Factores que predicen el fracaso de las interrupciones del tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes con infección por el VIH

Miguel Cervero-Jiménez, Rafael Torres-Perea, Juan José Ruiz-Capillas, Manuel del Álamo, José Luis Agud, Javier Solís y Elisa Bouzas

Servicio de Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN. La interrupción del tratamiento puede ser una alternativa terapéutica al tratamiento antirretroviral en el manejo de la infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana. Para estudiar esta opción, se ha diseñado un estudio de predicibilidad.
MÉTODOS. Se incluyeron a pacientes que pararon el tratamiento por abandono de la medicación, toxicidad o por haber iniciado el tratamiento con una cifra de CD4+ > 350 cél./μl (criterio inmunológico).
RESULTADOS. Se seleccionaron de forma prospectiva 41 pacientes y la mediana de seguimiento fue de 13 meses. El fracaso se relacionó con el criterio de suspensión (p = 0,0063). En aquellos que abandonaron el tratamiento por criterio inmunológico el fracaso fue del 14,3% y en los que pararon por toxicidad o por abandono, el 40%. Las causas que motivaron la suspensión fueron: 11 (26,8%) por toxicidad; 9 (21,9%) por abandono y 21 (51,2%) por criterio inmunológico. Aunque en el análisis univariado, en el grupo que paró el tratamiento por "criterio inmunológico" la variable CD4+ nadir inferior a 350 cél./μl (*odds ratio* [OR] 16; p = 0,054) fue estadísticamente significativa, y en los otros pacientes lo fue el tratamiento con inhibidores de proteasa (OR 14; p = 0,032), en el análisis multivariable sólo CD4+ nadir inferior a 350 cél./μl se asoció de forma independiente con el fracaso.
CONCLUSIONES. El fracaso se relacionó con el criterio de suspensión, y fue mayor cuando se suspendió por toxicidad o por abandono. El factor que predijo el fracaso en los pacientes que pararon por "criterio inmunológico" fue una cifra de CD4+ nadir inferior a 350 cél./μl. En el otro grupo de pacientes, ninguna variable se relacionó con el fracaso.

Palabras clave: **Interrupción del tratamiento. Factor pronóstico. Modelo predictivo.**

Factors predicting the failure of interruption of highly active antiretroviral treatment (HAART) in HIV-infected patients

INTRODUCTION. Treatment interruptions may be an alternative to HAART in the management of chronically infected HIV-patients. We designed this study in an attempt to assess the predictability of this strategy.
METHODS. We recruited HIV-infected patients whose treatment had been suspended. Interruption was due to the patient's own decision, or toxicity, or because the patient had started the treatment with more than 350 CD4+ cells/μL (immunologic criteria).
RESULTS. Forty-one consecutive patients were included, with a median follow-up of 13 months. Failure was associated with the reason for interruption (p = 0.0063). Failure occurred in 14.3% of those who interrupted treatment due to immunological criteria and in 40% of those who interrupted treatment due to their own decision or toxicity. The reasons for interruption were: toxicity in 11 patients (26.8%), personal decision in 9 (21.9%) and immunological criteria in 21 (51.2%). In the univariate analysis, the nadir CD4+ cell count < 350 cél./μL [OR 16 (p = 0.054)] was statistically significant in the patients who stopped treatment due to immunological criteria, while treatment with protease inhibitors [OR 14 (p = 0.032)] was statistically significant in the remaining patients. In the multivariable analysis only nadir CD4+ < 350 cél./μL was independently related with failure.
CONCLUSIONS. Failure was related to interruption criteria and was greater in patients who stopped due their own decision or toxicity. When interruption was due to immunological criteria, the factor predicting failure was nadir CD4+ cell count < 350 cél./μL. In the remaining patients, none of the variables was related to failure.

Key words: **Treatment interruption. Prognostic factor. Predictive model.**

Introducción

Debido a que los regímenes actuales no pueden erradicar la infección por el virus de la inmunodeficiencia huma-

Correspondencia: Dr. M. Cervero-Jiménez.
Avda. de Portugal, 26. Parquelagos.
28260 Galapagar. Madrid. España.
Correo electrónico: cerverofer@telefonica.net

Manuscrito recibido el 17-6-2004; aceptado el 30-12-2004.

na (VIH), los pacientes que viven con el VIH deben asumir tratamientos crónicos que con frecuencia obligan a esquemas terapéuticos complejos con carga elevada de comprimidos. Este entorno puede conducir a una reducción de la adherencia, a una supresión incompleta de la replicación viral y a la emergencia de virus resistentes. Además, con la continuada exposición a los fármacos antirretrovirales los pacientes desarrollan a lo largo de los años efectos adversos que incluyen la redistribución de la grasa corporal, dislipidemia, diabetes, resistencia a insulina y osteopenia[1] y el temor a la aparición de complicaciones no esperadas como la enfermedad cardiovascular[2].

Una alternativa terapéutica al tratamiento antirretroviral (TAR) es la interrupción del tratamiento. El estudio de esta alternativa es aconsejable para intentar dar respuesta a aquellos pacientes que comenzaron el TAR en una situación inmunológica mejor que la que preconizan las actuales recomendaciones[3]. Los otros escenarios en los que se han probado las interrupciones de tratamiento como en la primoinfección y en enfermos con fallo virológico no han tenido éxito[4].

Hasta la fecha, existe un número de potenciales riesgos que no se han determinado: el riesgo de exponer a los pacientes a diferentes concentraciones de los fármacos que pueden aumentar la selección de mutantes resistentes[5,6], los efectos de la resiembra de los reservorios virales y el resultado final de las interrupciones del tratamiento comparado con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) continuo.

Para dar respuesta a estas cuestiones presentamos un modelo predictivo multivariable de los factores que pueden predecir el fracaso de esta estrategia de interrumpir el tratamiento en una cohorte de pacientes infectados crónicamente por el VIH.

Métodos

Diseño del estudio y pacientes

Los pacientes procedían de la cohorte dinámica (1.569 pacientes) del Hospital Severo Ochoa, Madrid. En el momento de realizar el estudio, entre los años 2001 al 2003, el número de pacientes en seguimiento era de 729. El diseño utilizado es el correspondiente a un estudio cuasi-experimental. La selección de los pacientes para la incorporación al grupo de intervención "de la estrategia de interrumpir el TAR" se realizó entre los pacientes que habían abandonado la medicación antirretroviral, habían presentado toxicidad o por "criterio inmunológico" cuando habían iniciado el tratamiento con una cifra de linfocitos CD4+ > 350 cél./μl, estando en la actualidad con una respuesta inmunológica mantenida (CD4+ > 500 cél./μl) durante más de 12 meses. En todos los pacientes se solicitó consentimiento oral. Todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: *a)* debían proceder de un solo centro (Hospital Severo Ochoa, Leganés); *b)* tenían que ser mayores de 18 años; *c)* debía disponerse en el centro de documentación de infección por el VIH-1 (confirmado al menos en dos ocasiones); *d)* tenían que tener un régimen estable con al menos tres fármacos como mínimo durante 24 meses, y *e)* no debían recibir ningún fármaco inmunomodulador ni estar embarazadas. Las pacientes permanecieron sin tratamiento hasta que las cifras de CD4+ descendieron por debajo de 350 cél./μl en dos ocasiones con el intervalo de un mes, independientemente de su carga viral, cuando presentaban una enfermedad relacionada con el VIH o cuando habían desarrollado enfermedad categoría C de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Monitorización y pruebas de laboratorios

Se incluyeron de forma consecutiva a aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Los pacientes debían acudir a la consulta cada 3 meses y en cada visita se les realizaba un examen clínico, pruebas bioquímicas de rutina, recuento de CD4+ y determinación de la viremia VIH. Las visitas no fijadas se realizaron en función de las necesidades clínicas de los pacientes. El recuento de linfocitos CD4+ se llevó a cabo por citometría de flujo. El ARN VIH en plasma se determinó con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Amplicor® HIV monitor; Roche Diagnostic system, umbral 50 copias/ml). El resto de las otras variables se midieron por las pruebas estandarizadas de laboratorio. Durante el seguimiento se buscaron de forma sistemática las enfermedades relacionadas con el VIH y se diagnosticó como sida en función de la categoría C del sistema de clasificación del CDC para infección por VIH.

Definición de fracaso de la estrategia de interrupción del tratamiento

El criterio fundamental de valoración fue la proporción de pacientes con fracaso (definido como CD4+ < 350 cél./μl, enfermedades relacionadas con el VIH o la presentación de una enfermedad categoría C del sistema de clasificación de CDC para la infección por VIH).

Análisis estadístico

La descripción de la población del estudio se analizó con la mediana, el rango intercuartílico y las proporciones. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizaron el test de la ji cuadrado (χ^2) y el test exacto de Fisher; y para las cuantitativas el test de la t de Student y el test U de Mann-Whitney. Se consideró como estadísticamente significativo un nivel α de 0,050 de dos colas. Las variables seleccionadas en el análisis univariable fueron: edad (años) en el momento de suspensión, sexo, grupo de riesgo, CD4+ (cél./μl) y ARN VIH (copias/μl) al iniciar TARGA, CD4+ (cél./μl) y ARN VIH (copias/ml) en el momento de suspensión, CD4+ (cél./μl) nadir, período de tiempo (meses) entre inicio de TARGA y la suspensión, tiempo (meses) con ARN VIH indetectable en el momento de la suspensión, tiempo (meses) hasta el fracaso, descenso de CD4+ (cél./μl) y aumento de ARN VIH (copias/ml) a los 3 meses de la suspensión y el tipo de tratamiento TARGA.

Para realizar el análisis multivariante se categorizaron las variables continuas (CD4+ y ARN VIH al inicio del TARGA, CD4+ y ARN VIH en el momento de la suspensión, CD4+ nadir, tiempo con ARN VIH indetectable en el momento de la suspensión) teniendo en cuenta los datos del estudio y las recomendaciones actuales (Deparment of Health and Human Services [DHHS] de marzo 2004). Los puntos de corte seleccionados fueron en CD4+ al inicio del tratamiento y en CD4+ nadir la cifra de 350 cél./μl; para CD4+ en el momento de la suspensión la cifra de 500 cél./μl; para ARN VIH al inicio del tratamiento 100.000 copias/ml, para el tiempo con ARN VIH indetectable en el momento de la suspensión que fuera menor de 6 meses.

Para contestar a la pregunta del estudio y dado que se han medido múltiples variables se realizó un análisis multivariante mediante un modelo predictivo de regresión logística (mediante exclusión secuencial = *backward elimination LR*). Se introdujeron en el análisis multivariante aquellas variables que en el análisis univariante tenían una p < 020 o porque fueran variables relevantes. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 10.0.

Resultados

Se incluyeron 41 pacientes de forma prospectiva a los que se interrumpió el TARGA, con una mediana de seguimiento de 13 meses. Las causas de la interrupción fueron: lipodistrofia, 2 (4,9%); toxicidad hepática (grado 4), 6 (14,6%); complicaciones cardiovasculares, 1 (2,4%); por abandono de la medicación por el paciente, 11 (26,8%); y por "criterio inmunológico", 21 (51,2%). En 11 pacientes

TABLA 1. **Causas del fracaso en las interrupciones**

Paciente	Motivo de la interrupción	Motivo para la reintroducción de TARGA	CD4 en el momento de la reintroducción (cél./μl)	Tiempo hasta el fracaso (meses)
1	Abandono	*Pneumocystis carinii*	47	30
2	Abandono	CD4 < 350	345	31
3	Abandono	CD4 < 350	291	13
4	Abandono	CD4 < 350	263	13
5	Toxicidad	Síndrome retroviral agudo	379	4
6	Toxicidad	Tuberculosis pulmonar	270	9
7	Toxicidad	CD4 < 350	277	14
8	Toxicidad	CD4 < 350	302	4
9	Criterio inmunológico	Síndrome retroviral agudo	491	14
10	Criterio inmunológico	Muguet	589	13
11	Criterio inmunológico	Trombocitopenia	583	3

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TABLA 2. **Características de las poblaciones del estudio**

Variable	Criterio inmunológico Mediana o porcentaje (rango)	Otros Mediana o porcentaje (rango)	p
Edad (años)	33 (30-35)	36 (31-42)	0,12
Sexo varones	76,2%	75%	1
Grupo ADVP	42,9%	85%	0,005*
Homosexuales	23,8%	5%	
Heterosexuales	33,3%	5%	
CD4 inicio TARGA	630 (480-774)	470 (362-550)	0,12
CD4 suspensión	985 (847-1175)	640 (522-748)	0,002*
CD4 nadir	488 (370-633)	362 (260-490)	0,007*
ARN VIH inicio	5,2 $\log_{10}$ (4,5-5,9)	5,2 $\log_{10}$ (4,8-5,4)	0,45
ARN VIH suspensión	1,69 $\log_{10}$ (1,69-2,5)	3,5 $\log_{10}$ (1,84-4,4)	0,005*
Tiempo inicio-suspensión (meses)	48 (31-54)	44 (22-57)	0,77
Tiempo indetectable al suspender (meses)	19 (5-40)	0 (0-1)	0,002*
Fracaso	14,3% (3/21)	40% (8/20)	0,0063*
Tiempo desde suspensión (meses)	13 (10-14)	13,5 (9-35)	0,34
Tratamiento con IP	19%	55%	0,017*
Descenso de CD4 a los 3 meses de interrupción	–160 (–270, –68)	–104 (–188, –13)	0,24
Aumento de la CV a los 3 meses de interrupción	2,1 $\log_{10}$ (1,3-3,3)	0,9 $\log_{10}$ (0,2-1,7)	0,001*

*Estadísticamente significativo.
ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IP: inhibidores de la proteasa; CV: carga viral.

(26,8%) hubo que reintroducir el tratamiento: 4 pacientes por enfermedades relacionadas con el VIH (muguet uno, trombopenia uno, síndrome retroviral agudo dos), dos por enfermedades clase C (una neumonitis por *Pneumocystis carinii* y una tuberculosis pulmonar); y los otros cinco por descenso de CD4+ por debajo de 350 cél./μl. El paciente que desarrolló neumonitis por *P. carinii* había decidido abandonar el tratamiento y presentó la NPC con un recuento de CD4+ de 47 cél./μl y el que desarrolló tuberculosis pulmonar se le había retirado el tratamiento por toxicidad. Cuando desarrolló tuberculosis el recuento de CD4+ era 270 cél./μl (tabla 1). El fracaso se relacionó con el criterio de suspensión (p = 0,0063); en los que abandonaron el tratamiento por criterio inmunológico fue del 14,3% (3/21) y en los que pararon por toxicidad o por abandono, del 40% (8/20).

Con la reintroducción del tratamiento la carga viral se volvió indetectable (< 50 copias/ml) en todos aquellos en los que en el momento de la interrupción esta era inferior a 50 copias/ml y en todos volvieron a incrementarse los CD4+ a cifras similares a las anteriores a la interrupción.

Al haber escogido dos poblaciones no homogéneas en la tabla 2 se presentan las características de los que pararon el tratamiento con el "criterio inmunológico" y de aquellos que lo hicieron por otros criterios. Había diferencias significativas entre los que pararon por criterio inmunológico del otro grupo en el porcentaje de adictos a drogas por vía parental (ADVP) como grupo de riesgo, en el recuento de CD4+ en el momento de suspensión, en el recuento de CD4 nadir, en el tiempo en meses indetectable antes del paro de tratamiento, en el ARN VIH en el momento de la interrupción, en el aumento de ARN VIH a los 3 meses de la suspensión y en el porcentaje de pacientes en tratamiento con inhibidores de proteasa (IP).

En el análisis univariado (tabla 3), separando ambas poblaciones, en el grupo que interrumpieron por criterio inmunológico sólo una cifra de CD4 nadir por debajo de 350 cél./μl se relacionó con el fracaso (OR CD4+ nadir 16; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0,96-267; p = 0,054). En el otro grupo de pacientes "otros criterios" (tabla 4) el tratamiento con IP frente a otros tratamientos se relacionó con el fracaso (OR CD4+ nadir: 14; IC 95%: 1,25-1,56; p = 0,032). No se observó que el aumento de la viremia a los 3 meses de la suspensión tuviera impacto en el fracaso. En el análisis multivariante, la cifra de CD4 nadir por debajo de 350 cél./μl siguió relacionándose con el fracaso (grupo de criterio inmu-

TABLA 3. **Análisis univariado y multivariable de las variables del estudio en el grupo "criterio inmunológico"**

	OR	IC 95%	p	OR ajustada	IC 95%	p
Edad (años)	0,99	0,77-1,28	0,98			
Sexo						
Varón	6,226	0-2,12 · 10^{66}	0,90			
Mujer	1					
Grupo						
ADVP	0,63	0,048-8,20	0,72			
Otros	1					
CD4 inicio						
< 350	4	0,24-66,75	0,33			
> 350	1					
CD4 suspensión						
< 500	0,002	0-4,29 · 10^{48}	0,92			
> 500	1					
CD4 nadir						
< 350	16	0,95-267	0,054*	16	0,95-267	0,054*
> 350	1					
ARN VIH						
> 5 $\log_{10}$	1,27	0,09-16,80	0,85			
< 5 $\log_{10}$	1					
ARN VIH						
> 1,69 $\log_{10}$	6,99	0,49-98,55	0,15			
< 1,69 $\log_{10}$	1					
Tiempo indetectable	6,99	0,49-98,55	0,15	13	0,17-1,035	0,24
< 6 meses						
> 6 meses						
Descenso de CD4 a los 3 meses	0,99	0,99-1,002	0,188	0,99	0,98-1,004	0,22
Aumento de ARN VIH a los 3 meses	13,17	0,38-454	0,153	1,8	0,03-107	0,77
Tratamiento						
IP	0	0-1,2 · 10^{39}	0,87			
Otros	1					

*Estadísticamente significativo.
OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IP: inhibidores de la proteasa.

TABLA 4. **Análisis univariado y multivariable de las variables del estudio en el grupo "otros criterios"**

	OR	IC 95%	p	OR ajustada	IC 95%	p
Edad (años)	1,015	0,89-1,15	0,82			
Sexo						
Varón	1	0,12-7,89	1			
Mujer	1					
Grupo						
ADVP	1,4	0,10-18,61	0,79			
Otros	1					
CD4 inicio						
< 350	10	0,83-119	0,069	28738	0-3,15 · 10^{6}	0,93
> 350						
CD4 suspensión						
< 500	1,5	0,16-13,7	0,7			
> 500	1					
CD4 nadir						
< 350	6	0,81-44,3	0,079	43107	0-4,67 · 10^{6}	0,93
> 350	1					
ARN VIH						
> 5 $\log_{10}$	0,16	0,02-1,41	0,1			
< 5 $\log_{10}$	1					
ARN VIH						
> 1,69 $\log_{10}$	1,12	0,14-8,99	0,91			
< 1,69 $\log_{10}$	1					
Tiempo indetectable		0,19-27,56	0,5			
< 6 meses	2,3					
> 6 meses	1					
Descenso de CD4 a los 3 meses	1	0,99-1,005	0,81			
Aumento de ARN VIH a los 3 meses	1,22	0,39-3,81	0,73			
Tratamiento						
IP	14	1,25-156	0,032*	125980	0-4,65 · 10^{75}	0,88
Otros	1					

*Estadísticamente significativo.
OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IP: inhibidores de la proteasa.

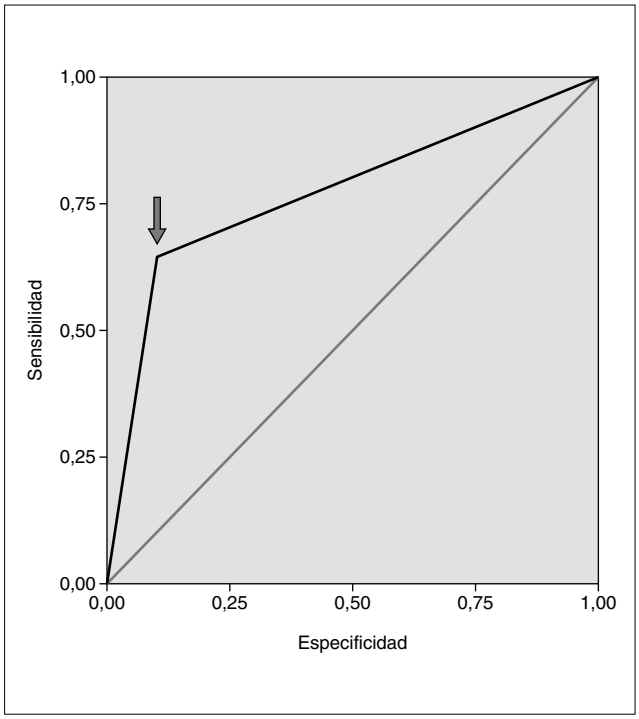

Figura 1. Curva ROC del modelo predictivo (la flecha indica dónde se encuentra en la curva ROC la cifra nadir de CD4+ < 350 cél./μl).

nológico) y no así el tratamiento con IP (grupo de otros criterios).

En el grupo que paró por "criterio inmunológico" la especificidad del modelo predictivo con la variable CD4 nadir por debajo de 350 cél./μl fue del 88,9% y la sensibilidad del 66,7% con un poder de discriminación del 85,7%. Consideramos que este modelo tiene un poder de clasificación aceptable al superar el 75%. Gráficamente lo representamos con la curva ROC (área bajo la curva [ABC], 0,77; IC 95%: 0,44-1,13) (fig. 1).

Discusión

Hoy en día los actuales fármacos antirretrovirales no pueden erradicar la infección por el VIH. Es un tratamiento indefinido que puede conducir a mal cumplimiento por "cansancio de pastillas" con emergencia de virus resistentes. Tiene efectos sobre la calidad de vida por las restricciones que impone en la alimentación, en el estilo de vida y en los horarios. Además de las frecuentes toxicidades a largo plazo de la mayoría de los fármacos, están surgiendo inesperadas toxicidades como el aumento de riesgo cardiovascular.

Para reducir estos inconvenientes la interrupción del TAR ha surgido como alternativa del manejo de estos enfermos.

En este estudio se incluyeron pacientes que nunca deberían haber iniciado TAR según las recomendaciones actuales por criterios de CD4+. También se incluyeron a pacientes que interrumpieron el tratamiento por decisión del paciente o por presentar toxicidad tipo 4, independientemente del recuento de CD4+.

El fracaso en este estudio a las interrupciones de tratamiento es comparable al de otros estudios (27,3%)[7,8]. Estudios recientes afirman en sus conclusiones que si se seleccionan los pacientes con un CD4+ nadir superior a 350 cél./μl[9-11] y que han estado durante un largo tiempo con carga viral indetectable, las interrupciones son seguras[12]. En nuestro estudio sólo en el 14% de los pacientes que tenían estas características fracasaron a la interrupción del tratamiento y el fracaso se relacionó con el criterio de suspensión (mayor en los que suspendieron el tratamiento por abandono de medicación o por toxicidad). Ningún paciente que interrumpió por criterios de CD4+ presentó infección oportunista. En todos los pacientes en los que se reintrodujo el tratamiento se alcanzaron cifras de CD4+ comparables a las de antes de la interrupción. Lo mismo ocurrió con la carga viral ARN VIH. La trombocitopenia asociada a VIH puede condicionar el fracaso de la interrupción del tratamiento, como ocurrió en uno de nuestros pacientes que había iniciado el TAR con cifra de CD4+ > 350 cél./μl. Aunque se observó descenso del recuento de CD4 y aumento de carga viral a los 3 meses de la suspensión del tratamiento, la magnitud de estas variables no se relacionó con el fracaso.

Las interrupciones del TAR pueden ser una opción en pacientes crónicamente infectados por el VIH que empezaron el tratamiento TAR en una situación inmunológica mejor que las que preconizan las actuales recomendaciones, con grandes ventajas en la calidad de vida en cuanto reduce toxicidades y mejora el estilo de vida, favoreciendo el cumplimiento y haciendo más eficiente el manejo de estos pacientes en nuestro sistema sanitario de salud.

Como muestran nuestros datos es posible predecir que los pacientes con CD4+ nadir superior a 350 cél./μl se beneficiarán de esta estrategia. Estos resultados confirman la utilidad del enfoque conservador de inicio del TAR de las recomendaciones actuales. Conclusiones opuestas se han obtenido de estudios en que no seleccionaron a los pacientes en función de la cifra nadir de CD4[13].

La limitación principal de este estudio es que al tratarse de una cohorte dinámica sin grupo de comparación no permite que los resultados tengan la suficiente potencia para su generalización. También la validez de estos resultados puede estar afectada por el sesgo de selección al no haber habido aleatorización en la intervención. Otra limitación importante es el tiempo de seguimiento (13 meses). Serán por lo tanto los ensayos clínicos con períodos de seguimiento mayores los que podrán confirmar o refutar nuestros datos.

Bibliografía

1. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral of antirretroviral therapy. Lancet. 2000;356:1423-30.
2. Bozzzette SA, Ake CE, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med. 2003;348:702-10.
3. García F. Interrupciones estructuradas del tratamiento antirretroviral: ¿una nueva estrategia terapéutica? Enferm Infecc Microb Clin. 2002;20:373-5.
4. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour J, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med. 2001;344:472-80.

5. Yerly S, Fagard C, Günthard H, Hirschel and the Swiss IIV Cohort Study. Drug resistance mutations during structuraded treatment interruptions. Antiviral Therapy. 2003;8:411-5.
6. Metzner K, Bonhoeffer S, Fischer M, Karanicolas R, Allers K, Joos B, et al. Emergence of minor populations of human immunodeficiency virus type 1 carrying the M184V and L90M mutations in subjects undergoing structures treatment interruptions. J Infect Dis. 2003;188:1433-43.
7. Carrillo R, Jiménez C, Arranz A, Peñalver R, Santos I, Sanz J. Evolution of HIV infected patients following antiretroviral treatment withdrawal. 9th EACS October 2003 [Abstract 7.6/4].
8. Hernangómez S, Prazuk T, Cosin J, Hocqueloux L, DeLucas K, López Bernaldo de Quirós JC. Suspensión del tratamiento antirretroviral (TAR) en pacientes con infección por VIH con un buen control de la replicación vírica y buena reconstitución inmune tras el tratamiento. XI Congreso SEIMC Mayo 2004 [Abstract 470].
9. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cells: a controlled, prospective trial. AIDS. 2004;18:439-46.
10. Amador C, Ena J, Pasquau F, Benito C, Ruiz de Apodaca RF. Interrupciones prolongadas de tratamiento antirretroviral según respuesta de linfocitos CD4+. XI Congreso SEIMC Mayo 2004 [Abstract 472].
11. Rivero A, Santos J, Cisneros JM, Pujol E, Camacho A, Márquez M, et al. Seguridad de una estrategia de interrupción prolongada del tratamiento antirretroviral (IPT) guiada por las cifras de linfocitos CD4+ y factores predictivos de su fracaso. XI Congreso SEIMC Mayo 2004 [Abstract 473].
12. Mussini C, Cozzi-Lepri A, Borghi V, DeLuca A, D'Arminio A, Ortolani P, et al. CD4+ Guided treatment interruptions: a new therapeutic strategy. 43rd ICCAC September 2003 [Abstract H-856].
13. Poulton MB, Sabin C, Fisher M. Immunological changes during treatment interruptions: risk factors and clinical sequelae. AIDS. 2003;17:126-8.