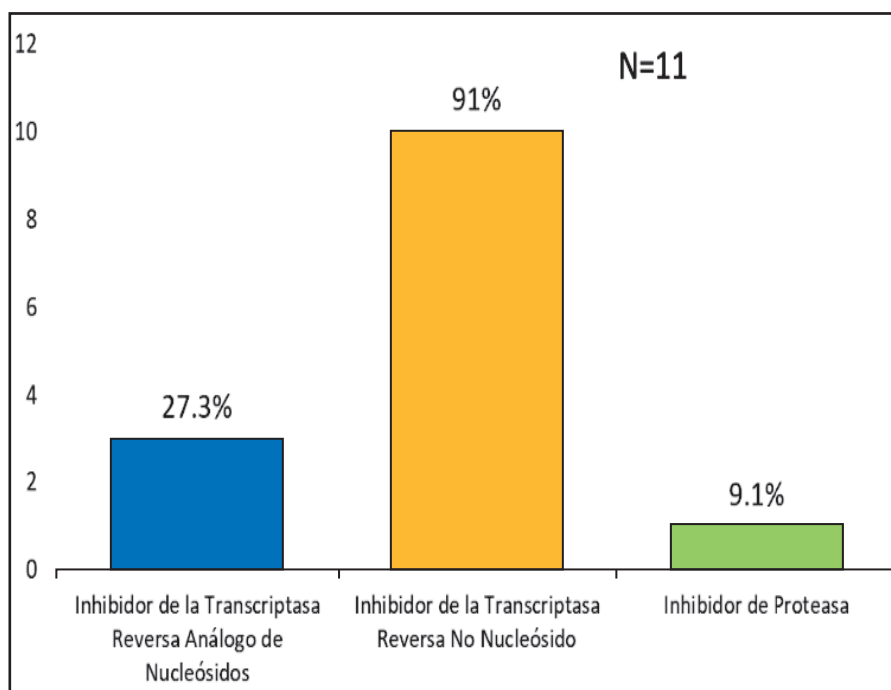
NVG: Pacientes atendidos en la consulta pediátrica menores de 18 años

ADR-12: Pacientes en TAR por 12 (+/- 3) meses

ADR-48: Pacientes en TAR por

Los pacientes PDR en los que se reportaron mutaciones 82 % (n=9) eran hombres, 18% (n=2) eran adolescentes y 55% (n=6) eran adultos jóvenes. En cuanto la categoría clínica, 37 % (n=4) se encontraban en categoría A2 y 27% (n=3) en categoría A3, únicamente 9% (n=1) se encontraba en categoría C3. En estos pacientes se encontraron mutaciones de resistencia a los ITRNN en el 91%. (Ver gráfico No. 1).

Gráfico No. 1: Distribución según mutaciones encontradas de cada familia de antirretrovirales en pacientes del grupo PDR.



Fuente: Instrumento de recolección de datos de resistencia a medicamentos antirretrovirales.

DISCUSIÓN: La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se vigile la resistencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a los medicamentos antirretrovirales (ARVs). La OMS contempla como componentes clave la vigilancia de la resistencia del VIH en pacientes que iniciarán tratamiento antirretroviral (TAR), resistencia pretratamiento y en aquellos pacientes que reciben TAR, resistencia adquirida, los cuales fueron enrolados en el presente trabajo.⁽⁵⁾ Esto se hace mediante la realización de genotipos que detectan las diferentes mutaciones de resistencia a los antirretrovirales, para que esto sea posible la mayoría de la literatura indica que la carga viral (CV) presente en sangre debe ser más de 1000 copias, de lo contrario puede existir dificultades para amplificar los genotipos,⁽⁶⁾ en el presente estudio la amplificación se logró en el 52% de los pacientes enrolados detectándose mutaciones de resistencia en el 56% de ellos.

Cuando un paciente con VIH en tratamiento antirretroviral presenta fallo virológico (CV más de 1000 copias), fallo inmunológico (Cd4 menor a 200 células) se considera con probable resistencia a los ARV y según normas internacionales y nacionales es candidato a la realización de un genotipo,⁽⁷⁾ de los 74 pacientes en tratamiento antirretroviral de este estudio el 53% tenía inmunosupresión severa y el 73% mas de 1000 copias en su CV.

Solo un 5% de los pacientes a los que se les detectó mutaciones de resistencia estaban con Inhibidores de integrasa, esto es congruente con la normativa nacional quien estipula el uso de estos solo para pacientes de tercera línea.⁽⁸⁾

El mayor porcentaje de mutaciones de resistencia, 89%, fue encontrado en pacientes que incluían en su esquema un ITRNN, especialmente el efavirenz 95%, nuevamente congruente con la norma nacional que incluye ITRNN en la primera línea de tratamiento⁽⁸⁾ y siendo el efavirenz un medicamento de baja barrera genética muy susceptible a acumular mutaciones de resistencia.⁽⁹⁾

En una cohorte del 2004-2006 de 112 pacientes en tratamiento, se encontró 88% de resistencia a los ITRAN, 86% a los ITRNN y 46% a los IP,⁽¹⁰⁾ en este estudio la prevalencia de resistencia bajo tratamiento (12 y 48 meses de TAR) fue: ITRAN 82% (57/69), ITRNN 88% (61/69) e IP 17% (12/69), datos no muy diferentes al estudio publicado en diciembre del 2014 donde reportó también mayor prevalencia de resistencia a los ITRNN en un 74%(37/50).⁽¹¹⁾

De los 58 genotipos correspondientes a PDR se logró amplificación del mismo en el 69% (40/58), de estos el 19% (11/40) presentó alguna mutación de resistencia, siendo el 91% (10/11) a los ITRNN en este grupo de pacientes de diagnóstico reciente sin exposición a ARV, lo que concuerda con los resultados obtenidos en un estudio realizado en Tegucigalpa en el 2014 que concluyó que la prevalencia de farmacoresistencia en pacientes previos a iniciar tratamiento fue del 19% [IC 95%: 9-33%], el 8.3% presentaron mutaciones contra los ITRAN, el 12.5% contra los ITRNN y el 6.25% contra los IP.⁽¹²⁾

En este estudio se identificó que los pacientes con diagnóstico reciente y sin exposición a ARV (PDR), cuyo genotipo logro amplificarse se encontraron mutaciones de resistencia a los ITRNN en un 91%. La OMS ha lanzado recomendaciones específicas para países donde los niveles de resistencia para los ITRNN en pacientes con diagnóstico reciente sin TAR sea mayor al 10%, estas incluyen el retiro de los ITRNN en los esquemas de primera línea y la inclusión de fármacos con una mejor barrera genética.⁽¹³⁾ Sin embargo, debe hacerse notar que el tamaño de la muestra de los pacientes PDR que amplificó el genotipo en este estudio fue pequeña.

En los pacientes PDR de este estudio la mutación más encontrada fue la M184V para los ITRAN, mutación asociada a resistencia a Lamivudina y la K103N para los ITRNN asociada a resistencia al efaviren.⁽⁹⁾

En los pacientes bajo tratamiento antirretro viral enrolados en este estudio la mutación correspondiente a ITRAN más encontrada fue M184V en un 66%, lo que confiere resistencia adquirida a Lamivudina y Emtricitabina, fármaco utilizado en la primera línea de tratamiento y que aparece a las pocas semanas del fallo virológico, seguida de T215Y/F en 33%, la cual produce resistencia a Zidovudina que por muchos años ha formado parte del esquema de primera línea.⁽⁸⁾ La mutación correspondiente a ITRNN más encontrada fue K103, asociada a la resistencia al Efavirenz, también utilizado en la primera línea de tratamiento según las normas nacionales.⁽⁸⁾ Para los inhibidores de proteasa las mutaciones más encontradas fueron M46L/I y 154V/M/L, conocidas en el grupo de mutaciones primarias comunes a varios IP, la acumulación de varias de estas mutaciones puede producir resistencia a múltiples IP.⁽¹⁴⁾

Este estudio incluyó 8 pacientes pediátricos (NVG) que estaban bajo segunda línea de tratamiento, y en quienes se sospechaba resistencia a los ARV, encontrándose efectivamente un 80% de resistencia a los ITRAN y un 100% a los ITRNN, datos diferentes a los publicados en mayo 2011 donde se comparó una población pediátrica hondureña y salvadoreña en tratamiento encontrándose resistencia adquirida del 74.4% global, 52% de resistencia a ITRAN, 67% a ITRNN y 16% a IP.⁽¹⁵⁾

Del total de pacientes enrolados se registró mortalidad del 4.6% de los cuales el 43% presentaron mutaciones de resistencias. Arrojando una mortalidad en los pacientes con mutaciones de resistencia del 7%. Esto refuerza una vez más la importancia de tener el genotipo disponible y no solamente como parte de una encuesta de vigilancia.⁽¹⁶⁾

Si bien es cierto que la vigilancia de resistencia a los ARV debe hacerse a todo nivel, uno de los aspectos que actualmente preocupa es el apareamiento de resistencias en pacientes que no han tenido exposición a los ARV, por lo cual debe urgentemente plantearse el cambio de la primera línea por un esquema de tratamiento que no incluya un ITRNN. Además, es necesaria la inclusión de fármacos de otras familias al cuadro básico con el fin que los prestadores de salud tengan más opciones a su disposición debido a las resistencias mostradas a los fármacos de primer esquema.

Conclusión: La recomendación de OMS para países donde se presente un umbral de resistencia del 10% para inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) en pacientes pretratamiento es considerar de urgencia un cambio en el régimen de terapia antirretroviral (TAR) de primera línea, debido a que la resistencia pretratamiento encontrada en este estudio de vigilancia fue del 19% es urgente realizar la revisión las opciones más adecuadas a la primera línea de TAR con posteriores estudios de vigilancia por lo menos cada 3 años.

La resistencia encontrada en este estudio a diferentes fármacos utilizados en la primera y segunda línea del TAR, hace necesaria la inclusión de fármacos de otras familias al cuadro básico con el fin de que los prestadores de salud tengan más opciones a su disposición.

Recomendación: Se recomienda adquirir los insumos necesarios para la realización de genotipo en el país y realizar una revisión del esquema de tratamiento utilizado en la primera línea con el fin de readecuarlo a las recomendaciones de la OMS a países con alta prevalencia de resistencia a la ITRNN. Además, es necesario sistematizar el monitoreo y vigilancias de la resistencia del VIH a los antirretrovirales.

Agradecimiento: Al Servicio de Atención Integral por su apoyo a lo largo de esta investigación.

Conflicto de intereses / financiación: Los autores informan que no existe ningún conflicto de intereses en la preparación de este informe. El estudio fue autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS data 2018 [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2018. [citado 23 julio 2018]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf.
2. Jordan MR, Bennet DE, Bertagnolio S, Gilks CF, Sutherland D. Encuestas de la Organización Mundial de la Salud para vigilar la prevención de la farmacoresistencia del VIH y factores asociados en centros centinela de tratamiento antirretroviral. Antivir Therapy [Internet]. 2008 [citado 20 julio 2018];(13 sup. 2):15–23. Disponible en: https://www.paho.org/es/file/22165/download?token=_f3J1C3v
3. Cesar C, Jenkins CA, Shepard BE, Padgett D, Mejia F, Rocha Ribeiro S, et al. Incidence of virological failure and major regimen change of initial combination antiretroviral therapy in the Latin America and the Caribbean: an observational cohort study. Lancet HIV. 2015;2(11): e492– e500.
4. de Mendoza C, Garrido C, Corral A, Ramirez Olivencia G, Jimenez Nacher I, Zahonero N, et al. Changing rates and patterns of drug resistance mutations in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses. 2007; 23(7):879–885.
5. World Health Organization global strategy for the surveillance and monitoring of HIV drug resistance[Internet]. Ginebra: WHO; 2012[citado 23 Julio 2018]. Disponible en: apps.who.int/iris/bitstream/10665/77349/1/9789241504768_eng.pdf.
6. Carmona A. Resistencias a los fármacos antirretrovirales: 2o Seminario de Atención Farmacéutica Grupo de Trabajo de la S.E.F.H [Internet]. Barcelona: IMAS. 2002 [citado 20 julio 2018]:143–173. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/7_resistencias.pdf
7. Mendizabal Burastero R, Giron Callejas AC, Rodas Cruz JA, Pinzon R, Romero ML, Boror EM, et al. Perfil de resistencia del VIH-1 a anti-retrovirales en pacientes con fallo virológico. Hospital Roosevelt-Guatemala 2008-2012. Rev. chil. infectol. 2013; 30(6):630–637.
8. Secretaria de Salud (HN). Norma Técnica Hondureña Del Sector Salud: atención integral a la población en el abordaje de las infecciones de transmisión sexual- requisitos. Tegucigalpa: SESAL; 2015.
9. Afani A, Gallardo AM. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. Rev chil infectol. 2011;28(5):461–469.
10. Lorenzana de Rivera I. Fármacorresistencia del VIH: resultados de Honduras, Belice y El Salvador [Internet]. Tegucigalpa: UNAH-Facultad de Ciencias Escuela de Microbiología. 2013 [citado 24 octubre 2018]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Farmacoresistencia-11.Experiencia-Honduras.pdf>

11. Avila-Rios S, Garcia-Morales C, Tapia-Trejo D, Meza RI, Nuñez SM, Parham L, et al. HIV drug resistance surveillance in Honduras after a decade of widespread antiretroviral therapy. *Plos One* [Internet]. 2015 [citado 20 julio 2018];10(11): e0142604. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558396/>
12. Carbajal C, Perez E, Parham L, Lorenzana de Rivera I, Murillo W, Solorzano N, et al. Prevalencia de la resistencia genotípica a los fármacos antirretrovirales en pacientes VIH positivos de Tegucigalpa. *Rev Cienc Tecnol*. 2015;(15): 147-160.
13. World Health Organization. Global action plan on HIV drug resistance 2017–2021 Geneva: WHO; 2017.
14. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev*. 2008; 10(2):67–84.
15. Holguin A, Erazo K, Escobar G, de Mulder M, Yebra G, Martin L, et al. Drug resistance prevalence in human immunodeficiency virus type 1 infected pediatric populations in Honduras and El Salvador during 1989-2009. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2011 [citado 20 julio 2018];30(5): e82–e87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21326132/>
16. Comisión Nacional de SIDA de Honduras. Plan Estratégico Nacional de Respuesta al VIH y SIDA en Honduras (PENSIDA IV) 2015-2019. Tegucigalpa: CONASIDA; 2014.