

Capítulo 32

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Emilio Pujol de la Llave, Antonio Rivero Román, Fuensanta Cuesta López y Pompeyo Viciano Fernández

INTRODUCCIÓN

En 1987 se publicó el primer ensayo clínico de terapia antirretroviral, que demostró que el tratamiento con zidovudina conseguía reducir la mortalidad de pacientes con infección VIH muy avanzada aunque el beneficio clínico declinaba con el tiempo (1). El uso simultáneo de dos inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleosidos (ITIAN) demostró un mayor beneficio clínico e inmunológico aunque no conseguía reducir de forma sostenida la viremia plasmática hasta cifras indetectables, con lo que la progresión clínica no se detenía (2). A finales de 1995 se demostró que la asociación de un inhibidor de Proteasa (IP) y dos ITIAN controlaba de forma sostenida la replicación viral, consiguiendo evitar o revertir el deterioro inmunológico ocasionado por el VIH y con ello disminuir de forma significativa de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el retrovirus (3). Este tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA), fue denominado en la literatura anglosajona con las siglas HAART(highly active antiretroviral therapy). En la actualidad se encuentra suficientemente demostrado que el TARGA tiene una relación costo beneficio positiva, disminuyendo de forma significativa no solo la mortalidad de los pacientes sino también los costes sanitarios globales que ocasiona su atención en ausencia de tratamiento (4).

En toda enfermedad infecciosa el objetivo ideal del tratamiento es la completa erradicación del patógeno responsable. Esto, en la actualidad, es un objetivo inalcanzable en el caso de la infección por el VIH, debido a la persistencia de reservorios latentes del VIH, incluso en aquellos pacientes en los que la terapia antirretroviral ha conseguido una supresión completa y prolongada de la replicación viral (5-6). Se ha calculado que el tiempo necesario de TARGA para conseguir la erradicación del VIH sería de 7-10 años con respuesta viral sostenida (7), e incluso otros estudios sugieren que el tiempo de respuesta virológica necesario para conseguir la erradicación sería superior a los 60 años (8). Es por ello por lo que el objetivo principal del TARGA, en el momento actual, no puede ser conseguir la erradicación del virus, sino conseguir una respuesta viral sostenida que impida o revierta el deterioro inmunitario de los pacientes y, con ello, el desarrollo de infecciones o tumores oportunistas, la progresión a SIDA y la muerte (9).

Para controlar la Infección VIH y evitar los efectos de la replicación viral sobre el sistema inmunitario y por ende sobre la progresión de la enfermedad, es necesario que la

terapia consiga una supresión viral sostenida y máxima, con viremia plasmática indetectable utilizando técnicas que permitan detectar más de 50 copias de VIH-RNA/ml.

La viremia plasmática es un marcador independiente de progresión a SIDA (10). Por ello el régimen terapéutico que se elija debe ser suficientemente potente para conseguir a los 6 meses de iniciada la terapia que la viremia plasmática sea indetectable < 400 copias/ml, < 50 copias/ml con técnicas ultrasensibles. Este objetivo se consigue en pacientes no tratados previamente ("naives") participantes en ensayos clínicos hasta en más del 80 % de los casos, pero en la práctica clínica esta cifra baja a 50 % (11). De estos pacientes que consiguen alcanzar una carga viral indetectable el 20% vuelve a presentar viremia detectable a los dos años (12).

Conseguir y mantener la supresión viral se acompaña de la restauración del sistema inmune expresada tanto con la elevación de las cifras de linfocitos CD4+ como mediante la mejoría de la respuesta funcional inmune. Todo ello va a tener como consecuencia la mejoría de la calidad de vida de los pacientes y la reducción de la morbimortalidad del VIH (Tabla nº 1) (13). Durante los primeros meses de TARGA el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas es alto, y por tanto estos pacientes deben ser vigilados estrechamente. El riesgo es especialmente alto en los pacientes con linfocitos CD4+ basales < 50 cel/μL y se reduce si los pacientes elevan en los 6 primeros meses de terapia los linfocitos CD4+ en al menos 50 cel/μL y alcanzan viremia indetectable (14).

En algunos pacientes se observan discrepancias entre la carga viral y la respuesta de linfocitos CD4+, con caída progresiva de éstos pese a tener carga viral indetectable. Ello es debido a la presencia de replicación viral residual de bajo grado (15). En otros casos se observa una buena respuesta de linfocitos CD4+ pese a que no se consiga una supresión viral completa. Aunque ello no sea el objetivo terapéutico ideal, esta situación puede tener beneficio clínico, virológico e inmunológico (16).

Se han podido identificar una serie de factores asociados a la supresión virológica:

- Viremia plasmática basal baja
- Linfocitos CD4+ basal elevados
- Caída rápida de la viremia plasmática
- Descenso de la viremia por debajo de 50 copias/ml
- Adherencia al tratamiento

Un objetivo adicional importante del tratamiento es elegir un régimen terapéutico que preserve futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso.

INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS. (Tablas nº 2, 3, 4 y 5)

La decisión de iniciar tratamiento antirretroviral en un paciente asintomático debe estar basada en el riesgo que tenga ese paciente de progresar a SIDA. Ello se puede estimar en función de la viremia plasmática y la cifra basal de linfocitos CD4+. Otros aspectos que deben ser considerados a la hora de tomar la decisión de iniciar el TARGA son, según los datos obtenidos del Multicenter AIDS Cohort Study (ver capítulo nº5), la pendiente de caída de los linfocitos CD4+, la motivación del paciente para comenzar

el tratamiento, los potenciales beneficios y riesgos del tratamiento y la adherencia al régimen terapéutico prescrito.

En años recientes la decisión de iniciar tratamiento se basaba básicamente en la situación virológica del paciente, independiente de las cifras de linfocitos CD4+, ello provocaba un inicio más temprano del TAR (17). Las enseñanzas de estos últimos años han llevado a todos los grupos de expertos a recomendar un inicio más tardío del TAR basándose en criterios clínicos e inmunológicos más que virológicos. Los hechos que apoyan este "retraso" en el inicio del tratamiento son la posibilidad de reconstitución inmune incluso en fases muy avanzadas de la enfermedad, la dificultad de mantener una buena adherencia al TAR y los frecuentes efectos secundarios de éstos. Por ello, en la actualidad se deben plantear un inicio del tratamiento más tardío con una mayor individualización de las decisiones y la opción de ofrecer alternativas terapéuticas que incluyan terapia diferida, terapia de inducción y mantenimiento, regímenes sin IP, interrupción planificada de tratamiento, intensificación de tratamiento, terapia inmune y autoinmunización (18).

Varios ensayos clínicos randomizados evidencian el beneficio de tratar a los pacientes que tienen CD4+ < 200 cel/μL (19) pero el momento óptimo para iniciar el TAR en aquellos pacientes que tienen CD4+ > 200 cel/μL está sometido aún a controversias. En una evaluación de 231 pacientes con CD4+ entre 201-350 cel/μL el riesgo de progresión a SIDA a los 3 años fue de 4,1% para los pacientes con RNA <20.000; 36,4% en los que tenían RNA 20.001-55.000 copias/ml; y 64,4% para los que tenían RNA > 55.000 copias/ml Estos datos indican que cierto grupo de pacientes con CD4+ > 200 cel/μL tienen un riesgo de progresión a SIDA a 3 años importante (20).

En diversos estudios de cohortes se evidencia que una cifra de linfocitos CD4+ baja y una viremia plasmática elevada no se asocian a una mala respuesta virológica, aunque en los pacientes con carga viral > 100.000 copias/ml la supresión virológica se alcanza más lentamente (21). En otros estudios poblacionales se evidencia que los pacientes que iniciaban el TAR con una cifra de linfocitos CD4+ > 200 cel/μL tenían bajos índices de progresión y muerte, mientras que los pacientes que iniciaban el TAR con cifras inferiores a 199 cel/μL tenían una mayor mortalidad y progresión que se acentuaba aún más en el subgrupo con cifras menores de 50 cel/μL (20).

En la tabla 2 se resumen algunos de los argumentos esgrimidos para un inicio temprano o tardío del tratamiento antirretroviral.

En las tablas nº 3, 4 y 5 están recogidas las recomendaciones de las guías de expertos más utilizadas en nuestro país (22-24).

RÉGIMEN TERAPÉUTICO INICIAL (Tabla nº 6)

Una vez adoptada entre el paciente y su médico la decisión de iniciar la terapia antirretroviral, la elección del régimen terapéutico debe individualizarse basándose en la potencia demostrada en los distintos ensayos clínicos de las diversas combinaciones de fármacos, la tolerabilidad, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, la preservación de opciones terapéuticas futuras y los resultados de estudios de resistencia si se han realizado.

La opción de tratamiento con IP potenciados con dosis bajas de ritonavir es una excelente alternativa terapéutica que aprovecha de forma beneficiosa el efecto inhibidor que el ritonavir tiene sobre el citocromo P450, consiguiéndose así aumentar la exposición al IP que se potencia, incrementando el intervalo entre dosis.

Las recomendaciones de la guía de expertos más conocidas y difundidas, las del Departamento de Salud de USA (22), revisadas en Julio de 2003, establecen recomendaciones precisas para los tres tipos de regímenes terapéuticos que pueden diseñarse actualmente con los fármacos disponibles: regímenes basados en No Análogos (ITINAN), regímenes basados en IP y regímenes basados en triple análogos (ITIAN).

Regímenes basados en No Análogos (ITINAN)

El panel recomienda como primera opción un régimen con la combinación de efavirenz + lamivudina + (zidovudina o tenofovir o estavudina), con excepción de la mujer embarazada.

Alternativamente puede utilizarse un régimen con efavirenz + didanosina + lamivudina o un régimen con nevirapina + lamivudina + (zidovudina o tenofovir o estavudina).

Efavirenz ha sido comparado con regímenes con IP demostrando una potencia de supresión virológica mayor que los regímenes con IP y una mejor tolerancia (25).

En el estudio Combine se comparó un régimen con nevirapina frente a otro con IP, y aunque el número de pacientes fue pequeño, el régimen con nevirapina demostró mejores resultados (26).

Regímenes basados en IP

El panel recomienda como primera opción un régimen con lopinavir/ritonavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina) y otros regímenes con IP alternativos se señalan en la tabla nº 6.

La eficacia clínica de los regímenes con triple terapia basado en IP es bien conocida y demostrada (27), pero hay pocos estudios que comparen varios de estos regímenes.

Aunque los expertos que han redactado estas recomendaciones reconocen que los datos para comparar los diversos regímenes con IP son limitados, consideran que en base a la potencia virológica alcanzada en la semana 48, la tolerancia y el número de pastillas lopinavir/ritonavir es el régimen de elección cuando se decide hacer un tratamiento basado en IP.

Régimen triple ITIAN

Un régimen con 3 análogos basado en abacavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina) puede ser usado como alternativa a los regímenes con No Análogos o IP, pero no debe utilizarse en pacientes con viremia plasmática basal > 100.000 copias/ml.

Un régimen con 3 análogos de nucleósidos compuesto por abacavir, zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) ha demostrado ser eficaz desde un punto de vista virológico, inmunológico y clínico y puede conseguir una buena adherencia al tratamiento por su sencillez (28). Sin embargo, el análisis preliminar de un estudio reciente (ACTG-5095)

en el que se comparaban 3 opciones de tratamiento antirretroviral (A: abacavir más AZT y 3TC; B: abacavir, AZT, 3TC y efavirenz y C: AZT, 3TC y efavirenz), obligó a interrumpir el brazo de abacavir/zidovudina/lamivudina por mayor probabilidad de fracaso virológico.

Por último los excelentes resultados obtenidos por tenofovir en combinación con 3TC y efavirenz en pacientes *naive* han permitido a las autoridades sanitarias autorizar su uso como fármaco de primera línea.

Elección de los análogos de nucleósidos como parte del régimen de combinación

Lamivudina + zidovudina es la combinación de elección como parte de un régimen que contenga dos ITIAN, según las recomendaciones del DHHS de 2003 (22). Esta combinación es elegida por su perfil de seguridad y amplia experiencia clínica en su uso.

La combinación de lamivudina + estavudina o tenofovir debe considerarse como alternativa a la anterior. La combinación de lamivudina + estavudina ha sido ampliamente utilizada pero se asocia a dislipemia, lipodistrofia y toxicidad mitocondrial. Lamivudina + tenofovir se han utilizado combinados con efavirenz con buenos resultados y pocos efectos adversos. La asociación de lamivudina + tenofovir en combinación con un IP no ha sido estudiada por lo que no se recomienda.

Regímenes con toma única diaria

Se recomienda con drogas cuyo perfil farmacocinético justifique una única dosis diaria (didanosina, lamivudina, tenofovir y efavirenz). Otras opciones alternativas son saquinavir/ritonavir, amprenavir/ritonavir y nevirapina.

El objetivo de estos regímenes de toma única es mejorar y facilitar la adherencia al TAR con regímenes terapéuticos que sin perder su potencia terapéutica, se administren y faciliten su cumplimentación: tratamientos con toma única, en horario adaptado a las necesidades del paciente y con un número muy reducido de comprimidos. Los regímenes que pueden ser usados en régimen de una sola toma al día con escaso número de comprimidos, actualmente disponibles son la combinación de efavirenz + lamivudina + tenofovir; efavirenz + tenofovir + didanosina (con reducción de dosis); efavirenz + lamivudina + didanosina.

Regímenes con saquinavir/ritonavir o amprenavir/ritonavir una vez al día están en fase de estudio y se necesitan datos a más largo plazo para su uso rutinario. En un futuro próximo se podrá disponer de un inhibidor de la proteasa (atazanavir) que conjuga los dos requerimientos para facilitar el cumplimiento terapéutico, es decir, escaso número de comprimidos (2 comprimidos) y una sola toma al día.

Existen diversas combinaciones posibles de fármacos al elegir un régimen terapéutico inicial. En la tabla nº 7 se resumen las recomendadas por GESIDA 2002.

En pacientes con alto riesgo de progresión clínica (viremia plasmática > 100.000 copias/ml y linfocitos CD4+ < 100 cel/ μ L) podría considerarse un régimen inicial de inducción con cuatro drogas: 2 ITIAN + 1 IP + 1 ITINAN; 3 ITIAN + 1 IP; ó 3 ITIAN + 1 ITINAN (29). Si bien con ello se conseguiría aumentar la potencia del tratamiento, aumentan los riesgos de efectos adversos y se dan mayor número de interacciones farmacológicas.

INTERRUPCIONES PROGRAMADAS DEL TRATAMIENTO (IPT)

Las Interrupciones Programadas, estructuradas o supervisadas del Tratamiento pueden realizarse en el seno de tres planteamientos estratégicos diferentes: 1) como parte de una terapia salvaje de rescate 2) para conseguir una autoinmunización y mejorar el control inmune del VIH 3) en pacientes con respuesta favorable, linfocitos CD4+ elevados > 350 cel/μL y viremia plasmática suprimida.

Los riesgos de esta estrategia son una caída importante de linfocitos CD4+, el desarrollo de resistencias, un rebote de la viremia plasmática e incremento del riesgo de transmisión del VIH. No existen aún en la literatura evidencias suficientes que sustenten este proceder, por lo que no está recomendada en la práctica clínica general y solo estaría justificada dentro de ensayos clínicos, situaciones individuales especiales o estudios de cohorte (30,31).

En aquellos pacientes en que la indicación de inicio de tratamiento se realizó de acuerdo a pautas que preconizaban un comienzo temprano y que con los criterios actuales no serían tratados, si mantienen una cifra de linfocitos CD4+ estable y > 350 cel/μL y viremia plasmática suprimida parece segura la interrupción programada del tratamiento. En estos casos es necesario monitorizar de manera estrecha las cifras de linfocitos CD4+.

Las interrupciones cortas y ocasionales de tratamiento durante periodos inferiores a 3 meses no influyen negativamente en la evolución de la enfermedad en un periodo de seguimiento de 3 a 4 años (32).

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A las 8 semanas de iniciado un tratamiento antirretroviral potente debe existir ya una reducción de la carga viral de al menos 1 log₁₀ y a los 4-6 meses debe existir una supresión viral completa en límites de cuantificación sensibles (< 400 copias/ml) y ultrasensibles (< 50 copias/ml). En pacientes con carga viral basal muy elevada (> 100.000 copias/ml) la supresión viral puede ser más tardía. Esta supresión viral debe acompañarse de elevación de los linfocitos CD4+, existiendo una gran variabilidad individual en esta respuesta y puede prolongarse el incremento durante varios años (33).

Se han identificado una serie de marcadores que predicen la respuesta al tratamiento. Una carga viral basal elevada, una escasa reducción de la carga viral en los primeros meses de tratamiento y un mayor tiempo en conseguir que la carga viral sea indetectable se asocia a una peor respuesta al tratamiento al cabo de 48 meses. Una carga viral basal baja y una supresión viral máxima rápida son factores que se asocian con la duración de la respuesta virológica (34).

Los incrementos transitorios en la viremia plasmática, en rangos de 50-400 copias/ml ("blips"), son frecuentes, presentándose hasta en el 27 % de los casos en algunos estudios, ello no significa fracaso virológico y en la mayor parte de los casos se observa un retorno a cifras < 50 copias/ml en las determinaciones posteriores (35,36).

El éxito del tratamiento se relaciona con una adherencia del 90-95 % (37). La adherencia al tratamiento debe estar protocolizada y revisada en cada visita. Los factores

que limitan la adherencia son múltiples y complejos y pueden incluir factores tales como el número de comprimidos, el tamaño de los mismos, las restricciones dietéticas, el esquema horario, los efectos adversos y la falta de educación del paciente sobre temas de adherencia (38). Los pacientes deben recibir detallada información de todos los aspectos relacionados con la toma de la medicación: horario, relación con las comidas, número de comprimidos, efectos secundarios.

NIVELES PLASMÁTICOS DE LOS FÁRMACOS

La monitorización de los niveles de fármacos antirretrovirales puede ser útil en la práctica clínica (39). Si embargo, en el momento actual la monitorización de fármacos tiene diversas limitaciones: la determinación de niveles plasmáticos esta limitada a IP y ITINAN; existen importantes variaciones individuales motivadas por diversos factores (interacciones con otros fármacos, isoformas del citocromo P450) que hacen difícil estandarizar la técnica y actualmente es una técnica restringida a pocos laboratorios a nivel nacional.

Recientemente se han comunicado resultados que comparan el control de la terapia antirretroviral convencional con el guiado por la monitorización de niveles de fármacos, demostrándose en este grupo una mejor respuesta virológica, más temprana y con riesgo menor de rebote de la viremia plasmática. Es muy destacable que en el grupo que se monitorizaron los fármacos se necesitaron ajustes de dosis muy importantes (incremento del 41 % de AZT, de 31 % de 3TC y de 81 % de IDV) (40).

Pueden ser, también, de gran utilidad para predecir la respuesta al TAR la combinación de estudios farmacocinéticos y de resistencias. El Cociente Inhibitorio es la variable que asocia la concentración de la droga (C_{min}) a la sensibilidad viral y se suele expresar como el cociente C_{min}/CI_{50} . Su conocimiento puede ayudar a individualizar los tratamientos. Es una técnica compleja y costosa, por lo cual aún no forma parte de la práctica clínica habitual.

SIMPLIFICACIÓN DE TRATAMIENTO

En los pacientes en los que se ha conseguido el objetivo de la supresión viral < 50 copias/ml al menos durante 6 meses de tratamiento con un IP y 2 análogos de los nucleósidos, puede plantearse una simplificación de tratamiento con el objetivo de evitar la toxicidad ligada a los IP y/o facilitar la adherencia (41). La sustitución del IP por un no inhibidor de la retrotranscriptasa no análogo de los nucleósidos (efavirenz o nevirapina) o un análogo (abacavir), permite la administración de un menor número de comprimidos sin merma en la eficacia del tratamiento (42), menor número de tomas, disminución de efectos tóxicos, disminución de la lipodistrofia. En un estudio reciente (NEFA) la sustitución del IP por nevirapina, efavirenz o abacavir, se acompañó de una alta proporción de pacientes que no fracasan a los 12 meses (77%, 74% y 77% respectivamente) demostrando los tres fármacos una eficacia global similar, con escasos efectos adversos. En este estudio se comprobó una mayor frecuencia de fracasos virológicos en pacientes que habían recibido tratamientos subóptimos previos al TARGA

(análogos de los nucleosidos en mono o biterapia) muy especialmente en el grupo de pacientes en los que se realizó simplificación a 3 análogos (43). Por este motivo, en pacientes que hayan recibido terapias subóptimas previas al TARGA en los que se considere realizar una simplificación del tratamiento, se considerará electiva la sustitución del IP por un inhibidor de la retrotranscriptasa no análogo de los nucleósidos, y la simplificación a abacavir deberá ser considerada como alternativa.

INICIO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH AVANZADA

Todos los pacientes con Infección VIH avanzada, definida por un recuento de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/μL, deben recibir TARGA lo antes posible, independientemente de la viremia plasmática. Asimismo, deben recibir tratamiento todos los pacientes con síntomas del grupo C de la definición de SIDA del CDC 1993 ó con síntomas tales como muguet oral, fiebre inexplicada o pérdida de peso. El TARGA ha demostrado en pacientes con infección VIH avanzada y gran deterioro inmunológico reducir significativamente la mortalidad y los eventos oportunistas (44).

En pacientes con infección VIH avanzada la existencia de situaciones como infecciones oportunistas, demencia, *wasting*, supresión de la medula ósea por el VIH, diarrea, hepatopatía crónica, tratamientos de infecciones oportunistas concomitantes, etc, que deberán ser cuidadosamente valorados en la elección del régimen terapéutico (45), con objeto de elegir el tratamiento que mejor se adapte a las circunstancias del paciente y evitar interacciones farmacológicas (46).

El tratamiento antirretroviral va acompañado de restauración del sistema inmune. En los pacientes con grave deterioro inmunológico infecciones subclínicas, como CMV o MAI, pueden recidivar al iniciar el TARGA sin que ello suponga un fracaso terapéutico (47). Esta situación denominada síndrome de reconstitución inmune, ha sido tratada en profundidad en otro capítulo de este libro.

INTERRUPCIÓN TEMPORAL DE TRATAMIENTO

La interrupción temporal del tratamiento puede hacerse por diversas razones: efectos adversos mayores, interacciones medicamentosas, primer trimestre del embarazo, no disponibilidad de la droga. En general, en caso de interrupción temporal debe aconsejarse suspender el tratamiento completo, para evitar la aparición de resistencias (32).

CAMBIO DE TRATAMIENTO

Al igual que el inicio del tratamiento antirretroviral, requiere una minuciosa valoración clínica, virológica, inmunológica y psicosocial del paciente. La decisión de realizar un cambio de tratamiento debe efectuarse después de un exhaustivo análisis del paciente, de su historia farmacológica y del grado de adherencia al tratamiento.

El fracaso de un tratamiento puede ser debido a los siguientes motivos:

- Mala adherencia al tratamiento
- Insuficiente potencia del régimen terapéutico elegido

- Interacciones farmacocinéticas entre los diversos fármacos que modifican negativamente los niveles farmacológicos
- Resistencia viral inicial a uno ó más fármacos

Los criterios para realizar un cambio de tratamiento son:

1) Fracaso terapéutico:

a) Fracaso virológico: Definido como una carga viral detectable a los 6 meses de iniciado el tratamiento, utilizando técnicas ultrasensibles de PCR con límite de detección de < 50 copias/ml. Hay que valorar la carga viral basal, pues si ésta era muy elevada, por ejemplo, 6 log₁₀, una caída muy marcada de la misma pero que no llegue a ser indetectable (> 50 pero < 10,000 copias/ml puede no considerarse como un fracaso. El rebote de la carga viral después de haberse conseguido la supresión debe considerarse también un fracaso virológico. Sin embargo, a la hora de decidir el cambio de tratamiento pequeños rebotes en la carga viral > 50 pero < 1000 copias/ml pueden no ser suficientes para cambiar de régimen (36), aunque sabemos que niveles bajos de carga viral se asocian a mayor aparición de resistencias que niveles indetectables.

b) Fracaso inmunológico: Descenso persistente y marcado de linfocitos CD4+, en al menos dos determinaciones.

c) Deterioro clínico: La aparición de una infección oportunista después de iniciar el tratamiento puede suponer un fallo terapéutico. Sin embargo hay que tener en cuenta que aquellos pacientes con inmunodepresión grave la aparición de infecciones oportunistas no refleja siempre un fallo terapéutico y puede ser la expresión de una síndrome de reconstitución inmune.

Se han identificado una serie de factores que son predictores del fracaso terapéutico: la cifra basal de linfocitos CD4+; la carga viral basal, el patrón de resistencia del virus y la exposición inadecuada del virus a los fármacos, por mala adherencia, malabsorción intestinal o interacciones farmacocinéticas (34).

2) Efectos adversos de las drogas.

Los efectos tóxicos específicos de los diversos fármacos antirretrovirales obligan en muchos casos a su sustitución. En general el tratamiento debe suspenderse completamente durante el episodio agudo tóxico, esperar la mejoría clínica y buscar alternativas terapéuticas.

3) Mala adherencia al tratamiento.

Una mala adherencia al tratamiento es posiblemente la primera causa de fracaso terapéutico, por encima del fracaso virológico (37,38). Por ello es necesario desarrollar programas activos de mejora de la adherencia y no iniciar nunca un régimen terapéutico si no hay garantías suficientes de una correcta cumplimentación.

OPCIONES CUANDO SE REALIZA EL CAMBIO TERAPÉUTICO

Cambio en caso de toxicidad o intolerancia. Si el régimen terapéutico utilizado consiguió supresión viral, la presencia de toxicidad ligada a una fármaco debe resolverse cambiando el fármaco causante de toxicidad por otro de la misma potencia y de la misma clase, si es posible. El manejo de las reacciones de los efectos tóxicos de los fármacos antirretrovirales han sido tratados minuciosamente en otros capítulo de esta obra.

Cambio en caso de mala adherencia. En pacientes en que se ha conseguido la supresión viral pero el régimen terapéutico por su complejidad plantea problemas serios de adherencia hay que cambiar el régimen por otro de igual potencia pero simplificado, modificando la droga responsable de la mala adherencia o todo el régimen si la mala adherencia es a todo el régimen.

CAMBIO DE TRATAMIENTO EN CASO DE FRACASO VIROLÓGICO: TERAPIA DE RESCATE (Tabla nº 8)

La terapia de rescate debe diseñarse después de conocer detalladamente la historia farmacológica del paciente y si fuese posible, sobre todo en los pacientes multitratados, con el estudio genotípico y/o fenotípico de resistencias (Tabla nº 9). Los estudios VIRADAPT, GART y Havana demuestran que cuando la elección terapéutica se hace teniendo en cuenta los estudios genotípicos de resistencias, la respuesta al tratamiento es mejor que si se hace solo con los datos clínicos (48,49). Recientemente se han publicado los datos del ensayo Narval en el que se comparan el estudio de resistencia fenotípica o genotípica frente al tratamiento estándar para la elección del tratamiento antirretroviral tras un fracaso terapéutico. No se obtuvieron mejores resultados cuando se emplearon los test de resistencia que cuando se hizo por elección clínica, pero la utilización de los test de resistencia facilitó el utilizar menos fármacos y por tanto reservar opciones terapéuticas para el futuro. Otro resultado importante de este ensayo es que los test fenotípicos no mostraron ventaja frente a los genotípicos (50).

Los tratamientos de rescate tienen un porcentaje de fracaso mucho mayor que el tratamiento de inicio en los pacientes naive y es frecuente que solo se consiga una supresión parcial y la elevación de linfocitos CD4+ suele también ser menor.

En general no deben hacerse cambios parciales de tratamiento sino diseñar un nuevo régimen con todos los fármacos nuevos. Si esto no es posible, se debe intentar introducir al menos dos drogas nuevas.

RESCATE EN PACIENTES MULTITRATADOS

En pacientes con varios fracasos terapéuticos, viremia plasmática elevada y con cepas virales resistentes a todos los posibles fármacos a utilizar, el mantener el TAR es más eficaz que suspenderlo (51).

Si se opta por cambiar de tratamiento, hay que hacerlo guiado por las pruebas de resistencia (48,49). En pacientes que han tenido varios fracasos terapéuticos y tienen un amplio historial de uso de antirretrovirales, con desarrollo de múltiples resistencias,

y en situación de fracaso virológico actual puede intentarse un rescate utilizando el mayor número de fármacos posibles. Este régimen se conoce como mega-TARGA y se utilizan de 6 a 8 antirretrovirales en una fase de inducción para hacer luego un tratamiento de mantenimiento con 4-6 fármacos. En general pese que se trata de pacientes con viremia plasmática muy elevadas se han señalado reducciones significativas de dicha viremia y aumento de linfocitos CD4+ (52). La elevada toxicidad de este tipo de régimen y su difícil cumplimentación son sus mayores limitaciones. Este tipo de rescate salvaje debe plantearse en pacientes que pese a múltiples fracasos previos mantengan una aceptable calidad de vida que les permita asumir la complejidad de esta alternativa terapéutica. Otra opción, es realizar una interrupción programada de tratamiento durante 1 mes para que las cepas salvajes sustituyan a las resistentes y reintroducir posteriormente el mega-TAR, consiguiéndose una buena respuesta en un número importante de casos(53,54).

OTROS TRATAMIENTOS

T-20

Pertenece a la familia de inhibidores de la fusión, es un péptido de 36 aminoácidos que se une a una región de gp41 llamada HR1 previniendo la fusión con la región HR2 y evitando así la fusión de las membranas del VIH y de la célula.

En el ensayo T20-205 se utilizó el fármaco a dosis de 50 mg dos veces al día por vía subcutánea junto al TARGA, en pacientes con infección VIH muy avanzada, mediana de linfocitos CD4+ de 90 cel/ μ L y viremia plasmática muy elevada consiguiéndose que el 33 % de los pacientes redujera en más de 1 log₁₀ y que un pequeño porcentaje, el 13 %, tuvieran carga viral indetectable (55). En otro estudio, el T20-206, los mejores resultados se obtuvieron utilizando una dosis de 100 mg dos veces al día (56). Actualmente puede utilizarse en el marco de ensayos clínicos y como uso compasivo en pacientes con fracasos terapéuticos múltiples con resistencia a la mayoría de los fármacos.

Interleucina-2 (IL-2)

La administración subcutánea e intermitente de IL-2 en combinación con el TAR ha demostrado un incremento en la cifra de linfocitos CD4+ y se asocia con una mejor control de la replicación viral (57). El papel de la IL-2 en la reducción de la progresión de la enfermedad a largo plazo es motivo de análisis en dos estudios a gran escala, el SILCAAT y el ESPRIT. En un estudio muy reciente se ha corroborado que la adicción al TARGA de IL-2 incrementa los linfocitos CD4+ más que en los pacientes que solo reciben TARGA pero no es capaz de controlar la replicación en los reservorios linfáticos (58).

Actualmente solo esta disponible en uso compasivo y su uso podría plantearse en aquellos pacientes que presentan una respuesta discordante, con viremia plasmática indetectable pero cifras de linfocitos CD4+ persistentemente menores de 100-200 cel/ μ L, una vez descartada la posibilidad de linfopenia asociada a hiperesplenismo secundario a hepatopatía crónica.

Tabla 1. **Objetivos del Tratamiento antirretroviral.**

Clínicos	Viroológicos e Inmunológicos
Mejoría de la Calidad de Vida	Supresión completa y mantenida de la replicación viral
Reducción de la Morbimortalidad asociada a la Infección por el VIH	Restauración del sistema inmune

Tabla 2. **Argumentos esgrimidos para un inicio temprano o tardío del tratamiento antirretroviral.**

Terapia Temprana	Terapia Tardía
Preservar la función inmune	Es posible la recuperación de los linfocitos CD4+ incluso en fases avanzadas
Conseguir la supresión completa de la replicación viral	Existe replicación viral latente pese a conseguirse supresión viral completa
Evitar la aparición de resistencias	El mejor método para que no existan resistencias es la no terapia
Erradicar el VIH del organismo	La erradicación del VIH si es posible solo se alcanza después de más de 60 años de tratamiento

Tabla 3. **Indicaciones para iniciar el tratamiento antirretroviral (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2002).**

Categoría clínica	Linfocitos CD4+	Viremia plasmática	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	CD4+ < 200 cel/μL	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	CD4+ > 200 cel/μL y < 350 cel/μL	Cualquier valor	Ofertar tratamiento
Asintomático	CD4+ < 350 cel/μL	CV > 55.000 copias/ml (PCR)	Algunos expertos recomiendan tratar, otros recomiendan diferir el TAR monitorizando más frecuentemente los linfocitos CD4+ y CV
Asintomático	CD4+ > 350 cel/μL	CV < 55.000 copias/ml (PCR)	Algunos expertos recomiendan diferir el tratamiento y monitorizar los linfocitos CD4+

Tabla 4. **Indicaciones para Iniciar el tratamiento antirretroviral (según The International AIDS Society-USA Panel. July 2002).**

Categoría clínica	Recomendación
Sintomático	Tratar
Asintomático, CD4+ < 200 cel/μL	Tratar
Asintomático, CD4+ > 200 cel/μL	Individualizar tratamiento en función de: CD4+ e índice de caída* Viremia plasmáticaΔ Interés del paciente y adherencia Riesgo de toxicidad e interacciones farmacológicas
* CD4+ < 350 cel/μL y caída de 100 cel/μL por año Δ Una viremia plasmática es alta > 50.000-100.000 copias/ml	

Tabla 5. **Indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral (según GESIDA 2002).**

Sintomatología	CD4/μL	Carga viral	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático	< 200 μL	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático	200-350 μL	Cualquier valor	Iniciar tratamiento En pacientes con CD4+ y CV estable valorar diferir tratamiento
Asintomático	> 350 μL	Cualquier valor	Retrasar tratamiento, controles periódicos Otros expertos, si CV > 50.000 copias/ml recomiendan tratamiento

Tabla 6. Regímenes terapéuticos recomendados para iniciar la terapia antirretroviral en pacientes no pretratados (Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, 2003)

	Régimen de Elección	Regímenes Alternativos
Régimen de NoAnálogos (ITINAN)	Efavirenz + lamivudina+ (zidovudina o tenofovir o estavudina)-excepto mujeres embarazadas o con embarazo potencial	Efavirenz + lamivudina+ didanosina- excepto mujeres embarazadas o con embarazo potencial Nevirapina + lamivudina + (zidovudina o estavudina o didanosina)
Regímenes basados en IP	Lopinavir/ritonavir* + lamivudina + (zidovudina o estavudina)	amprenavir/ritonavir* + lamivudina + (zidovudina o estavudina) indinavir + lamivudina+ (zidovudina o estavudina) indinavir/ritonavir* + lamivudina + (zidovudina o estavudina) nelfinavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina) saquinavir (sgc o hcg)/ritonavir* + lamivudina + (zidovudina o estavudina)
Régimen de Triple Análogos (ITIAN) -Alternativa a los regímenes basados en ITINAN o IP		Abacavir + lamivudina + zidovudina Abacavir + lamivudina + estavudina

* ritonavir bajas dosis (100-400 mg)

Tabla 7. Regímenes terapéuticos recomendados para iniciar el tratamiento antirretroviral (según GESIDA 2002).

2 ITIAN + 1 ó 2 IP	"Gold standar"
2 ITIAN + 1 ITINAN	En pacientes con linfocitos CD4+ <100/μL hay pocas evidencias de esta combinación
3 ITIAN	En pacientes con CV> 100.000 copias/ml esta combinación no es recomendada. En pacientes con CD4+ < 100/μL hay pocas evidencias para esta combinación Un ITIAN debe ser abacavir

Tabla 8. Regímenes terapéuticos posibles en caso de fracaso terapéutico.

Regimen previo	Nuevo régimen
2 ITIAN + 1 IP	2 ITIAN + 1 ITINAN 2 ITIAN + 2 IP 2 ITIAN + 1 ITINAN + 2 IP
2 ITIAN+ 1 ITINAN	2 ITIAN + 1 ó 2 IP
3 ITIAN	2 ITIAN + 1 ITINAN 2 ITIAN + 1 ó 2 IP 2 ITIAN + 1 ITINAN + 1 IP

Tabla 9. Indicaciones del estudio genotípico de resistencias: Recomendaciones GESIDA/Plan Nacional del SIDA (2002).

Pacientes no tratados	Pacientes tratados
Infección primaria Embarazadas seropositivas Profilaxis postexposición	Fracasos de tratamientos previos Recomendado en el 1º, 2º y 3º fracaso Valorar tras el 4º fracaso

Bibliografía

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-191.
2. Delta. Delta: A randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-291.
3. Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
4. Bozzette SA, Joyce G, Mccaffrey DF, et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001;344:817-823.
5. Siciliano JD, Siciliano RF. Latency and viral persistence in HIV-infection. *J Clin Invest* 2000; 106:823.
6. Dornadula G, Zhang H, VanUiter B, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 1999;282:1627-1632.
7. Zang L. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1605-1613.
8. Finzi D, Blankson J, Siciliano JD. Latent infection of CD4+T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-517.

9. Gatell, JM. La Infección VIH: ¿erradicarla o controlarla? *Med Clin (Barc)* 1999;113:741-42.
10. Mellors J, Munoz AM, Giorgi JV. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126: 946-954.
11. Lucas GM, Chaisson RE, More RD, et al. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic. Risk factors for virologic failure and adverse drugs reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131:81-87.
12. Landerberger B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort study. Lancet* 1999; 353: 863-868.
13. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;31: 1873-1880.
14. Lederberger B, Egger M, Evarad V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282: 2220-2226.
15. Garcia F, Vidal C, Plana M, et al. Residual low-level virus replication could explain discrepancies between viral load and CD4 + cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30:392-394.
16. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4 cell count in HIV-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1998;351: 723-724.
17. Carpenter Ch CJ, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-390.
18. Henry K. The case for more cautions, patients-focused antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132:306-311.
19. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
20. Phair JP, Mellors JW, Detels R, et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:2455-59.
21. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001;286:2560-2567.
22. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. July, 2003. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
23. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter Ch CJ, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV Infection in 2002. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288:222-235.
24. Rafael Rubio, Juan Berenguer, José M. Miro, et al. GESIDA/Plan Nacional del SIDA: recomendaciones sobre terapia antirretroviral en adultos con Infección VIH en el año 2002. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 244-303.
25. Staszewski S, Morales-Ramirez J, et al. Efavirenz plus zidovudine and Lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341:1865-1873.
26. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study) *Antiviral Ther* 2002; 7: 81-90.

27. Bartlett JA, DeMasi R, Quin J, Moxhan C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15: 1569-1577.
28. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001;285:1155-1163.
29. Truchis P, Force G, Welker Y, et al. Efficacy and safety of a quadruple combination Combivir+ Abacavir+ Efavirenz regimen in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults: La Francilienne. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31: 178-182.
30. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA* 2001; 286:2981-2987.
31. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344:472-480 .
32. Taffé P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS* 2002;16:745-755.
33. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1 infected patients receiving concurred treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. Ann Intern Med* 2001;155: 954-964.
34. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, et al. Predictors of virological success and ensuing failure among HIV+ patients starting HAART in Europe . Results from the EuroSIDA Study. *Arch Intern Med* 2000;160: 1123-1132.
35. Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure ? *AIDS* 2002; 16: 615-618.
36. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia (Blips) in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002;16:2035-2041.
37. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:21-30.
38. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Diez A. Adherence and effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158:1955.
39. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001; 15 (Suppl 5) : S171-81.
40. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002; 16:551-560.
41. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15:1517-1526.
42. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (sup 2): 48-57.
43. E. Martinez, D. Podzamczar, E. Ribera, et al. Switching protease inhibitors to Nevirapine, Efavirenz or Abacavir: A Randomized, Multicenter, Open-label, Simplification Trial. 9th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, Seattle 2002, LB 17.
44. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al. Highly active antiretroviral therapy decrease mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001;135:17-26.

45. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800-1805.
46. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-996.
47. Shelburne SA, Mail RJ, Rodríguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:213-227.
48. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195-2199.
49. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the havana trial. *AIDS* 2002; 16: 209-218.
50. Meynard J-L, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002; 16: 727-736.
51. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16: 1257-1263.
52. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and Immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral drug therapy in HIV-Infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344: 472-480.
53. R Rubio, M Torralba, F Pulido, et al. Immunologic and virologic response to MegaHAART salvage therapies containing Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) plus seconde protease inhibitor for highly experienced HIV-infected patients. XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002 Barcelona, Spain, Abstract B10356.
54. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption (TI) in patients with multiple therapy failure, CD4< 200/mm³ and HIV RNA > 50000 copias/ml (GGGHAART ANRS 097). XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002 Barcelona, Spain, Abstract WePeB 5887.
55. Lalezari J, Cohen C, Eron J, et al. Forty eighth week análisis of patient receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa. Abstract LbPp116.
56. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D. A week 48 assesment of a randomized controlled, open-label phase II Trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002 Seattle, Washington, Abstract 418-W.
57. Emery S, Capra WB, Cooper DA, et al. Pooled análisis of 3 randomized , controlled trials of interleukin-2 therapy in adult human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2000;182:428-434.
58. Stellbrink HJ, Lunzen JV, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002;16:1479-1487.