

# Respuesta inmunológica, virológica y clínica en pacientes infectados por el VIH tras terapia antirretroviral de gran eficacia con nelfinavir: estudio sobre una cohorte prospectiva

Arístides de Alarcón<sup>a</sup>, Pompeyo Viciana<sup>a</sup>, Fernando Lozano<sup>b</sup>, Antonio Vergara<sup>c</sup>, Emilio Pujol<sup>d</sup>, Antonio Barrera<sup>e</sup>, E. Pérez-Guzmán<sup>f</sup>, Miguel Ángel Colmenero<sup>g</sup>, José Hernández-Quero<sup>h</sup>, Manuel Márquez<sup>i</sup>, Javier de la Torre<sup>j</sup>, Luis Aliaga<sup>k</sup>, Ignacio Suárez<sup>l</sup>, Víctor Gutiérrez-Ravé<sup>m</sup>, Manuel Torres-Tortosa<sup>n</sup>, Jorge Marín<sup>o</sup>, M.J. Valdayo y M. Milla por el Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas

Servicios de Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna. <sup>a</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. <sup>b</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. <sup>c</sup>Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz. <sup>d</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. <sup>e</sup>Hospital del SAS de Jerez de la Frontera. Cádiz. <sup>f</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. <sup>g</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. <sup>h</sup>Hospital Clínico San Cecilio. Granada. <sup>i</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. <sup>j</sup>Hospital Costa del Sol. Málaga. <sup>k</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>l</sup>Hospital Infanta Elena. Huelva. <sup>m</sup>Hospital Santa Ana de Motril. Granada. <sup>n</sup>Hospital Punta Europa. Cádiz. <sup>o</sup>Hospital de la Merced de Osuna. Sevilla. España.

**INTRODUCCIÓN.** Evaluar la eficacia, tolerancia y factores asociados a la respuesta a largo plazo en una cohorte de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con un tratamiento que incluya nelfinavir. **DISEÑO.** Estudio prospectivo y multicéntrico, no aleatorizado. **MÉTODO.** Se incluyeron un total de 792 pacientes: 254 (32,1%) sin ningún tratamiento previo y 538 (67,9%) previamente tratados con inhibidores de la proteasa (IP) que cambiaron a un régimen con nelfinavir. El análisis se realizó mediante el método de curvas actuariales de Kaplan-Meier y modelos de riesgo proporcional de Cox.

**RESULTADOS.** Nelfinavir fue bien tolerado y tan sólo 57 pacientes (7,1%) interrumpieron el tratamiento debido a efectos secundarios. Tras un año de seguimiento medio, 31 pacientes (3,9%) tuvieron un nuevo episodio definitorio de sida o muerte y se observó respuesta inmunológica en 463 (58,4%). Globalmente, el 52% de los pacientes alcanzó una carga viral indetectable (57% de vírgenes y 49% de pretratados), pero un alto porcentaje de ellos (24 y 49%, respectivamente) experimentó un rebrote tras una favorable respuesta inicial. Los factores relacionados con la respuesta virológica fueron una baja carga viral al inicio y un menor número de tratamientos previos. Los pacientes sin tratamiento previo y con una respuesta inmunológica mayor tuvieron una respuesta viral más duradera.

**CONCLUSIONES.** El tratamiento antirretroviral con nelfinavir consigue una respuesta viral favorable en casi la mitad de los pacientes pretratados y la mayoría experimentan un beneficio clínico e inmunológico. Sin embargo, la limitada durabilidad de la respuesta virológica pone de manifiesto la necesidad de nuevos fármacos alternativos.

**Palabras clave:** Infección por VIH. Resultados clínicos. Fracaso virológico. Nelfinavir. Estudio observacional.

Correspondencia: Dr. A. de Alarcón.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.  
Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: aristide@cica.es

Manuscrito recibido el 11-6-2002; aceptado el 17-3-2003.

Immunological, virological and clinical response in patients infected with HIV after highly active antiviral therapy with nelfinavir: prospective cohort study

**INTRODUCTION.** To assess the long-term effectiveness, safety and response-related factors in a cohort of HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy containing nelfinavir.

**DESIGN AND SETTING.** Prospective, non-randomized multicenter study.

**METHOD.** A total of 792 patients were included: 254 (32.1%) treatment-naïve patients and 538 (67.9%) patients previously treated with protease inhibitors who were switched to a nelfinavir-containing regimen due to virological failure or intolerance. Factors related to virological response and to treatment failure were assessed by standard survival techniques and Cox proportional risk models.

**RESULTS.** Nelfinavir was well tolerated; treatment had to be interrupted in only 57 patients (7.1%) because of toxicity. During a median follow-up of 12 months, 31 patients (3.9%) experienced a new AIDS-defining event or death, and 463 (58.4%) showed immunological response. Overall, 52% patients achieved plasma HIV-1 RNA levels below 500 copies/mL (57% of naïve and 49% of previously treated patients), but a high rate of virological rebound (24% and 49%, respectively) was observed. Low baseline viral load and few prior treatments were factors related to virological response. Naïve treatment status and a high increase in CD4 cell count were predictive of longer viral response.

**CONCLUSIONS.** Highly active antiretroviral therapy with a nelfinavir-containing regimen was associated with favorable virological response in nearly half of previously treated patients, and most experienced clinical and immunological benefits. Nevertheless, the limited duration of virological response indicates the need for new alternative drugs.

**Key words:** HIV infection. Clinical outcome. Virological failure. Nelfinavir. Observational study.

## Introducción

El tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) se ha mostrado muy eficaz en la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto en ensayos clínicos como en extensos estudios observacionales<sup>1-3</sup>. Sin embargo, en los ensayos clínicos los pacientes son cuidadosamente seleccionados para su inclusión, con incentivos y refuerzos para el adecuado cumplimiento del tratamiento, siendo los abandonos por efectos secundarios o decisiones del propio paciente y las pérdidas de seguimiento mucho menores que en la "vida real", mostrando por tanto una efectividad del tratamiento muy superior a la observada en cohortes clínicas<sup>4-9</sup>. Los estudios observacionales han señalado algunos factores que pudieran ser predictores de una mejor respuesta como: mayor edad<sup>8-9</sup>, mayor número de linfocitos CD4+<sup>4,5,7,8,10,11</sup>, carga viral plasmática (CVP) baja<sup>5-7,9,10,12</sup>, ausencia de tratamiento previo<sup>4,7,12</sup>, utilización de dos o más nuevos fármacos en pacientes pretratados<sup>6,8-10</sup> y el uso de IP diferentes a saquinavir en cápsulas de gelatina dura (saquinavir-hgc) a las dosis estándar establecidas para este fármaco<sup>4,7,11</sup>. Sin embargo, en estos estudios la asignación del IP en los diferentes grupos no fue aleatoria y algunos sesgos han podido influir en los resultados como, por ejemplo, la asignación de pacientes más deteriorados a un particular fármaco por los datos preliminares existentes sobre su eficacia. Por otra parte, la medida real de la eficacia de un tratamiento puede verse influida por el análisis mediante cortes transversales periódicos evaluados por "intención de tratar", que penalizan a las combinaciones de fármacos más tóxicas y a los pacientes en estadios más avanzados, que generalmente toleran peor los tratamientos. Más aún, algunos estudios considerados "observacionales", incluyen pacientes previamente enrolados en ensayos clínicos<sup>13</sup> y ciertos grupos de riesgo como los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) suelen estar escasamente representados al suponer los médicos un menor cumplimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en estos colectivos<sup>14,15</sup>.

Los objetivos de este estudio han sido la descripción de la respuesta inmunológica, virológica y clínica de una terapia antirretroviral con nelfinavir como IP, en una cohorte no seleccionada de pacientes VIH que eran seguidos de manera habitual en la práctica clínica diaria, así como la investigación de los factores asociados a la respuesta al tratamiento.

## Método

### Pacientes

Los pacientes de este estudio fueron prospectivamente seleccionados en 15 centros andaluces entre el 1 de abril de 1999 y el 1 de abril del 2000, con un período de seguimiento que alcanzó hasta el 1 de junio del 2001. Los pacientes incluidos tenían más de 18 años de edad e iniciaban nelfinavir como parte de su tratamiento antirretroviral. Para su inclusión fueron necesarios un recuento de linfocitos CD4+ y CVP tomados en los 30 días previos al inicio del tratamiento con nelfinavir (determinación basal) y al menos una determinación subsiguiente y una revisión clínica a partir del primer mes de tratamiento. Se pidió a los facultativos que incluyan a los pacientes que clasificaran las razones para incluir cada caso dentro de las cuatro siguientes: primer TARGA en pacientes vírgenes, excluyendo a aquellos que participaban en un ensayo

clínico (grupo A), fracaso virológico a un tratamiento antirretroviral previo de gran eficacia (grupo B), toxicidad/mala cumplimentación al tratamiento previo (grupo C) y decisión personal/otras razones (grupo D). Todos los pacientes recibieron las dosis recomendadas de los distintos fármacos antirretrovirales empleados, siguiendo las guías internacionalmente aceptadas<sup>16,17</sup> y no se realizaron ajustes de dosis entre nelfinavir y los análogos no nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa (NN). La prescripción de nelfinavir se hizo en dos (1.250 mg/12 h) o tres tomas (750 mg/8 h) dependiendo del clínico que atendía al paciente. No era necesario un consentimiento informado firmado por el paciente para participar en el estudio. Todos los pacientes toxicómanos debían estar en tratamiento sustitutivo con metadona y los que no lo estaban y mantenían una drogadicción activa, eran enviados a su Centro Provincial de Drogodependencia para evaluación psicológica e inicio de terapia de deshabituación, previas a su participación en el estudio. Sin embargo, una vez iniciada la medicación, si el paciente no continuaba su terapia de deshabituación pero expresaba su deseo de continuar el tratamiento antiviral, se le mantenía en el estudio.

Los datos clínicos y analíticos se recogieron al inicio del tratamiento y en cada una de las visitas sucesivas (al mes de tratamiento y luego cada 3 meses), mediante un cuestionario estándar. Miembros del equipo de coordinación recogían y analizaban los cuestionarios enviados, realizando visitas periódicas a los centros para asegurar la correcta inclusión de los pacientes y la exactitud de los datos. El estadio de la infección VIH y la definición de casos de sida se hizo siguiendo los criterios universalmente aceptados, considerando también la leishmaniasis visceral como un episodio oportunista definitorio de sida.

Cuando un paciente interrumpía el tratamiento con nelfinavir los facultativos debían comunicar la causa. Se registraron las reacciones adversas atribuidas a nelfinavir y la intensidad del efecto se evaluó siguiendo la escala de graduación de efectos adversos del AIDS Clinical Trial Group. La adhesión al tratamiento fue evaluada por los médicos que atendían a cada paciente mediante las respuestas de éstos a preguntas sobre su cumplimentación, número de visitas fallidas y, en algunos hospitales, con la información aportada por el servicio de farmacia. Se consideró que la adhesión era adecuada cuando el clínico que atendía al paciente consideraba que el cumplimiento de las tomas era superior al 90%.

### Puntos finales

Se midió la respuesta de la CVP y el recuento de linfocitos CD4+ y se consideró que el paciente había obtenido respuesta virológica con el tratamiento cuando el descenso del ARN-VIH plasmático fue  $\geq 1 \log_{10}$  o una CVP inferior a 500 copias/ml en la última visita; este dintel se eligió porque no todos los centros utilizaron la misma técnica para la determinación. Los pacientes con una CVP por debajo del límite de detección al inicio del tratamiento con nelfinavir fueron incluidos en este estudio para averiguar la tolerancia y la eficacia a largo plazo de este fármaco, pero se excluyeron para la evaluación de los factores pronósticos relacionados con una respuesta virológica. Se les consideró respondedores si la CVP permaneció indetectable durante el periodo de estudio. Entre los pacientes que alcanzaron una CVP indetectable, la recaída se definió como dos determinaciones consecutivas de más de 500 copias/ml (utilizando la fecha de la primera de las dos mediciones) o una determinación única de más de 1.000 copias/ml. El recuento de linfocitos CD4+ se realizó siguiendo técnicas estándar de citometría de flujo y la respuesta inmunológica se definió como el incremento de al menos 50 células CD4+ tras el inicio del tratamiento. La respuesta clínica se valoró considerando la aparición de nuevos episodios oportunistas definitorios de sida y/o muerte relacionada con esta entidad.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se analizaron mediante el test de Student (distribución normal) o los de Mann-Whitney y Wilcoxon (varianzas desiguales o distribución no normal). Las variables categóricas se analizaron mediante el test de la chi cuadrado. La respuesta virológica e inmunológica al año de seguimiento se analizó mediante el coeficiente de

correlación de Pearson. El seguimiento de cada paciente empezaba el primer día de tratamiento con nelfinavir y terminaba con su última visita registrada. Sin embargo, en el análisis del tiempo necesario para alcanzar una CVP indetectable y el de aparición de la recaída, así como en los factores relacionados con estos dos acontecimientos, el día de cese del seguimiento se consideró la fecha en que interrumpieron el tratamiento con nelfinavir. Los cambios en el régimen antirretroviral prescrito durante el periodo de seguimiento que no afectaran a nelfinavir no se consideraron para el análisis. Las interrupciones en el tratamiento con nelfinavir consideradas no permanentes se recogieron como períodos continuos de tratamiento. Una primera evaluación de la eficacia se realizó mediante análisis de cortes transversales en los pacientes que mantenían el tratamiento con nelfinavir (pacientes "en tratamiento"), así como en todos los pacientes seleccionados con independencia del tratamiento (análisis "por intención de tratar"), considerando en este último supuesto la ausencia de datos = fracaso. El método de curvas actuariales de Kaplan-Meier se utilizó para determinar la proporción de pacientes que alcanzaban una CVP indetectable y la proporción de los que recayeron. Se utilizaron además modelos de riesgo proporcional de Cox para la investigación de los factores relacionados con la respuesta virológica y la posterior recaída como: edad, sexo, grupo de riesgo, diagnóstico previo de sida, recuento de linfocitos CD4+ y CVP al inicio, incremento de linfocitos CD4+ en la última visita, tratamientos antirretrovirales previos y número de nuevos fármacos antivirales prescritos a la par que nelfinavir, excluyendo aquellos pacientes que no lograron completar al menos 3 meses de tratamiento con este fármaco, por cualesquiera causas. Para evitar sesgos, la estimación por parte de los facultativos de la adherencia del paciente al tratamiento no se incluyó en el análisis.

La aparición de episodios oportunistas y muertes se midió mediante la tasa de incidencia en pacientes-año, utilizando la distribución de Poisson para el cálculo de los intervalos de confianza. Los datos se procesaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 10.0 (SPSS Inc; Chicago, Illinois, USA).

## Resultados

### Características de los pacientes

Un total de 891 pacientes reunían los criterios exigidos y se seleccionaron inicialmente para el estudio excluyéndose 99 de ellos (11,1%) por no tener al menos una visita de seguimiento tras el inicio del tratamiento. En la tabla 1 se presentan las características de los pacientes incluidos finalmente. Los pacientes no tratados previamente fueron similares en edad, sexo, factor de riesgo para la adquisición del VIH y recuento de linfocitos CD4+ a los pacientes pretratados. Por el contrario, aquellos estaban en un estado menos avanzado (28% con diagnóstico previo de sida frente al 40% de los pretratados,  $p < 0,01$ ) y mostraban una CVP inicial más alta ( $4,93 \log_{10}$  copias/ml frente a  $3,96 \log_{10}$ ,  $p < 0,01$ ).

Sólo una minoría de los pacientes ( $n = 254$ ; 32,1%) no había recibido tratamiento previo (grupo A). De los pacientes pretratados, 317 (59%) iniciaron tratamiento con nelfinavir por fracaso virológico (grupo B), 187 (34,7%) por toxicidad/pobre cumplimiento al tratamiento previo (grupo C) y 34 (6,3%) por decisión personal/otras razones (grupo D). En general, los pacientes pretratados habían experimentado múltiples tratamientos y el 75,5% de ellos habían recibido dos o más tratamientos previos antes de iniciar nelfinavir. Casi todos habían recibido análogos nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa (AN): zidovudina y lamivudina (90,8%), estavudina (80,8%), y didanosina y zalcitabina (51,3 y 31,1%). Sólo 7 pacientes (1,3%) habían usado un NN (nevirapina) y, en cambio, todos ellos habían tomado previamente IP, aunque la mayoría

**TABLA 1. Características demográficas de los 792 pacientes del estudio**

| Características   | Número de pacientes (%) |
|---|-------------------------|
| Sexo  |                         |
| Varones   | 598 (75,5)              |
| Mujeres   | 194 (24,5)              |
| Edad (años)   |                         |
| Media (rango)   | 37 (24-75)              |
| Factor de riesgo  |                         |
| ADVP  | 532 (67,2)              |
| Contacto heterosexual   | 161 (20,4)              |
| Contacto homosexual   | 67 (8,5)                |
| Hemofílicos   | 12 (1,5)                |
| Otros   | 20 (2,5)                |
| Estadio infección VIH   |                         |
| A   | 324 (41)                |
| B   | 179 (22,6)              |
| C   | 289 (36,4)              |
| Linfocitos CD4+   |                         |
| Mediana (RIC) $\times 10^6/l$   | 250 (137-390)           |
| CVP   |                         |
| Mediana (RIC) log copias/ml   | 4,09 (3,3-4,7)          |
| Tratamiento antirretroviral previo                                      |                         |
| 0 (vírgenes)  | 254 (32,1)              |
| 1   | 131 (16,5)              |
| 2   | 180 (22,7)              |
| 3   | 150 (18,9)              |
| 4   | 67 (8,4)                |
| 5   | 10 (1,2)                |
| IP recibidos antes de nelfinavir en pacientes pretratados ( $n = 538$ ) |                         |
| 1   | 403 (74,9)              |
| 2   | 117 (21,7)              |
| 3   | 18 (3,3)                |
| N.º de nuevos fármacos con nelfinavir                                   |                         |
| 0   | 227 (28,7)              |
| 1   | 183 (23,1)              |
| $\geq 2$  | 382 (48,2)              |

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RIC: rango intercuartil; CVP: carga viral plasmática; IP: inhibidores de la proteasa.

(75%) había recibido únicamente un fármaco de esta familia: indinavir (65%), saquinavir-hgc (52,3%) y ritonavir (11,3%). La mediana de tratamiento previo con IP de 14 meses (IQR: 3-52). Todos los pacientes no tratados previamente iniciaron nelfinavir con dos AN simultáneos, pero el 42,2% ( $n = 227$ ) de los pacientes pretratados inició un nuevo tratamiento con nelfinavir sin añadir ningún otro nuevo fármaco, el 25,6% pudo recibir algún otro y tan sólo el 23,9% recibió otros dos nuevos fármacos no tomados previamente. El régimen de dosificación de nelfinavir fue de dos veces al día en 289 pacientes (36,5%) y de tres en 503 (63,5%) y 97 pacientes pretratados recibieron simultáneamente saquinavir-hgc.

### Tolerancia y toxicidad

Tras una mediana de seguimiento de 12 meses (IQR = 10-13), un total de 304 (38,3%) pacientes interrumpieron el tratamiento con nelfinavir y las razones fueron: efectos secundarios ( $n = 57$ ; 7,2%), fracaso virológico ( $n = 87$ ; 10,9%), decisión personal/otras ( $n = 14$ ; 1,7%), muerte ( $n = 11$ ; 1,3%) y pérdida de seguimiento ( $n = 136$ ; 17%). Las interrupciones debidas a los efectos secundarios

TABLA 2. Principales efectos adversos atribuidos a nelfinavir

| Efectos adverso      | Número (%) |
|----------------------|------------|
| Náusea/vómito        | 20 (2,5)   |
| Diarrea              | 56 (7)     |
| Exantema             | 9 (1,1)    |
| Redistribución grasa | 8 (1)      |
| Malestar epigástrico | 2 (0,2)    |
| Pancreatitis         | 1 (0,1)    |
| Toxicidad hepática*  | 85 (10,7)  |
| Hipertrigliceridemia | 70 (8,8)   |
| Hipercolesterolemia  | 41 (5,1)   |
| Hiperglucemias       | 2 (0,2)    |

\*Toxicidad hepática: elevación doble o mayor de los niveles normales de transaminasas, fosfatasa alcalina o glutamato transferasa.

Hipertrigliceridemia: triglicéridos basales > 160 mg/dl en dos determinaciones.

Hipercolesterolemia: colesterol basal > 240 mg/dl en dos determinaciones.

Hiperglucemias: glucemia basal > 110 mg/dl en dos determinaciones.

ocurrieron antes (mediana, 6 meses; IQR, 2-11) que las debidas a fracaso virológico (mediana, 11 meses; IQR, 5-13). Noventa y tres pacientes (16,4%) presentaron al menos una reacción adversa de cualquier grado a nelfinavir y 45 (5,6%) tuvieron al menos una reacción grave. La mayor parte de los efectos adversos fueron gastrointestinales (especialmente la diarrea) y los más relevantes se detallan en la tabla 2. En los pacientes no tratados se midieron los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos en cada visita, observándose un incremento del colesterol en la visita final con respecto a niveles basales (mediana de 192 frente a 160 mg/dl;  $p < 0,01$ ) y, en menor medida, de los triglicéridos (mediana de 155 frente a 127 mg/dl,  $p = 0,08$  test de Wilcoxon).

El 64,5% de los pacientes tomaron más del 90% de las dosis prescritas, con diferencias significativas entre los grupos de riesgo: 77,7 y 83% de adherencia en homosexuales y hemofílicos, mientras que ADVP y heterosexuales

mostraron tasas del 60,7 y 59%, respectivamente ( $p = 0,01$ ). Los pacientes perdidos para el seguimiento a lo largo del estudio eran ADVP en una mayor proporción (73,2% frente a 64,9%,  $p = 0,04$ ), y también no tratados con más frecuencia (39,7% frente a 19,8%,  $p = 0,01$ ) mostrando una pobre adherencia previa al tratamiento (33,5% frente a 70,7%,  $p = 0,01$ ) y una peor tasa de respuesta virológica (44,5% frente a 61,6%;  $p = 0,01$ ). Es de destacar que la mitad de las pérdidas sucedieron en los primeros 3 meses.

### Respuesta virológica e inmunológica

Si consideramos la última visita de los pacientes en tratamiento con nelfinavir, la respuesta virológica se obtuvo globalmente en 503 (63,5%) individuos, siendo significativamente mejor en los no tratados previamente: 79,5% de respuesta y 72,4% con CVP indetectable frente a 55,5 y 46,8% en pacientes pretratados ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, debido al alto número de pérdidas de seguimiento en el grupo de pacientes vírgenes, los resultados a los 12 meses fueron mucho peores en un análisis por intención de tratar: 41,3% de respuesta (37,4% con CVP no detectable) en pacientes no tratados y 37,7% (31,2% con CVP no detectable) en pacientes pretratados ( $p = 0,03$ ). La figura 1 muestra el porcentaje de respuestas durante el primer año dependiendo del tipo de paciente y del método de análisis. En los pacientes pretratados, la respuesta fue significativamente inferior ( $p < 0,01$ ) en los pertenecientes al grupo B (54,5% de respuesta en pacientes "en tratamiento" y 34,8% en análisis por intención de tratar) que en aquellos del grupo C (71,5 y 42,9% de respuesta según los dos tipos de análisis).

El 58,4% de los pacientes experimentó un incremento de linfocitos CD4+ mayor de  $50 \times 10^6/l$  a lo largo del período de estudio y en el 44,1% éste fue superior a  $100 \times 10^6/l$ . No se encontró relación entre el incremento y las características demográficas, de tratamiento previo o nivel basal de linfocitos CD4+ de los pacientes. Por el contrario, se observó una correlación inversa entre los niveles basales de CD4+ y CVP ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,01$ ) y el incremento en los linfocitos CD4+ también se correlacionó con los niveles basales más bajos de linfocitos CD4+ ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,01$ ) y con la respuesta viral al tratamiento. Para permitir un análisis más detallado de la relación entre las respuestas virológica e inmunológica, los pacientes se clasificaron en cuatro grupos (fig. 2) dependiendo de la respuesta virológica obtenida a partir de los 3 meses de tratamiento hasta el final del tratamiento: no respondedores ( $n = 182$ ); respondedores transitorios ( $n = 107$ ); respondedores parciales ( $n = 34$ ) y respondedores completos ( $n = 408$ ). El grado de restauración inmunológica medida como incremento de linfocitos CD4+ varió de manera significativa con el tipo de respuesta virológica. Así, la mediana del incremento de CD4 al año de tratamiento fue de +134 células CD4+ en los respondedores completos mientras que hubo un decremento medio de -6 células en el mismo período en el grupo de no respondedores. Sin embargo, el aumento de linfocitos CD4+ en el grupo IV (respondedores completos) fue similar al experimentado por los respondedores parciales (grupo III) a lo largo de todo el período de seguimiento, e incluso la respuesta inmunológica se sostuvo hasta el mes 9 en aquellos pacientes con respuesta virológica transitoria (grupo II). Más aún, un 34,6% de los pacientes sin ninguna

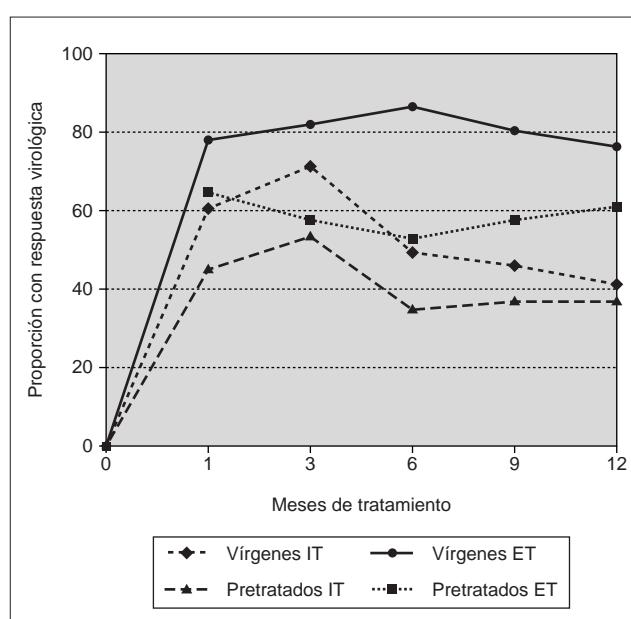
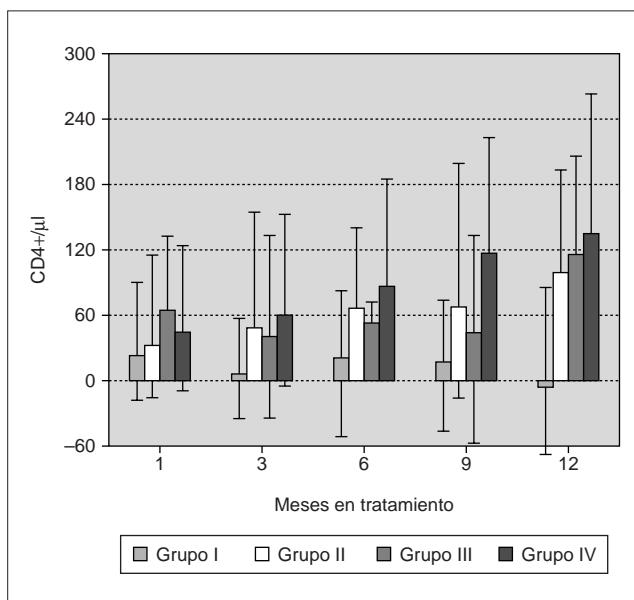


Figura 1. Porcentaje de pacientes con respuesta virológica dependiendo del tipo de análisis utilizado. IT: análisis por intención de tratar (perdido = fracaso); ET: pacientes en tratamiento con nelfinavir.

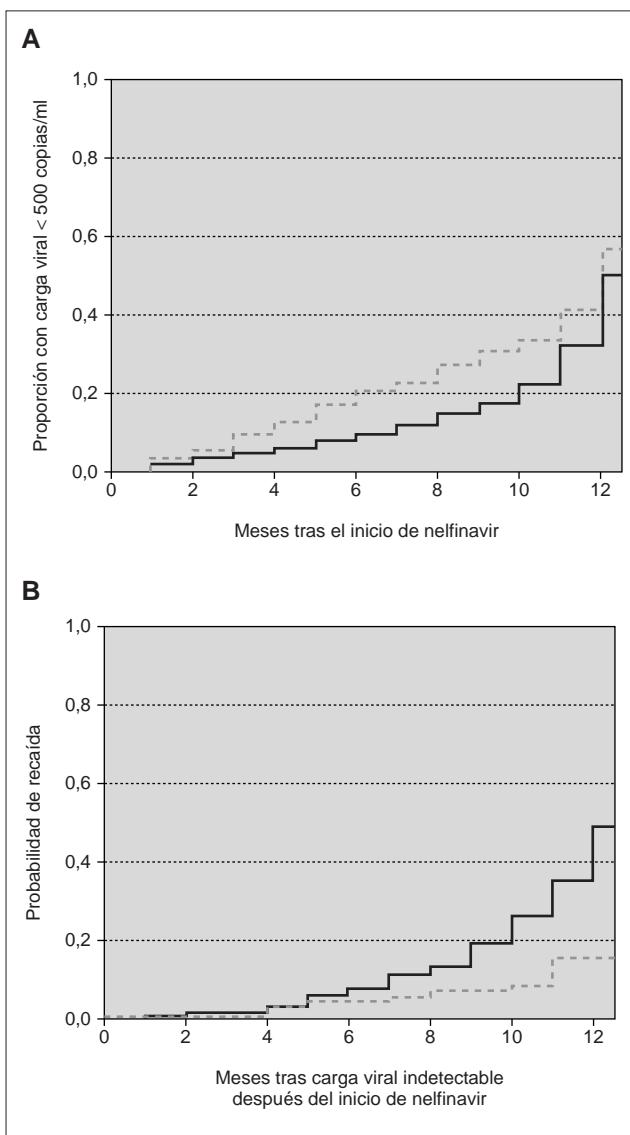


**Figura 2.** Incremento de CD4+ para 4 grupos con niveles plasmáticos de ARN-VIH: grupo I, descenso nunca  $> 1 \log_{10}$ ; grupo II, por debajo de 500 copias/ml o descenso  $> 1 \log_{10}$  al menos dos veces, pero superior a 1.000 copias/ml o mayor que al inicio en su última visita; grupo III, descenso  $> 1 \log_{10}$ , pero nunca por debajo de 500 copias/ml; grupo IV, por debajo de 500 copias/ml en al menos dos ocasiones y en su última visita.

respuesta virológica mostraban un incremento mayor de 50 células CD4+ en el mes 12.

Las curvas de Kaplan-Meier reflejaron un aumento escalonado en la probabilidad estimada para alcanzar una CVP indetectable a los 12 meses de tratamiento. De los 792 pacientes, 128 iniciaron el tratamiento con nelfinavir con CVP indetectable y, de los restantes 664, la probabilidad de CVP indetectable a los 12 meses fue del 52% (IC 95%: 48-57). Los pacientes vírgenes alcanzaron concentraciones indetectables en un porcentaje estimado del 57% durante el primer año, comparado con el 49% en los pretratados ( $p < 0,01$ , test del log rank, fig. 3).

En la tabla 3 se detallan los factores relacionados (modelos de regresión de Cox) con la respuesta virológica al tratamiento en los pacientes con CVP detectable al inicio, y



**Figura 3.** A) Probabilidad de carga viral indetectable tras el inicio de tratamiento. B) Probabilidad de recaída en aquellos pacientes que habían logrado una carga viral indetectable con el tratamiento. Pacientes vírgenes: línea discontinua. Pacientes pretratados: línea negra.

**TABLA 3. Factores relacionados con la respuesta virológica tras el tratamiento**

| Factor   | OR (univariado IC 95%) | p     | OR (multivariado IC 95%) | p     |
|--|------------------------|-------|--------------------------|-------|
| Tiempo previo con IP > 12 meses                    | 0,75 (0,59-0,94)       | 0,01  | 1,14 (0,83-1,56)         | 0,40  |
| Uso de NN  | 0,63 (0,45-0,87)       | 0,006 | 0,73 (0,52-1,10)         | 0,15  |
| CVP basal (por cada 1 $\log_{10}$ copias/ml mayor) | 0,74 (0,54-0,96)       | 0,02  | 0,75 (0,57-0,92)         | 0,04  |
| TAR previo   |                        |       |                          |       |
| >3   | 1,00 (referencia)      |       |                          |       |
| 2-3  | 1,41 (0,88-2,25)       | 0,14  | 1,53 (0,94-2,47)         | 0,08  |
| 1  | 1,78 (1,08-2,95)       | 0,02  | 2,02 (1,15-3,52)         | 0,01  |
| Vírgenes   | 2,14 (1,35-3,37)       | 0,001 | 2,62 (1,41-4,88)         | 0,002 |
| Número de nuevos fármacos                          |                        |       |                          |       |
| 1-2  | 1,00 (referencia)      |       |                          |       |
| ≥ 3  | 1,27 (1,02-1,57)       | 0,02  | 0,82 (0,59-1,16)         | 0,27  |

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IP: inhibidores de la proteasa; NN: análogos no nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa; CVP: carga viral plasmática; TAR: terapia antirretroviral.

TABLA 4. Factores relacionados con la recaída durante el tratamiento

| Factor                          | OR (univariado IC 95%) | p     | OR (multivariado IC 95%) | p    |
|---------------------------------|------------------------|-------|--------------------------|------|
| Tiempo previo con IP > 12 meses | 1,64 (1,07-2,58)       | 0,02  | 0,93 (0,54-1,65)         | 0,82 |
| Uso de NN                       | 1,98 (1,21-3,24)       | 0,006 | 1,65 (0,91-2,99)         | 0,09 |
| Incremento en CD4+              |                        |       |                          |      |
| < 50                            | 1,00 (referencia)      |       | 1,00 (referencia)        |      |
| 50-99                           | 0,96 (0,53-1,73)       | 0,90  | 1,00 (0,53-1,88)         | 0,99 |
| 100-199                         | 0,72 (0,42-1,24)       | 0,24  | 0,79 (0,44-1,43)         | 0,44 |
| ≥ 200                           | 0,44 (0,24-0,78)       | 0,005 | 0,46 (0,25-0,86)         | 0,01 |
| TAR previo vírgenes             |                        |       |                          |      |
| 1                               | 1,00 (referencia)      |       | 1,00 (referencia)        |      |
| 2-3                             | 2,26 (0,95-5,36)       | 0,06  | 1,91 (0,62-5,92)         | 0,25 |
| > 3                             | 2,54 (1,50-4,30)       | 0,003 | 2,56 (1,23-5,32)         | 0,01 |
| 2,70 (1,41-5,16)                | < 0,001                |       | 2,49 (1,22-5,07)         | 0,01 |
| Número de nuevos fármacos       |                        |       |                          |      |
| 1-2                             | 1,00 (referencia)      |       | 1,00 (referencia)        |      |
| ≥ 3                             | 0,63 (0,42-0,96)       | 0,03  | 1,02 (0,63-1,90)         | 0,72 |

Para abreviaturas véase tabla 3.

con la recaída en aquellos sujetos que habían obtenido una respuesta favorable en un principio. Tras los ajustes pertinentes, los factores asociados a una respuesta favorable fueron: una menor CVP basal, no tratamiento previo y, en los pacientes pretratados, haber recibido tan sólo un tratamiento. La edad, el sexo, el grupo de riesgo, el estadio de la infección, el recuento inicial de linfocitos CD4+, así como el número de nuevos fármacos usados conjuntamente con nelfinavir y el tiempo de tratamiento con IP previos no fueron predictores de la respuesta ni siquiera cuando se analizaron separadamente los grupos B y C. Curiosamente, el uso de NN (más un AN) en el nuevo régimen se asoció a una peor respuesta que cuando se usaron dos AN en el subgrupo de pacientes en rescate (datos no mostrados), aunque estas diferencias no perduraron en el análisis multivariado.

En los 407 pacientes totales que alcanzaron una CVP indetectable a lo largo del seguimiento, la probabilidad estimada de recaída un año después fue del 24% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 10-38) para pacientes no tratados y del 49% (IC 95%: 38-59) para pretratados ( $p < 0,01$  en el test del log-rank). Los pacientes nula o escasamente tratados y aquellos que habían experimentado un mayor incremento en los linfocitos CD4+ ( $> 200$  células) mostraron un riesgo significativamente menor de recaída sin influencia de la CVP (tabla 4). El uso o no de dos nuevos fármacos asociados al nelfinavir tampoco fue un factor predictivo y los resultados del análisis no fueron diferentes cuando se incluyeron tan sólo los pacientes pretratados que entraron en el estudio por fracaso virológico "estricto" (grupo B).

### Respuesta clínica

A lo largo del período de seguimiento 31 pacientes tuvieron 36 nuevos episodios definitorios de sida y la tasa de incidencia fue de 4,6 (3-6) por 100 personas/año y el 58% de ellos se produjeron durante los primeros 3 meses de tratamiento, 55,5% en respondedores y 44,5% en no respondedores. Por el contrario, 14 de 17 (82,3%) episodios tardíos (después de 3 meses) se produjeron en pacientes no respondedores. Once pacientes murieron, pero sólo 9 muertes estuvieron relacionadas con la infección por el

VIH, lo que arroja una incidencia de una muerte (0,7-2) por 100 personas/año. Seis pacientes no respondedores murieron de múltiples infecciones oportunistas y síndrome consuntivo y 2 pacientes, que habían experimentado una respuesta viral favorable, a causa de linfomas no hodgkinianos. El paciente restante, también respondedor pero con muy bajos recuentos de linfocitos CD4+, murió de tuberculosis.

### Discusión

Este estudio, realizado en una amplia cohorte de pacientes procedentes de la práctica clínica habitual, proporciona una sólida evidencia de que una considerable parte de ellos logra una negativización de la CVP mientras toma el tratamiento antirretroviral. El alto porcentaje de ADVP de esta serie sólo es un reflejo de la proporción real de este grupo de riesgo en el colectivo de pacientes con sida en nuestra comunidad autónoma. En este colectivo, la respuesta a la TARGA no ha sido diferente a la de otros grupos de riesgo como así se ha demostrado en otros estudios<sup>8,10,12,13</sup> y es de resaltar que, en nuestro estudio, el grado de adherencia de los que permanecían en seguimiento tras los primeros 3 meses, se juzgó inferior al de homosexuales y hemofílicos, pero similar al de heterosexuales.

Los resultados de la eficacia virológica en los pacientes vírgenes de esta cohorte fue similar (76,5%) a la comunicada en diversos ensayos clínicos con nelfinavir si se consideran los pacientes en tratamiento<sup>18,19</sup>, pero muy inferior si se realiza un análisis por intención de tratar (41,7%) que tiende a considerarse hoy como el estándar<sup>20</sup>. Sin embargo, los pacientes en esta cohorte no estaban seleccionados ni estaban especialmente motivados y tampoco estuvieron monitorizados más de lo que permite la práctica clínica habitual en nuestros hospitales. Son por tanto muy representativos del "mundo real", donde las pérdidas de seguimiento son mucho más frecuentes de lo deseable<sup>21,22</sup> y es de resaltar que la mayor parte éstas se produjeron en el grupo de pacientes vírgenes, la mayor parte asintomáticos, lo que quizás refleja la dificultad para el cumplimiento de un

tratamiento en ocasiones plagado de efectos secundarios que en teoría se les prescribe para su bienestar.

Por el contrario, la eficacia (49% de pacientes con CVP indetectable) observada en pacientes pretratados se parece a la registrada en grandes cohortes observacionales de pacientes pretratados pero no experimentados con IP<sup>4-13</sup> y es indiscutiblemente mejor que la comunicada en pequeñas series de pacientes previamente tratados con IP<sup>23-27</sup>. Sin embargo, las comparaciones entre estudios deben hacerse siempre con precaución debido a los diferentes regímenes empleados, las características de los sujetos incluidos, los diferentes puntos de corte respecto a la indetectabilidad viral y los distintos métodos a los análisis<sup>20</sup>. Los análisis mediante intención de tratar en cortes transversales, empleados con frecuencia en ensayos clínicos, penalizan a los pacientes con frecuentes visitas "fallidas" y tampoco reflejan la eficacia real del primer régimen elegido. En cambio, los estudios mediante curvas de supervivencia son más representativos ya que incluyen una estimación del tiempo requerido para alcanzar la respuesta o para experimentar la eventual recaída, así como los factores relacionados en ellas<sup>28</sup>. Sin embargo, es preciso recordar aquí que en este estudio los pacientes previamente tratados que iniciaban nelfinavir se agrupaban bajo un solo epígrafe (grupos B y C), asumiendo que un fracaso del tratamiento previo no estaba relacionado con los efectos secundarios que el régimen pudiera haber producido. Obviamente, esto puede no ser cierto en muchos casos y, aunque los análisis de la eficacia observada excluyendo los pacientes con efectos secundarios (grupo C) fueron inferiores pero aún aceptables (54,5% de respuesta en pacientes "en tratamiento" del grupo B), los resultados podrían no ser válidos para una cohorte seleccionada de pacientes en fracaso virológico y estricta constatación de ningún efecto secundario al régimen previo. Nelfinavir posee una excelente tolerancia comparado con otros IP<sup>29,30</sup>, tal como ha sido refrendado en este estudio, y debido a sus escasas interacciones con otros fármacos, es un antirretroviral no desdeñable para una terapia "de rescate", especialmente en pacientes con mala tolerancia a regímenes previos donde posiblemente el no cumplimiento de la medicación tenga más peso que las hipotéticas resistencias emergentes.

La CVP basal y la toma previa de antirretrovirales fueron factores predictores de la respuesta al tratamiento con nelfinavir, tal como se ha reseñado en otros estudios<sup>4,5,7,8,10,11</sup>. En cambio, el recuento inicial de linfocitos CD4+ ha generado en ocasiones resultados divergentes<sup>31</sup>. En este estudio los mayores niveles de CVP se observaron en pacientes con CD4+ más bajos inicialmente, pero los mayores incrementos de estas células se dieron también en este grupo, lo cual podría explicar su falta de poder predictivo, ya que incrementos mayores de 200 células sí se mostraron como un buen factor pronóstico de la duración de la respuesta. La no influencia del uso de dos o más nuevos fármacos –además de nelfinavir– en los pacientes pretratados de esta cohorte, probablemente sólo refleje nuestra impotencia para ofrecer nuevos y potentes fármacos en vez de antirretrovirales "reciclados" en pacientes con numerosas mutaciones acumuladas<sup>32</sup>. Nelfinavir usado como primer IP se ha asociado a una menor incidencia de resistencias cruzadas por su peculiar perfil mutacional (D30N) que haría posibles futuros rescates con indinavir, ritonavir o saquinavir<sup>33</sup>. Sin embargo, estudios genotípicos y

fenotípicos realizados en pacientes en fracaso tratados durante largo tiempo con IP, han mostrado que las resistencias cruzadas que se generan pueden afectar también a futuros rescates con nelfinavir<sup>34</sup>. En este estudio, la mayoría de los pacientes en fracaso habían recibido previamente uno o más IP durante mucho tiempo antes de cambiar a nelfinavir, lo cual podría explicar en parte la peor evolución de aquellos que iniciaron el rescate con una CVP elevada al inicio y el limitado éxito en mantener una CVP indetectable durante un año (24% de recaída en vírgenes y 49% en pretratados).

A pesar de ello, el beneficio en términos de mejoría clínica e inmunológica fue incuestionable y tal como se ha descrito previamente en otras cohortes, la tasa de nuevos episodios definitivos de sida y de muertes fueron tan sólo una mínima fracción de los registrados durante la época previa a la introducción de la TARGA<sup>6-8</sup>. Más aún, la mayoría de los episodios observados con la TARGA se produjeron en los primeros meses, lo cual no siempre debe interpretarse como una falta de eficacia, sino más bien una manifestación de infecciones que estaban latentes en pacientes muy inmunodeprimidos. Estos beneficios podrían explicarse por el importante aumento en el recuento de linfocitos CD4+, que se mantuvo a pesar incluso de una respuesta virológica no completa, como ya se ha descrito<sup>35</sup>. Cuando este estudio se inició, la supresión completa de la replicación viral se consideraba el objetivo principal de cualquier intervención terapéutica<sup>16,17</sup>. Sin embargo, las recomendaciones más recientes contemplan objetivos más modestos en pacientes pretratados, en los que moderadas reducciones de la CVP se acompañan de evidentes beneficios en la evolución clínica<sup>36</sup>. Elegir el mejor tratamiento para pacientes con múltiples fracasos previos es el máximo reto al que muchas veces hemos de enfrentarnos en la práctica diaria y nuestros resultados reavivan de nuevo la cuestión sobre si es lícito cambiar un tratamiento bien tolerado ante el único hallazgo de una replicación viral que persiste, en pacientes con opciones terapéuticas futuras muy limitadas.

Finalmente, es preciso reseñar que nuestro estudio presenta algunas limitaciones evidentes. En primer lugar, el seguimiento realizado no permite establecer conclusiones definitivas en los pacientes sin respuesta virológica completa y buena respuesta inmunológica. Los factores que podrían influir en la amplitud del intervalo entre fracaso virológico y posterior descenso del número de linfocitos CD4+ aún no están claramente establecidos y en este sentido se precisan estudios de seguimiento a más largo plazo. Segundo, el dintel que se ha utilizado como "indetectable" no puede considerarse en modo alguno equivalente a una completa supresión de la replicación viral. Se ha demostrado que para lograr una respuesta terapéutica duradera es preciso suprimir la replicación al máximo posible, utilizando técnicas de detección ultrasensibles<sup>37,38</sup>, lo cual podría explicar la elevada tasa de recaídas observada en este estudio. Tercero, la adhesión al tratamiento no fue uniforme y objetivamente medida en este estudio y la estimación realizada por los médicos que atendían a los pacientes se basó fundamentalmente en las manifestaciones de los propios sujetos y en el número de visitas fallidas. Por lo tanto, la adherencia pudo estar sobreestimada en las declaraciones de los pacientes a sus médicos y algunas interrupciones debidas a un hipotético fracaso virológico (al comprobarse una CVP detectable)

podrían haber sido debidas en realidad a un pobre cumplimiento.

En conclusión, este amplio estudio realizado en una población mayoritariamente ADVP demuestra que el índice de fracasos en pacientes vírgenes que inician una TARGA con IP es bastante mayor que el comunicado en los ensayos clínicos. Un régimen que contenga nelfinavir como IP es bien tolerado y permite obtener unos resultados apreciables en pacientes pretratados, al menos durante un tiempo limitado, sobre todo si habían tenido efectos adversos con tratamientos anteriores. En pacientes con un fracaso previo y opciones de rescate viables es preferible el cambio con CVF bajas para evitar en la medida de lo posible el desarrollo de resistencias cruzadas. A pesar de la elevada tasa de recaídas posteriores, la mayoría de los pacientes obtendrán una mejoría clínica e inmunológica mantenida.

## Anexo

Los miembros del *Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI)* pertenecientes a los hospitales que han participado en este estudio se detallan a continuación:

Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla): A. de Alarcón, P. Viciana, L. López-Cortés, R. Luque, M.E. Jiménez-Mejías, J. Palomino, E. Cordero, E. Cañas, J.M. Cisneros, J. Pachón, M. Bernabeu y M.J. Rodríguez.

Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla): M.A. Colmenero, M.A. Muniaín, A. Domínguez, J. Rodríguez-Baño, F.J. Conde, J.L. Villanueva, M.D. del Toro, J.M. Domínguez, J. Gálvez, E. López-Herrero y M.J. Ríos.

Hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla): F. Lozano, J. Gómez-Mateos, E.V. León y J.E. Corzo.

Hospital Comarcal Virgen de la Merced (Osuna, Sevilla): J. Marín y J. Mesa.

Hospital Clínico San Cecilio (Granada): J. Hernández-Quero, J. Cáñora, R. Castillo, J.R. Domínguez, P. García, M.M. Gómez, M.A. Martínez, L. Muñoz, M.E. Troncoso e I. Vargas.

Hospital Virgen de las Nieves (Granada): L. Aliaga, M.A. Ibáñez, M. López, M.A. López, S. Moya, O.M. Balghata, J. Pascuau y B. Valera.

Hospital General Básico Santa Ana (Motril, Granada): V.M. Gutiérrez-Ravé y J.L. Ramos.

Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva): E. Pujol, R. Creagh, D. Merino y F.J. Martínez-Marcos.

Hospital Infanta Elena (Huelva): I. Suárez, A. Menchero, J.M. Fajardo y B. Barón.

Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz): E. Guzmán, R. Pérez, J. Pastorín, F.J. Guerrero y J.A. Girón.

Hospital Punta de Europa (Algeciras, Cádiz): M. Torres-Tortosa, J. Canueto, I. Moreno y F.J. Caballero.

Hospital Clínico de Puerto Real (Puerto Real, Cádiz): A. Vergara, R. Valiente, I. Trouillet, D. Selma, E. Cruz y M. Cousinou.

Hospital del SAS (Jerez de la Frontera, Cádiz): S. Pérez-Cortés, J.A. Terrón, L. Rodríguez y M.J. Jiménez.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga): M. Márquez, R. Palacios, A.M. Parra, J. Ruiz, F. Salgado, J. Santos y M. González.

Hospital Costa del Sol (Marbella, Málaga): J. de la Torre, A. del Arco y J.L. Prada.

Miembros de la secretaría de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, que han participado activamente en la elaboración del estudio: M. Milla y M.J. Valdayo.

## Bibliografía

1. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F. The changing spectrum of AIDS across Europe: 1994-1998: Results from the EuroSIDA study. Lancet 2000;356:291-6.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338:853-60.
3. Egger M, Hirscher B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: Prospective multicentre study. BMJ 1997;315:1194-9.
4. Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, Grabow T, Wicke C, Becker K, et al. Virolocal treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. AIDS 1997;11:F113-F6.
5. Valdez H, Lederman MM, Woolley I, Walker CJ, Vernon LT, Hise A, et al. Human Immunodeficiency virus I protease inhibitors in clinical practice. Predictors of virological outcome. Arch Intern Med 1999;159:1771-6.
6. Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de Loes S, Wilson D, Madge S, Youle M, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. AIDS 2000;14:1545-52.
7. Lederman B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirscher B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Lancet 1999;353: 863-8.
8. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Bartson SE, Van Lunzen J. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe. Arch Intern Med 2000;160:1123-32.
9. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. AIDS 1998;12:2161-7.
10. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, Lancar R, Allavena C, Bentata M, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. AIDS 2000;14:141-9.
11. Miller V, Staszewski S, Sabin C, Carlebach A, Rottmann C, Weidman E, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of highly active antiretroviral active antiretroviral therapy-induced suppression of human immunodeficiency virus load. JID 1999;180:530-3.
12. Casado JL, Pérez-Elias MJ, Antela A, Sabido R, Martí-Belda P, Dronda F, et al. Predictors of long-term response to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. AIDS 1998;12:F131-F5.
13. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Cozzi Lepri A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: Results from a single treatment centre. AIDS 2001;15:186-94.
14. Renslow S. Adherence and antiretroviral therapy in injection drug users. JAMA 1998;280:567-8.
15. Mocroft A, Madge S, Johnson AM, Lazzarin A, Clumeck N, Goebel FD, et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: Starting Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), response to HAART and survival. JAIDS 1999;22:369-78.
16. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsh MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral for HIV infection in 1998; updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 1998;280:78-86.
17. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Ann Intern Med 1998;128:1079-100.
18. Gartland M. AVANTI 3: A randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nelfinavir in HIV-1 infected antiretroviral-naïve patients. AVANTI Study Group. Antivir Ther 2001;6:127-34.
19. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Pérez P, Pérez JL, et al. A randomized, clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine, lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). Antivir Ther 2002;7:81-90.
20. The AVANTI Steering Committee. Analysis of HIV-1 clinical trials: Statistical magic? Lancet 1999;353:2061-4.
21. Moreno A, Pérez-Elias MJ, Casado JL, Muñoz V, Antela A, Dronda F, et al. Long-term outcomes of protease inhibitor-based therapy in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected injection drug users on methadone maintenance programmes. AIDS 2001;15:1068-70.
22. Lucas GM, Chaisson RE, Moore R. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virological failure and adverse drug reactions. Ann Intern Med 1999;131:81-7.
23. Lorenzi P, Opravil M, Hirscher B, Chave JP, Furter HJ, Sax H, et al. Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. AIDS 1999;13:F17-F21.
24. Pérez-Molina JA, Pérez R, Miralles P, Cosin J, Padilla B, Berenguer J, et al. Nelfinavir plus nevirapine plus two NRTIs as salvage therapy for HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. HIV Clinical Trials 2001;2:1-5.
25. Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, Fletcher CV, Haubrich R, Cheng H, et al. Randomized study of saquinavir with ritonavir or nelfinavir together with delavirdine, adefovir, or both in human immunodeficiency virus-infected

- adults with virologic failure on indinavir: AIDS Clinical Trials Group Study 359. JID 2000;182:1375-84.
26. Deeks SG, Hellmann NS, Grant RM, Parkin NT, Petropoulos CJ, Becker M, et al. Novel four-drug salvage treatment regimens after failure of a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-containing regimen: antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome. JID 1999;179:1375-8.
  27. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, Horton C, Detmer J, Eastman S. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998;12:F97-F102.
  28. De Gruttola V, Hughes MD, Gilbert P, Phillips A. Trial design in the era of highly effective antiviral drug combinations for HIV infection. AIDS 1998;12(Suppl A):144-56.
  29. Roca B, Gómez CJ, Arnedo A. A randomized, comparative study of lamivudine plus stavudine, with indinavir or nelfinavir, in treatment-experienced HIV-infected patients. AIDS 2000;14:157-61.
  30. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, Carradori S, Pusterdal L, Fortuna P, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: A cohort study. JAIDS 2000;23:236-45.
  31. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4(+) cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. JAIDS 2001;28:313-9.
  32. Falloon J. Salvage antiretroviral therapy. AIDS 2000;14(Suppl 3): 209-17.
  33. Kemper CA, Witt MD, Keiser PH, Dubé MP, Forthal DN, Leibowitz M, et al. Sequencing of protease inhibitor therapy: Insights from an analysis of HIV phenotypic resistance in patients failing protease inhibitors. AIDS 2001; 15:609-15.
  34. Lawrence J, Shapiro J, Winters M, Montoya J, Zolopa A, Pesano R, et al. Clinical resistance patterns and responses to two sequential protease inhibitor regimens in saquinavir and reverse transcriptase inhibitor-experienced persons. JID 1999;179:1356-64.
  35. Goetz MB. Editorial response: Discordance between virological, immunologic and clinical outcomes of therapy with protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients. CID 1999;29:1431-4.
  36. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. Enferm Infect Microbiol Clin 2002; 200:244-303.
  37. Raboud JM, Montaner JSG, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS 1998;12:1619-24.
  38. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. AIDS 1999;13:1873-80.