

# Aproximación al tratamiento del paciente en situación de multifracaso

Melcior Riera<sup>a</sup>, Maria Àngels Ribas<sup>a</sup>, María Jesús Pérez Elías<sup>b</sup>, Josep Mallolas<sup>c</sup>, Joaquim Portilla<sup>d</sup> y Pompeyo Viciano<sup>e</sup>

Hospitales <sup>a</sup>Son Dureta (Palma de Mallorca), <sup>b</sup>Ramón y Cajal (Madrid), <sup>c</sup>Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología (IBIDAPS). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona, <sup>d</sup>San Juan (Alicante) y <sup>e</sup>Virgen del Rocío (Sevilla). España.

**Los tratamientos de rescate en pacientes en multifracaso conseguirán la supresión de la replicación viral en el 30-45% de los pacientes. Para mejorar estos resultados antes de cambiar el tratamiento en estos pacientes deben valorarse pros y contras de las distintas opciones terapéuticas, ponerse unos objetivos terapéuticos factibles e intentar conocer las causas de fracasos previos. Para ello, debe disponerse de la carga viral inicial y actual, los linfocitos CD4, tratamientos antirretrovirales previos y efectos adversos a los mismos, estudios de resistencias y valoración de la adherencia y disposición al cambio del paciente. Probablemente es importante poder disponer de los niveles de los fármacos de rescate y el cociente inhibitorio (IQ) de los mismos.**

**En pacientes con carga viral plasmática (CVP)-VIH-1 moderada (< 5.000 copias/ml), principalmente si se mantienen estables, las posibilidades de deterioro clínico e inmunológico son escasas a corto plazo, siendo prudente esperar si las posibilidades de conseguir suprimir la replicación viral son escasas.**

**En pacientes en multifracaso debe cambiarse de forma simultánea como mínimo dos fármacos nuevos a los que el virus no sea resistente, utilizando fármacos con elevada potencia y con regímenes que aseguren niveles plasmáticos elevados. En pacientes con múltiples tratamientos previos se está estudiando la utilidad de la interrupción temporal del tratamiento antes de iniciar una pauta de rescate. Nuevos fármacos antirretrovirales como el DAPD, tenofovir (TNF), TMC 120, lopinavir (LPV), tipranavir (TPV) o T-20 pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de estos pacientes.**

**Palabras clave:** Tratamiento antirretroviral de rescate. Infección por VIH. Fracaso virológico.

Approach to treatment of patients with virologic failure to multiple regimens

**Second-line and rescue antiretrovirals regimens have a poor success record only 30-45% achieves viral**

**suppression. This rate will be improved if salvage therapy is individualized with a better understanding what causes previous failures, establishing reasonable goals of therapy for the patient and speaking with him about the pros and the cons of the new regimens.**

**Before deciding the change we must have available the first and the present HIV RNA levels, absolute CD4 T cell count and changes in these counts, prior antiretroviral therapies, resistance test, assessment of adherence to medications, and preparation of the patient for the implications of the new regimens. Carrying out drug salvage levels and the inhibitory quotient probably can be important.**

**In patients on therapy with detectable but low (< 5,000 copies/ml) stable HIV RNA levels the risk of clinical or immunologic failure is low. Recent reports provide support for a conservative strategy, particularly for those patients with limited therapeutic options.**

**In-patients who are failing their second regimen it is important to use at least two new susceptible drugs, with a high potency and using combinations that assure high drug levels. In this population treatment interruption as a strategy for managing drug resistance is in study. New therapies such as DAPD, tenofovir, TMC 120, lopinavir, tipranavir and T-20 offer significant promise for the treatment of drug-experienced patients.**

**Key words:** Salvage or rescue antiretroviral therapy. HIV-infection. Virological failure.

Los estudios observacionales publicados durante los últimos años sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes *naïve* o con experiencia previa a inhibidores de la retrotranscriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), indican que sólo el 37-78,7% de los pacientes alcanzan una carga viral plasmática (CVP) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) indetectable tras 12 meses de tratamiento<sup>1-3</sup>. Los resultados empeoran cuando se trata de pacientes que inician un segundo TARGA empírico: 41% de pacientes con CVP-VIH-1 indetectables a los 6 meses<sup>4</sup> o tan sólo del 30%, cuando se trata de pacientes que han recibido múltiples TARGA (tablas 1 a 3)<sup>5-7</sup>. La actitud terapéutica en este último grupo de pacientes resulta muy compleja, sobre todo cuando presentan inmunodeficiencia grave y progresión clínica.

Correspondencia: Dr. M. Riera.  
Unidad de Malalties Infeccioses.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Dureta.  
Andrea Doria, 54. 07014 Palma de Mallorca. España.  
Correo electrónico: mriera@hsd.es

TABLA 1. Ensayos clínicos de rescate con antirretrovirales en pacientes que hubieran recibido al menos un tratamiento previo TARGA

Estudio	Pacientes (n.º)	Tratamientos previos	CVP-VIH inicial (Log <sub>10</sub> copias/ml)	CD4 inicial (cél./µl)	Tratamiento de rescate	CVP-VIH < 500 o 200 copias/ml 16-24 semanas (%)	Efectos adversos y pacientes retirados
Squires et al <sup>18</sup> ACTG 368	283	Procedentes ACTG 320 AZT/3TC/IDV	4,3	133	EFV/IDV 1.000 × 8/ABC EFV/IDV 1.200 × 12/ABC EFV/IDV/placebo	59	1,5% hipersensibilidad al ABC
Albrecht et al <sup>66</sup> ACTG 364	195	Procedentes ACTG 175; 302/302	7.776 copias (log <sub>10</sub> )	389	NFV/placebo/1-2 ITIAN EFV/placebo/1-2 ITIAN NFV/EFV/1-2 ITIAN	22 44 67	ND
Gulick et al <sup>67</sup> ACTG 373	56	Procedentes ACTG 343 TARGA con APV o APV monoterapia	4,19	346	d4T/3TC/NVP/IDV 1.000 × 8	73	11 pacientes presentaron toxicidad grave; 22 pacientes suspendieron algún fármaco
Gulick et al <sup>67</sup> ACTG 359	277	TARGA con IDV	4,5	229	SQV/RTV/ADV/p SQV/RTV/DLV/p SQV/RTV/DLV/ADV SQV/NFV/DLV/p SQV/NFV/ADV/p SQV/NFV/ADV/DLV	20 33 31 47 16 38	ND
Mellors et al <sup>6</sup> ACTG 398	481	TARGA con IP (79% 2 o más IP), 44% ITINN exp			EFV/ADV/ABC/APV/p EFV/ADV/ABC/APV/NFV EFV/ADV/ABC/APV/SQV EFV/ADV/ABC/APV/IDV	23 34 34 36	El 33% de los pacientes por efectos adversos y 19% por fallo precoz virológico
Deeks et al <sup>68</sup> M97-765	70	TARGA-IP: IDV 44% NFV 36% SQV 13%, ITINN <i>naive</i>	4	ND	LPV (400:100)/NVP/2 ITIAN LPV (400:200)/NVP/2 ITIAN	70	3 retirados por efectos adversos
Haas et al <sup>61</sup>	85	ND	3-5	> 100	AZT 400/SQV/2 ITIAN AZT 600/SQV/2 ITIAN RTV 400/SQV 400/2 ITIAN	-1,44 log -1,19 log -1,66 log	
Lalezari et al <sup>64</sup>	71	TARGA-IP ITINN <i>naive</i>	4,25	201	ABC/APV-RTV/EFV ABC/APV- APV-RTV/T-20	-1,96 log -2,4 log	29 pacientes: 10 efectos adversos 7 petición pacientes 9 otros

ABC: abacavir; ADV: adenovir; APV: amprenavir; AZT: zidovudina; CVP: carga vital plasmática; DLV: delavirdina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; IDV: indinavir; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; LPV: lopinavir; ND: no determinado; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; 3TC: lamivudina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Podemos definir al paciente con fracaso virológico múltiple como aquel que habiendo recibido al menos dos TARGA previos, no presenta supresión de la CVP-VIH-1<sup>s</sup>. En esta situación, la experiencia clínica, los tests de resistencias, el conocimiento de la farmacocinética de los fármacos antirretrovirales y los nuevos fármacos antirretrovirales pueden ayudar a conseguir una respuesta sostenida parcial o completa de la viremia del VIH. Sin embargo, la falta de datos científicos obligan a individualizar los tratamientos de rescate en estos pacientes.

## ¿Disponemos de información suficiente para mejorar estos resultados en los tratamientos antirretrovirales de “rescate”?

Existen pocos estudios clínicos prospectivos que evalúen la eficacia de los tratamientos antirretrovirales de rescate.

En general, estos estudios suelen incluir pocos pacientes, el análisis de la eficacia se realiza tras un corto período de tiempo (24-48 semanas), el número de pacientes retirados o con cambios en el tratamiento son numerosos y muchos de los estudios no son aleatorizados. Esta situación empeora cuando se trata de estudios realizados en pacientes con fracaso virológico múltiple y con experiencia a múltiples fármacos antirretrovirales.

El diseño de estudios clínicos prospectivos en pacientes con fracaso virológico múltiple presenta varias dificultades. En primer lugar, se trata de una población heterogénea ya que no existe una definición aceptada de *heavily-treatment experienced patient*. Por otra parte, existen numerosas causas por las que un TARGA inicial puede fracasar: adherencia insuficiente, CVP-VIH-1 basal elevada, existencia de una población viral con mayor capacidad replicativa (*fitness* viral), desarrollo de toxicidad o interacciones a fármacos, metabolismo hepático acelerado de los fármacos, error de dosis, etc.

TABLA 2. Estudios observacionales de tratamientos antirretrovirales de rescate (5 o menos fármacos) no "mega-HAART"

Estudio	Pacientes (n.º)	Tratamientos previos	CVP-VIH inicial (Log <sub>10</sub> copias/ml)	CD4 inicial (cél./µl)	Tratamiento de rescate	CVP-VIH < 500-1.000 copias/ml 16-24 semanas	Efectos adversos
Mocroft et al <sup>4</sup>	984	TARGA-IP: SQV: 45% IDV: 35,5% RTV: 19,5%	4,45	171	2 IP (45%): RTV/SQV NFV/SQV IDV/SQV 1 IP (55%): NFV o IDV o	42,6%	ND
Mocroft et al <sup>5</sup>	167	Media previos: 4 ITIAN 1 ITINN 3 IP	4,89	131	2 ITIAN/IP ITINN	32%* Disminución > 1 log: 43%	ND
Seminari et al <sup>15</sup>	47	TARGA-IP ITINN y NFV <i>naive</i>	4,8	204	NFV/EFV/d4T	46,1% ↓ CVP -1,7 log	7 pacientes retirados por efectos adversos
Tebas et al <sup>25</sup>	26	TARGA con NFV	> 5.000 copias	200	3TC/d4T/RTV/SQV	65%	2 pacientes retirados por efectos adversos
Masur et al <sup>19</sup>	101	TARGA-IP > 20 semanas, 40% ITINN exp.	5,06	156	ABC/APV/EFV	25%	22 pacientes retirados por efectos adversos
Arrizabalaga et al <sup>26</sup>	51	Dos pautas TARV previas, ITINN <i>naive</i>	4,9	314	ddI/HU/EFV/NFV ddI/HU/RTV/SQV ddI/HU/NFV/SQV	50% ↓ CVP -1,63 log	4 retirados por efectos adversos
Casado et al <sup>22</sup> (NELSANE)	62	TARGA-PI <i>Naive</i> a NVP y NFV	4,78	179	d4T/NVP/NFV/SQV	19%** Disminución > 0,5 log: 47%	ND
Paredes et al <sup>16</sup>	58	TARGA con IP			SQV 800 × 12 RTV 400 × 12	53%	ND

\*CVP < 1.000 copias/ml. \*\*CVP < 50 copias/ml.

ABC: abacavir; APV: amprenavir; CVP: carga viral plasmática; ddI: didanosina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; HU: hidroxiurea; IDV: indinavir; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; ND: no determinado; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TARV: tratamiento antirretroviral; 3TC: lamivudina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; .

Algunos de estos factores podrían persistir o incluso empeorar en los tratamientos de rescate ya que implican generalmente mayor número de fármacos, más posibilidades de interacciones y toxicidades farmacológicas, etc. Otra dificultad para la realización de estudios en estos pacientes son las discrepancias que surgen cuando se definen cuáles deben ser los objetivos terapéuticos o *end points* del TARGA en el paciente con fracaso virológico múltiple<sup>9,10</sup>. En conferencias de consenso recientes<sup>10</sup> se ha admitido que una disminución de 0,5 µLog de la CVP-VIH-1 a las 16 semanas de tratamiento podría ser aceptable como *end point* primario en tratamientos de rescate. La evaluación de la eficacia de los tratamientos de rescate debería complementarse con *end point* clínicos: el desarrollo de infecciones oportunistas definitorias de sida o la muerte, e incluir siempre el análisis de la seguridad del tratamiento propuesto.

### ¿Cuándo debe cambiarse el tratamiento antirretroviral en un paciente con fracaso virológico múltiple?

En general, en pacientes con fracaso virológico es recomendable cambiar el tratamiento lo antes posible,

tras realizar una segunda determinación y asegurarse de que el paciente cumple correctamente el tratamiento<sup>11-13</sup>. En situaciones de fracaso virológico múltiple un cambio terapéutico precoz no siempre es la opción más razonable, además se necesita una amplia experiencia en el manejo del tratamiento antirretroviral (TARV)<sup>12</sup>. Antes de cambiar el tratamiento deberán valorarse los riesgos y beneficios de las distintas opciones terapéuticas y las posibilidades reales de obtener un control virológico óptimo frente a los riesgos de los efectos secundarios de las pautas con numerosos fármacos. Habrá que tener en cuenta la actitud y preferencias del paciente, así como dificultades en la adherencia de la opción terapéutica elegida. En estos pacientes, si presentan CVP-VIH-1 moderadas, inferiores a 5.000 copias de ARN viral, sobre todo si se mantienen estables y con recuento de linfocitos CD4+ aceptables (> 200 células/µl), no sería necesario cambiar el TARV<sup>11</sup>. En estas situaciones no parece existir progresión clínica a corto plazo, y puede esperarse a tener acceso a nuevos fármacos antirretrovirales, o quizás a otras estrategias de intensificación que actualmente están en estudio<sup>9,11</sup>.

Por otra parte, antes de cambiar el TARV deberíamos intentar averiguar la causa de los fracasos repetidos a los

TABLA 3. Estudios observacionales de tratamientos antirretrovirales de rescate, con utilización de 5 o más fármacos ("mega-HAART")

Estudio	Pacientes (n°)	Tratamientos previos	CVP inicial (Log <sub>10</sub> copias/ml)	CD4 inicial (cél./μl)	Tratamiento de rescate	CVP-VIH < 200-500 copias/ml 16-24 semanas	Efectos adversos
Miller et al <sup>69,70</sup>	39	TARGA-IP Resistencia fenotípica STI de 60 días	4,98 (post-STI)	ND	ND	55,5% (73% de ellos presentaron rebrote)	ND
Youle et al <sup>71</sup>	91	TARGA-IP ITINN <i>naive</i> STI la mayoría de pacientes	5,48	112	RTV/IDV/EFV/ddI/HU/ Foscarnet inducción 18 semanas	80% (23% presentaron rebrote virológico)	ND
Montaner et al <sup>72</sup>	106	2 TARV previos (media tratamiento 43 meses) 62% ITINN <i>naive</i>	4,79	180	Media de 5 fármacos: 2 IP/3 ITIAN 2 IP/2 ITIAN/1 ITINN (42% pacientes)	40% (48 semanas) Disminución CVP -1,04 log	28% modificado por efectos adversos 6 retirados por efectos adversos 7 muertes y 3 perdidos
Montaner et al <sup>72</sup>	75	2 TARV previos (media tratamiento 39 meses)	4,81	200	Media de 7 fármacos	44%: 30 semanas	ND
Montaner et al <sup>72</sup>	69	2 TARV previos (media tratamiento 42 meses)	4,79	190	Media de 9 fármacos	34%: 30 semanas	ND
Katlama et al <sup>35</sup> GIGAARTA NRS 097	52	TARGA previos incluyendo: 2 ITIAN/1 ITINN/2 IP (media tratamiento 72 meses)	5,41	27	3-4 ITIAN/1 ITINN/HU/ RTV 400/12 h/APV 600/12 h/otro IP Aleatorizado a recibir STI 8 semanas: grupo B No STI: grupo A	(disminución de > 1 log a las 12 semanas) 67% (56% IT [p = f]) -1,9 log 21% (18% IT [p = f]) -0,32 log	25 modificación por efectos adversos 2 retirados
Ruiz et al <sup>73</sup>	46	2 TARGA previos Mutaciones de resistencia a las tres familias TARV	B: 4,3 A: 4,3	A: 396 B: 322	LPV/SQV/3TC/ ABC/ddI Aleatorizado a STI (grupo A) no STI (grupo B)	(CVP-VIH < 80 copias/ml) A: 47% B: 36%	ND

ABC: abacavir; APV: amprenavir; CPV: carga viral plasmática; ddI: didanosina; EFV: efavirenz; HU: hidroxiurea; IDV: indinavir; IP: inhibidores de la proteasa; IT [p = f]: análisis de intención de tratamiento; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; LPV: lopinavir; ND: no determinado; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; STI: interrupción estructurada del tratamiento; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TARV: tratamiento antirretroviral; 3TC: lamivudina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

régimen del TARGA<sup>14,15</sup>. Sobre todo deberán valorarse las causas relacionadas con toxicidades a fármacos antirretrovirales y con la adherencia al tratamiento. Si los factores determinantes de fracaso son dependientes del paciente: consumo de tóxicos, problemas psicosociales o laborales, dificultades para las tomas de las dosis, etc., deben establecerse las medidas oportunas para solucionarlos, previo al inicio del TARV de rescate.

## ¿Qué variables debemos tener en cuenta en el momento de decidir un tratamiento en un paciente en multifracaso?

1. CVP-VIH-1 previa al inicio del TARV.

2. Recuento de linfocitos CD4+ previo al inicio del TARV de rescate y CD4+ nadir desde el inicio de la infección.

3. TARV previos.

4. Efectos adversos previos a fármacos antirretrovirales.

5. Niveles de fármacos y cociente inhibitorio (IQ) de los mismos si puede disponerse de ellos.

6. Estudio de resistencias a los fármacos antirretrovirales.

7. Valoración de la adherencia del paciente y disposición del paciente a nuevos tratamientos de rescate.

## Carga viral inicial

Los pacientes con una mayor replicación viral y por lo tanto con una mayor carga viral plasmática al iniciar el

primer TARV tienen menos probabilidades de alcanzar una carga viral indetectable<sup>1,3</sup>. Prácticamente todos los estudios en pacientes con fracaso virológico múltiple señalan que la CVP en el momento de iniciar un tratamiento de rescate es un factor determinante de la respuesta virológica<sup>4,7</sup>. Por ello, las *guidelines* actuales de TARV recomiendan cambiar el tratamiento de forma precoz en pacientes con fracaso virológico<sup>11-13</sup>. El estudio de Paredes en pacientes con fracaso terapéutico tras tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) demuestra que aquellos pacientes que inician TARV de rescate con CVP superior a 30.000 copias/ml tienen menos posibilidades de alcanzar una CVP-VIH-1 indetectable que aquellos que inician el tratamiento con CVP inferior a 5.000 copias/ml (*odds-ratio* [OR], 0,2; 0,07-0,61)<sup>16</sup>. Estos resultados sugieren que en pacientes con CVP-VIH-1 elevada que inician un tratamiento de rescate, deben diseñarse combinaciones de fármacos de potencia elevada y alta barrera genética. Los pacientes que han conseguido supresión viral en un primer tratamiento con IP parecen tener más posibilidades de responder a un tratamiento de rescate<sup>4</sup>.

## Linfocitos CD4+

El recuento de linfocitos CD4+ al inicio del tratamiento puede ser un marcador de respuesta al tratamiento. El estudio ACTG 320<sup>17</sup>, que comparaba zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + indinavir (IDV) frente a AZT + 3TC en pacientes con inmunodeficiencia avanzada, observó que el 58% de los pacientes con linfocitos CD4+ entre 51 y 200 alcanzaron una CVP-VIH-1 inferior a 500 copias/ml a las 24 semanas, frente al 39% de los pacientes con CD4+ inferiores a 50 linfocitos. En un segundo estudio (ACTG 368), los pacientes que recibieron AZT + 3TC se aleatorizaron a recibir IDV + efavirenz (EFV) con o sin abacavir (ABC) demostrándose una mejor respuesta virológica con los tres fármacos, sobre todo si los pacientes presentaban un recuento de linfocitos CD4+ superior a 50 cél./µl<sup>18</sup>. Otros estudios que utilizan tratamientos de rescate con "mega-HAART" también demuestran que los linfocitos CD4+ al inicio del tratamiento de rescate son un factor predictivo de la respuesta virológica<sup>4,8</sup>.

## Tratamientos antirretrovirales previos

Antes de iniciar un tratamiento de rescate es importante conocer todas las combinaciones de antirretrovirales seguidas hasta el momento y los posibles efectos secundarios.

En la mayoría de estudios de rescate resumidos en las tablas 1 a 3 se observa una mejor respuesta virológica si se añaden al menos 1 o 2 nuevas clases de fármacos antirretrovirales<sup>4,6,7,19</sup>. Las directrices del DHHS y de GESIDA aconsejan en cambios de tratamiento por multifracaso cambiar de forma simultánea, como mínimo 2 fármacos nuevos sin resistencias cruzadas con los fármacos utilizados previamente<sup>11,12</sup>. En los pacientes con fracaso virológico múltiple las opciones terapéuticas pueden ser muy limitadas y deben basarse en los estudios de resistencia y la historia farmacológica previa. Deben utilizarse fármacos a los que no se demuestre resistencia

genotípica o fenotípica, aunque debe recordarse que en estos casos los tests de resistencia fenotípica o genotípica pueden no detectar subpoblaciones virales con mutaciones primarias archivadas en su genoma<sup>20</sup>. En muchos casos nos veremos obligados a reinstaurar fármacos que el paciente ya ha utilizado con anterioridad.

A continuación se describen algunas opciones terapéuticas que pueden resultar eficaces cuando fracasa el primer TARGA. Aunque los resultados no pueden extrapolarse a los pacientes con fracaso virológico múltiple, pueden resultar útiles a la hora de diseñar tratamientos de rescate.

En pacientes con fracaso a tratamientos previos con IP presentar menos de 3 mutaciones en el gen de la proteasa y ser *naive* a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) son buenos predictores de respuesta virológica<sup>21-24</sup>.

### TARGA con nelfinavir

Los pacientes con fracaso virológico tras tratamiento con nelfinavir (NFV) presentan inicialmente la mutación D30N, debido a que este codón no está involucrado en la unión a otros IP, esta mutación es relativamente específica para el NFV. Si la carga viral no es elevada en el momento del rescate (< 30.000 copias/ml), las posibilidades de respuesta virológica son óptimas con la utilización de 2 nuevos ITIAN + ritonavir (RTV) + saquinavir (SQV)<sup>25</sup> o 1 ITIAN + 1 ITINN + RTV/SQV<sup>26</sup> o quizás utilizando sólo como IP, IDV o RTV<sup>27</sup>.

### TARGA con indinavir o ritonavir

En estos pacientes las mutaciones primarias más frecuentemente asociadas a fracaso virológico son: V82A/F/S/T, M46I/L, pudiendo presentar posteriormente mutaciones en los codones 84 y 90<sup>28</sup> que confieren resistencia cruzada a SQV y amprenavir (APV). En pacientes que han recibido como primer IP el IDV, RTV o SQV la respuesta al NFV parece estar condicionada con el número de mutaciones cruzadas a NFV<sup>29</sup>, sobre todo por la presencia de la mutación L90M<sup>29,30</sup>. En estos casos los mejores resultados a largo plazo se han obtenido al añadir un ITINN a los tratamientos de rescate y utilizando la combinación lopinavir (LPV)/ RTV<sup>31,32</sup>. Los resultados con otros IP en combinación RTV + SQV, NFV + SQV<sup>31</sup>, APV + NFV, SAQ + IDV<sup>8</sup> no son alentadores.

### TARGA con amprenavir

El APV *in vivo* selecciona inicialmente la mutación I50V que es bastante específica a este fármaco, aunque posteriormente se seleccionarán mutaciones en los codones 10, 20, 46, 54 y 84 que conferirán resistencias cruzadas a otros IP. El ensayo ACTG 373 demostró que en fracasos terapéuticos precoces con APV pueden conseguirse buenos resultados con una terapia de rescate que combine ITINN (nevirapina [NVP]), IDV 1.000/8 h y 2 ITIAN, aunque un importante número de pacientes sufrió reacciones adversas graves, y tuvieron que suspender alguno de los fármacos (v. tabla 1).

### TARGA con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

En la actualidad uno de los regímenes más utilizados en pacientes *naive* o en pautas de simplificación es la combinación de 2 ITIAN y un ITINN. En pacientes con fracaso farmacológico, las directrices de la DHHS y de GESIDA /Plan Nacional sobre el Sida aconsejan evitar el cambio por otro ITINN. Los pacientes que presentan fracaso terapéutico precoz en regímenes que contienen NVP presentan frecuentemente la mutación Y181C de la transcriptasa inversa, pudiendo responder inicialmente a tratamientos de rescate que contengan EFV, aunque la respuesta suele ser temporal. Shulman et al<sup>33</sup> observaron que ninguno de los pacientes previamente tratados con ITINN o con alguna mutación primaria relacionada con resistencia a estos fármacos presentaba CVP indetectables a las 12 semanas de tratamiento de rescate con pautas conteniendo EFV/ADV.

### Fracaso virológico en pacientes con múltiples tratamientos previos

El tratamiento de rescate en estos pacientes debe basarse en estudios de resistencias y, en general, deben utilizarse pautas que incluyan un gran número de fármacos y de las distintas clases disponibles, para mantener respuestas prolongadas en el tiempo<sup>31,34</sup>. Por esta razón y previamente a estar disponibles los estudios de resistencias a los fármacos antirretrovirales, se realizaron estudios con pautas denominadas "mega-HAART" que utilizaban seis o más fármacos antirretrovirales (v. tabla 3). Con estas pautas se consiguen respuestas virológicas en el 34-80% de los pacientes, pudiendo observarse en la tabla 3 que parecen obtenerse mejores resultados en los estudios que han realizado previamente interrupciones del tratamiento<sup>8</sup>. Estas interrupciones producen la emergencia de una población viral susceptible a los tratamientos previos, al menos en plasma. El cambio a fenotipo *wild type* puede variar según la duración de la suspensión del TARV y puede ser incompleta y transitoria. Los estudios observacionales, retrospectivos y no aleatorizados, sugieren que dicha estrategia podría mejorar la magnitud y duración de la respuesta virológica, en pacientes en los que han fallado diferentes regímenes antirretrovirales. En un estudio aleatorizado, Katlama et al<sup>35</sup> observaron que el 67% de los pacientes en los que se había interrumpido el tratamiento durante 8 semanas se obtenía respuesta virológica, frente al 21% de los pacientes en los que no se realizó, aunque sólo se dispone de los resultados a las 12 semanas de seguimiento.

Se han identificado tres factores asociados a respuesta virológica en estos pacientes: CVP-VIH-1 baja en el momento del cambio de tratamiento, un número mayor de fármacos en el tratamiento de rescate al cual la población viral permanece susceptible y el cambio de fenotipo en la población viral, de virus resistente a virus sensible o *wild type*<sup>36</sup>. En un estudio retrospectivo, Miller et al<sup>36</sup> valoraron los factores relacionados con el cambio de fenotipo viral durante la interrupción del TARV y observaron que se asociaba a un recuento elevado de CD4+ y a un tiempo prolongado con TARV. Además, la respuesta virológica era de corta duración y los linfocitos CD4+ regresaban en un 90% de los casos a su valor basal.

En otro estudio observacional, Deeks et al<sup>37</sup>, observaron que durante la interrupción del tratamiento, la mayoría de los pacientes cambiaban el fenotipo viral resistente a *wild type*, con disminución importante del recuento de CD4+ y aumento de la CVP, al mejorar la *fitness* viral. En algunos pacientes, se detectó virus resistente en las células mononucleares circulantes.

Estos datos, sugieren la necesidad de evaluar de forma controlada, a ser posible en el seno de ensayos clínicos, la estrategia de la interrupción del tratamiento comparada con el uso inmediato del tratamiento de rescate; no queda claro si el evidente riesgo a corto plazo de la disminución del número de CD4+ (con mayor probabilidad de infecciones oportunistas) queda contrarrestado por el beneficio a largo plazo.

### Niveles de los fármacos a administrar y cociente inhibitorio

En los tratamientos de rescate deben utilizarse fármacos o combinaciones de fármacos con elevada potencia y con regímenes que aseguren niveles plasmáticos de los fármacos elevados. Diversos estudios demuestran la relación directa entre respuesta virológica y niveles de IP o EFV<sup>38-43</sup>.

En pacientes en situación de fracaso virológico múltiple, las dosis habituales de los fármacos antirretrovirales pueden ser subóptimas, ya que la IC<sub>50</sub> se eleva respecto a la cepa *wild type*. Además, en muchas ocasiones los tratamientos antirretrovirales de rescate incluyen múltiples fármacos cuyas interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas no son suficientemente conocidas y en muchas ocasiones la aparición de un efecto adverso o el fracaso virológico de un régimen terapéutico es el resultado de una interacción entre fármacos desconocida.

Estudios recientes demuestran la posibilidad de obtener respuestas virológicas en pacientes con mutaciones primarias a IP al aumentar los niveles de IDV administrándolo conjuntamente con RTV<sup>44,45</sup>, aunque los efectos secundarios pueden aumentar.

En tratamientos de rescate comunicaciones recientes demuestran la relación entre el IQ a LPV o SQV y la respuesta virológica<sup>46,47</sup>.

### Estudio de resistencia a antirretrovirales

Los documentos y guías clínicas nacionales e internacionales recomiendan la utilización de las pruebas de resistencia a antirretrovirales en pacientes con fracaso virológico, especialmente en el segundo y tercer fracaso<sup>48,49</sup>. Estas recomendaciones se basan en diversos estudios retrospectivos y prospectivos que han demostrado en tratamientos de rescate que la respuesta virológica es proporcional al número de fármacos activos utilizados y que el número de fármacos activos administrados es claramente mayor cuando utilizamos estudios de resistencia que cuando no los usamos. Deeks y Pérez Elías<sup>24</sup> demostraron en dos estudios retrospectivos que en pacientes previamente tratados con IP existía una mayor supresión de la replicación viral en los pacientes que

TABLA 4. Estudios prospectivos sobre la utilidad de los estudios de resistencias en pacientes con multifracaso

Estudio	Pacientes (n.º)	Tratamientos previos	CVP inicial (Log <sub>10</sub> copias/ml)	CD4 inicial (cél./µl)	Diseño	CVP-VIH < 400 copias/ml 24 semanas	Efectos adversos y pacientes perdidos
Durant et al <sup>13</sup> (VIRADAPT)	108	Media de ITIAN previos: 3,9 (39 meses) Media de IP previos: 1,9 (11,6 meses)	4,75	210	Rama genotipo Rama tratamiento estándar	32% (-1,15 log) 14% (-0,67 log)	10 modificados por efectos adversos 4 muertes 6 IO intercurrentes
Baxter et al <sup>74</sup> (GART)					Rama genotipo + OE Rama tratamiento estándar	29% 17%	ND
Meynard et al <sup>75</sup> (NARVAL)	541	TARGA-IP Media de fármacos TARV: 7	4,3	280	Rama genotipo + OE Rama fenotipo + OE Rama tratamiento estándar	36% 27% 26%	ND
Tural et al <sup>76</sup> (HAVANA)	326	Media de fármacos TARV: 4	4,1	387	Rama genotipo ± OE Rama tratamiento estándar ± OE	48,5 36,2	12,8% retirados por efectos adversos 10,5% perdidos

CVP: carga viral plasmática; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ND: no determinado; OE: opinión de expertos; IO: infección oportunista; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TARV: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

recibieron 2 o 3 fármacos a los que el virus era fenotípicamente sensible.

Existen al menos 4 estudios prospectivos que comparan la respuesta virológica obtenida en pacientes con multifracaso con la utilización de pruebas de resistencia. En alguno de los estudios también se evaluó la ayuda de la opinión a experto frente al estándar de decisión (tabla 4). Estos estudios demuestran una mejor respuesta virológica en aquellos pacientes en los que se dispuso de estudio de resistencias. En el estudio VIRADAPT<sup>13</sup>, los pacientes que pertenecían al grupo que utilizó el tests de resistencias presentaban a las 24 semanas una mayor respuesta virológica que el grupo sin tests de resistencias (control), esta respuesta se igualó a las 48 semanas al permitir que el grupo control dispusiera de tests de resistencias. También el estudio VIRADAPT realizó un análisis económico, demostrando reducción en los costes por paciente al permitir la reducción en el número de fármacos utilizados.

A pesar de los estudios de resistencias y el asesoramiento de expertos, estos estudios demuestran que sólo el 27-48% de los pacientes conseguirán CVP-VIH-1 indetectables a los 6 meses, demostrando sus importantes limitaciones, fundamentalmente por la carencia de fármacos antirretrovirales eficaces en estos pacientes.

## Nuevos fármacos antirretrovirales en la estrategia terapéutica de pacientes con infección VIH en multifracaso

La resistencia cruzada entre los fármacos, sobre todo entre los IP y los ITINN, explica la falta de eficacia de los tratamientos de rescate en pacientes con experiencia a las tres clases de fármacos antirretrovirales. Son necesarios nuevos fármacos antirretrovirales que sean

activos frente a virus resistentes y dirigidos frente a nuevas dianas terapéuticas o con diferentes mecanismos de acción.

Vamos ahora a referirnos a los nuevos fármacos antirretrovirales que quizá tengan un papel importante en futuros tratamientos de rescate.

### Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Entre los nuevos ITIAN destacan el DAPD (análogo de guanósina) que es activo *in vitro* frente al VIH-1 y al virus de la hepatitis B (VHB). La desaminación por la adenosina desaminasa lo convierte en guanina dioxolano (DXG) que presenta una mayor actividad.

DAPD y DXG tienen unos elevados índices terapéuticos e *in vitro* tienen actividad frente al virus resistente a AZT, 3TC o ambos, así como frente a virus multirresistentes a ITINN, incluyendo los que presentan la inserción en el codón 69<sup>50,51</sup>.

En un estudio piloto realizado por Deeks et al<sup>52</sup>, 20 pacientes en multifracaso tras recibir una media de siete antirretrovirales y en TARGA durante un promedio de 4 años recibieron diferentes dosis de DAPD (200, 300 o 500 mg) por vía oral y en monoterapia. Tras 15 días de tratamiento, logró una disminución de la CVP de 0,5-1,1 log copias/ml. Cuando en 6 pacientes politratados, se añadió DAPD en una dosis de 500 mg/12 h, estos autores observaron un descenso de 1,9 log en la CVP<sup>53</sup>.

### Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos

El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un análogo nucleótido de la adenosina con una semivida de 17 h, que permite una sola dosis diaria. La mutación M184V, asociada a resistencia al 3TC, parece aumentar la sensibilidad al fármaco; además, el virus multirresistente a los ITIAN por la mutación Q151M, permanece susceptible al TDF. Deeks et al en 1998, demostraron una

disminución menor a 1 log copias/ml en la CVP de los pacientes (más de un 50% de los mismos, habían recibido diferentes TARV) que tomaron TDF 300 mg, 1 vez al día, en monoterapia durante 28 días<sup>54</sup>. En otro estudio en fase II, efectuado en pacientes politratados a los que se añadió TDF a un régimen no supresivo, se detectaron reducciones en los niveles de CVP-VIH-1 dependiente de la dosis<sup>55</sup>. Una dosis de 300 mg una vez al día, a las 24 semanas, conseguía una reducción media de 0,6 log copias/ml en la CVP, que se mantenía a las 48 semanas. Sin embargo, el aumento en el número de CD4+ fue discreto, entre 11 y 58 células/μl a las 48 semanas<sup>56</sup>. Casi todos los pacientes presentaban al menos una mutación frente a ITIAN, aunque muy pocos tenían la mutación K65R que parece conferir resistencia al tenofovir (TNF) y sólo 4 de 189 sujetos, desarrollaron esta mutación durante el seguimiento.

### Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

La capravirina (AG-1549) fue diseñada para mantener actividad contra el virus resistente a los ITINN, siendo activo *in vivo*, contra algunas de las variantes del VIH resistentes a EFV o NVP<sup>57</sup>. El virus con la mutación K103N presenta un mínimo cambio en la IC<sub>50</sub> para la capravirina, pero el virus con la mutación Y181C es 13 veces menos susceptible y la presencia de mutaciones adicionales a los ITINN se puede asociar a mayores niveles de resistencia. Se ha detectado toxicidad por capravirina en animales y ello ha originado la suspensión de los estudios en marcha con este fármaco.

TMC120 y TMC125 son dos nuevos y potentes ITINN que fueron primeramente seleccionados basándose en su excelente perfil antiviral, frente a cepas de VIH con resistencia fenotípica y mutaciones relevantes a ITINN. El TCM120 posee una IC<sub>50</sub> de menos de 10 nM contra variantes de VIH-1 con las mutaciones K103N, V106A, Y181C o G190A/S<sup>58</sup>. En la actualidad se están desarrollando estudios en pacientes politratados con este fármaco.

### Inhibidores de la proteasa

En la actualidad se dispone de 6 IP y la tendencia actual es administrarlos con RTV para aumentar su potencia y simplificar la dosificación. Los elevados niveles plasmáticos conseguidos por la potenciación de los IP con RTV, en algunos casos pueden superar bajos niveles de resistencia viral, aumentando y prolongando las posibilidades de utilizar los agentes IP habituales, en pacientes con fracaso virológico precoz. Pero el elevado nivel de resistencia cruzada entre los IP, incluyendo las formas potenciadas con RTV, se está convirtiendo en un problema reciente. El desarrollo de nuevos IP, con actividad frente a virus resistente a IP y que presenten un mejor perfil de tolerancia, se ha convertido en una prioridad.

El LPV es un nuevo IP que fue específicamente desarrollado, por su perfil de resistencia, para actuar contra aislados virales con mutaciones en la posición V82 de la enzima de la proteasa, que confieren resistencia a RTV, IDV y posiblemente SQV. El estudio M97-765<sup>32</sup>, evaluó este fármaco en pacientes *naive* a ITINN en los que había fallado el TARV basado en IP; 70 pacientes fueron

tratados con LPV en monoterapia durante 2 semanas, posteriormente se añadieron NVP y al menos un ITIAN. Al menos dos tercios de los pacientes presentaban una sensibilidad disminuida a un IP y una tercera parte a 3 IP. Tras 72 semanas de tratamiento, el 88% de los pacientes presentaban menos de 400 copias/ml de carga viral y el 73%, menos de 50 copias/ml (v. tabla 1). Parte de estos resultados tan alentadores podría atribuirse a las propiedades farmacocinéticas del LPV combinado con RTV.

Otro estudio realizado en 57 pacientes *naive* para ITINN y tratados con una media de tres IP en el pasado (el 68% eran 4 veces menos susceptibles a tres o más IP) comparó la pauta de LPV/RTV 400/100 mg frente a 533/133 mg combinándolo con EFV y 2 ITIAN. Tras 24 semanas de tratamiento, el 96% de los que recibieron la dosis más alta de LPV presentaban una CVP-VIH-1 de menos de 400 copias/ml. A pesar de que todos los pacientes eran *naive* para los ITINN y que probablemente se beneficiaron con la adición de EFV, la mayoría de pacientes tenían resistencia basal a 3 o más ITIAN; así, sin el beneficio del LPV, EFV solamente hubiera ofrecido la ventaja a corto plazo de la monoterapia<sup>59</sup>.

Las respuestas al tratamiento en pacientes con múltiple exposición a IP, parece asociarse con el perfil fenotípico basal. Kempf et al<sup>60</sup> observaron que las variantes virales con una disminución de la susceptibilidad al LPV de 10 veces, podían ser suprimidas a valores menores de 400 copias/ml, *in vivo*, tras 24 semanas de tratamiento<sup>60</sup>.

Respecto a nuevos IP todavía no comercializados, una comunicación reciente demuestra que el atazanavir administrado con SQV cada 24 h + 2 ITIAN en pacientes en fracaso previo presenta resultados virológicos similares a los tratados con RTV/SQV + 2 ITIAN con menores alteraciones en el perfil lipídico<sup>61</sup>.

En relación al TPV un estudio en fase II realizado en pacientes con fracaso a dos pautas con IP (> 5.000 copias/ml) y elevados niveles de resistencia fenotípica a los IP, aunque *naive* a ITINN, demuestra que la resistencia inicial cruzada al tipranavir es infrecuente. A dosis de TPV 500 mg/ 100 mg de RTV/12 h a las 48 semanas el descenso en la carga viral fue importante, no existiendo diferencias en los pacientes con múltiples mutaciones en el gen de la proteasa (-2,39 logs en los pacientes con menos de 5 mutaciones en el gen de la proteasa y de -2,24 logs si > 5 mutaciones)<sup>62</sup>.

### Inhibidores de la fusión

Los inhibidores de la fusión (IF) son una nueva clase de agentes antirretrovirales potencialmente útiles en pacientes en situación de multifracaso.

El T-20 es un nuevo agente en fase avanzada de desarrollo clínico que inhibe la fusión entre el virus y la membrana celular. El T-20, es un péptido que corresponde a la secuencia HR-2 de la proteína de envoltura gp41; este fármaco se administra por vía parenteral y su principal efecto adverso consiste en el posible desarrollo de nódulos subcutáneos. En un estudio efectuado en pacientes politratados, se añadió T-20 al tratamiento preexistente, optimizando el régimen terapéutico con un test de resistencia fenotípica. El 37% de los pacientes logró una reducción superior a 1 log en la CVP-VIH-1 o inferior a



400 copias/ml. El 13% alcanzaron una carga viral de menos de 50 copias/ml<sup>63</sup>.

En otro estudio en pacientes tratados previamente con IP y *naive* a los ITINN, se evaluó la eficacia de un régimen con APV + RTV + ABC + EFV con o sin T-20. Los pacientes que recibieron T-20 tenían más probabilidades de alcanzar una CVP inferior a 400 copias/ml a las 24 semanas, sobre todo los que recibieron dosis de 100 mg 2 veces al día, aunque el número de pacientes retirados fue elevado<sup>64</sup> T-20 representa una nueva opción que debe tenerse en cuenta en tratamientos de rescate, pero nunca en monoterapia, ya que podría producir la aparición de resistencia<sup>65</sup>.

El T-1249 es un segundo inhibidor de la fusión, más potente que el T-20 *in vitro*, con actividad frente a variantes del VIH resistentes a T-20. En un estudio a corto plazo, efectuado en 72 pacientes politratados, se detectó una buena respuesta dosis dependiente al T-1249 administrado por vía subcutánea. Con una dosis de 25 mg 2 veces al día, se conseguía una reducción promedio de 1,32 log copias/ml en la carga viral, a los 14 días.

En conclusión, parece que existen nuevos fármacos prometedores para el tratamiento de los pacientes en situación de multifracaso, aunque probablemente será necesario su combinación con al menos dos nuevos fármacos, para conseguir la supresión de la viremia. En los pacientes con fracaso virológico múltiple e inmunodepresión grave que no puedan esperar al desarrollo de nuevos fármacos eficaces, deben ensayarse otras estrategias terapéuticas. En estos pacientes la administración crónica de un TARGA con IP, aun en ausencia de eficacia virológica, aumenta la supervivencia y disminuye la incidencia de eventos oportunistas. La determinación de niveles plasmáticos de IP o ITINN, la administración de fármacos que induzcan mutaciones que disminuyan la *fitness* viral, la rotación periódica de fármacos y la profilaxis de las infecciones oportunistas pueden ser opciones más realistas que la tóxica "mega-HAART".

## Bibliografía

- Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999;13:F35-F43.
- Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reaction. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.
- Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel 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.
- Mocroft A, Phillips AN, Miller V, Gatell J, Van Lunzen J, Parkin JM, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001;15:201-9.
- Mocroft A, Lundgren JD, Phillips AD. Response to salvage therapy in patients exposed to all three classes of antiretrovirals: the EuroSIDA study. *Antiviral Ther* 2000;5(Suppl 2) (Abstract 4).
- Mellors JW, Hammer S, Vaida F. A randomized placebo-controlled trial of saquinavir soft gel (SQV), indinavir (IDV) or nelfinavir (NFV) in combination with amprenavir (APV), abacavir (ABC), efavirenz (EFZ), and adefovir (ADV) in patients with protease inhibitor (PI) failure. *Antiviral Ther* 2000;5(Suppl 2) (Abstract 21).
- Montaner JG, Harrigan PR, Jahnke N, Raboud J, Castillo E, Hogg RS, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001;15:61-9.
- Gulick RM. When to switch and what to switch to: strategic use of antiretroviral therapy. *The AIDS Reader* 2000;10:156-61.
- Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002;16:201-7.
- Mascolini M. FDA antiviral Panel on January 11 endorses 16-Week viral endpoints for HIV salvage studies and FDA sends additional messages 1-12. 2001. Disponible en: <http://www.natap.org/9/1.htm>.
- Miro JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:329-52.
- Fauci A, Barlett JG, Goosby EP, Kates J. Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J Kaiser Family Foundation. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Updated February 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org/guidelines/adult>.
- Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard B, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in Adult. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2000;283:381-90.
- Durant J, Clevenbergh, Halfon P, Del giudice P, Parsin S, Simonet P, et al. Drug resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:2195-9.
- Seminari E, Maggiolo F, Villani P, Suter F, Pan A, Regazzi MB, et al. Efavirenz, nelfinavir, and stavudine rescue combination therapy in HIV-1 positive patients heavily pretreated with nucleoside analogues and protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:453-60.
- Paredes R, Puig T, Arno A, Negro E, Balague M, Bonjoch A, et al. High dose saquinavir plus ritonavir: long term efficacy in HIV positive protease inhibitor experienced patients and predictors of virologic response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;24:194-5.
- Hammer SM, Squires K, Hughes MD, Crimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
- Squires K, Hammer S, Degruittola V, Fischl M, Bettendorf D, Demeter L, et al, and the ACTG 368 Study Team. Randomized trial of abacavir (ABC) in combination with indinavir and efavirenz (EFZ) in HIV-infected patients with nucleoside analog experience. San Francisco, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 529).
- Masur H, Falloon J, Thomas D, Manion D, Rogers M. Durability of Abacavir/Amprenavir/Efavirenz combination salvage therapy-preliminary response (CNA2007). Lisbon, 7<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection, 1999 (Abstract 206).
- Lafeuillade A, Khiri H, Chadapaud S, Hittinger G, Halfon P. Persistence of HIV-1 resistance in lymph node mononuclear cell RNA despite effective HAART. *AIDS* 2001;15:1965-9.
- Brun S, Kempf SD, Bernstein B, Renz C, King M, Cernohous P, et al. The pharmacologic barrier to resistance: differential patterns of viral evolution in protease inhibitor naive and experienced patients during viral rebound on Kaletra (Lopinavir) therapy. Athens, 8<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV infection, 2001 (Abstract 19).
- Casado JL, Moreno S, Hertogs K, Dronda F, Antela A, Dehertogh P, et al. Plasma drug levels, genotypic resistance, and virological response to a nelfinavir plus saquinavir-containing regimen. *AIDS* 2002;16:47-52.
- Mellors JW, Vaida F, Bennett K, Hellmann N, De Gruttola V, Hammer S. Efavirenz hypersusceptibility improves virologic response to multidrug salvage regimens in ACTG 398. Seattle, 9<sup>th</sup> Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 69).
- Deeks SG, Hellman N, Grant RM, Parkin NT, Petropoulos CJ, Becker M, et al. Novel four drugs salvage treatment regimens after failure as a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-containing regimen: antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome. *J Infect Dis* 1999;179:1375-81.
- Tebas P, Patick AK, Kane EM, Klebert MK, Simpson JH, Erice A, et al. Virologic responses to a ritonavir-saquinavir containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999;13:F23-F8.
- Arrizabalaga J, Iribarren JA, Pinilla J, Rodriguez-Arondo FJ, Von Wichmann MA, Labarga P, et al. Prospective, multicenter study of ddI + hydroxyurea (HU) + Efavirenz (EFV) + Protease inhibitor (PI) salvage therapy. 1 year of follow-up. Correlation of viral outcome and genotypic mutations. Durban, XIII International AIDS, 2000 (Abstract WePeB4164).
- Kemper CA, Witt MD, Keiser PH, Dufi MP, Forthal DN. Sequencing of protease inhibitor therapy: insights from an analysis of HIV: phenotypic resistance in patients failing protease inhibitors. *AIDS* 2002;15:609-15.
- Condra JH, Schief W, Blahy O, Gabryelski LJ, Graham DJ, Quintero JC, et al. *In vivo* emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995;374:569-71.
- Dronda F, Casado JL, Moreno S, Ruiz L, Antela A, Perez-Elias MJ, et al. Cross-resistance to Nelfinavir can be predicted by previous antiretroviral exposure in the absence of D30N mutation. San Francisco, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000.

30. Arrizabalaga J, Iribarren JA, Rodriguez-Arrondo FJ, Von Wichmann MA. Salvage therapy with ddI + hydroxyurea + Efavirenz + Nelfinavir in patients who had previously failed indinavir/ritonavir regimens. 24 weeks follow up. San Francisco, 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999.
31. Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, Fletcher CV, Haubrich RH, 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. *J Infect Dis* 2000;182:1375-84.
32. Thompson MA, Murphy R, Gulick RM. Analysis of duration of virologic response in two phase II studies of ABT-378 ritonavir (ABT-378/r) at 72 weeks. Durban, XIII International AIDS, 2000.
33. Shulman N, Zolopa AR, Passaro DJ, Murlidharan U, Israeli DM, Brosgart CL, et al. Efavirenz and adefovir dipivoxil-based salvage therapy in highly treatment experienced patients, clinical, and genotypic predictors of virologic response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:221-6.
34. Baldanti F, Paolucci S, Maserati R, Maggiolo F, Pan A, Castelli F, et al. Higher short-term virologic efficacy of three-class versus two class highly active antiretroviral salvage therapy in HIV infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:380-4.
35. Katlama C, Dominguez S, Duvidier C, Delaugerre C, Peyvatin G, Legrand M, et al. GIGHAART (ANRS 097): A prospective randomized trial comparing the efficacy of a salvage regimen administered with or without treatment interruption in patients with severe biological failure. Athens, 8<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV infection, 2001.
36. Miller V, Sabin CA, Hertogs K, Bloor S, Martinez-Picado J, D'Aquila R, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000;14:2857-67.
37. Deeks SG, Wrin T, Hoh R, Traiano J, Liegle M, Hayden J, et al. Virologic and immunologic evaluation of structured treatment interruptions (STI) in patients experiencing long-term virologic failure. San Francisco, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000.
38. Marzolini C, Telenti A, Decosterd L, Seub G, Binlazz J, Budin P, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
39. Havlir D, Hellman N, Petropoulos C, Whitcomb JM, Collier AC, Hirsch MS, et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound inpatients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA* 2000;283:229-34.
40. Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher C. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999;19:708-12.
41. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). *JAMA* 2000;283(2): 205-11.
42. Durant J, Clevenbergh J, Garrafo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic guided therapy: pharmacological data from the VIRADAPT study. *AIDS* 2000;14:1333-9.
43. Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ, Kate RW, Wit FW, Mulder JW, et al. The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rateduring quadruple drug therapy. *AIDS* 1998;12:F111-F5.
44. Zolopa AR, Shulman N, Havlir D, et al. Ritonavir intensification of indinavir-containing antiretroviral regimens: the effect of increasing indinavir through concentration of protease resistance on virological response. *Antivir Ther* 2000;5(Suppl 3):75.
45. Casado JL, Moreno A, Moreno S, Blanco JL, Antela A, Dronda F, et al. Change in the interpretation of resistance in patients receiving a ritonavir plus indinavir-salvage regimen: the importance of plasma drug levels. Athens, 8<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV infection, 2001 (Abstract 22).
46. Castagna A, Danise A, Hasson H, Boeri E, Lazzarin A, Peeters M, et al. The normalized inhibitory Quotient (NIQ) of lopinavir is predictive of viral load response over 48 weeks in a cohort of highly experienced HIV-1 infected patients. Seattle, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 96).
47. Fletcher CV, Cheng H, Fiscus SA, Swanstrom R, Hellmann N, Haubrich RH. The inhibitory quotient (IQ) for saquinavir (SQV) predicts virologic response to salvage therapy. Seattle, 9<sup>th</sup> Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 96).
48. Antela A, Iribarren JA, Clotet B, Guerra L. Documentos de consenso y guías clínicas sobre resistencias a antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:47-53.
49. Gatell J, Blanco JL, Alcaí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;19:53-60.
50. Borroto-Esoda K, Mewsahw J, Wakefield D. The nucleoside reverse transcriptase inhibitor DAPD is active against resistant HIV-1 isolates from patients failing standard nucleoside therapy. *Antivir Ther* 1999;4(Suppl 1):3.
51. Larder BA, Bloor S, Kemp SD, Hertogs K, Desmet RL, Miller V, et al. A family insertion mutations between codons 67 and 70 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confer multinucleoside analog resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1961-7.
52. Deeks SG, Kessler H, Eron JJ. Short term monotherapy of DAPD in HIV-infected patients. Sitges, 4<sup>th</sup> International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, 2000.
53. Eron JJ, Kessler H, Thomson M. Clinical HIV supresion after short term monotherapy with ADPD. Toronto, 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000.
54. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS. The safety and efficacy of PMPA prodrug monotherapy. preliminary results of a phase I/II dose escalation study. Chicago, 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 1998.
55. Shooley R, Myers R, Ruane PJ. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of antiretroviral experienced patients. A double blind, placebo controlled study. Toronto, 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000.
56. Srinivas NR, Fridland A. Antiviral activities of 9-R-2-phosphonomethoxypropyladenine (PMPA) and bis(isopropylloxymethylcarbonyl) PMPA against various drug resistant human immunodeficiency virus strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1484-7.
57. Potts K, Fukiwar T, Sato A. Antiviral activity and resistance profile of AG1549, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. Chicago, 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 1999.
58. De Bethune M, Andries K, Ludovici D. TMC120 (R147681), a next generation NNRTI, has potent *in vitro* activity against NNRTI-resistant HIV variants. Chicago, 8<sup>th</sup> Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, 2002.
59. Clumeck N, Girard P, Telenti A. ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) and efavirenz: 16 week safety/efficacy evaluation in multiple PI experienced patients. Durban, XIII International AIDS, 2000.
60. Kempf SD, Brun S, Rode R. Identification of clinically relevant phenotypic and genotypic breakpoints for ABT-378/ritonavir in multiple PI-experienced, NNRTI-naive patients. Sitges, 4<sup>th</sup> International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, 2000.
61. Haas D, Zala C, Schrader S, Thiry A, Mc Govern R, Schittman S. Atazanavir plus saquinavir once daily favorably affects total cholesterol (TC). Fasting trygliceride (TG), and fasting LDL cholesterol (LDL) profiles in patients failing prior therapy (Trial A1424-009). Seattle, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 42).
62. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L, Hathaway B, Markowitz M, et al. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir (TPV/RTV) in multiple PI-failure patients (BI 1122.2). Seattle, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 562-T).
63. Wang Y, Tutton C, Borin M. The safety, tolerance, pharmacokinetics, and efficacy of PNU-1440690, a new non-peptidic HIV protease inhibitor, in a phase I/II study. Genève, XII International AIDS, 1998.
64. Lalezari J, DeJesus E, Norfeldt D, Richmond G, Delehanty J, Demasi R, et al. A week-48 assesment of high strenght T20 formulation in multi-class experienced patients. Seattle, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 418-W).
65. Sista P, Zhou J, Medinas R. Characterization of genotypic changes in gp41 ectodomain from patients reciving the fusion inhibitor T-20. *Antivir Ther* 1999;4(Suppl 1):37.
66. Albrecht M, Katzenstein D, Bosch R, Liou SH, Hammer S. ACTG364-Nelfinavir (NFV) and/or Efavirenz (EFV) in combination with new NRTIs in nucleoside experienced subjects: weeks 48 ultrasensitive HIV RNA results. 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 531).
67. Gulick RM, Smeaton L, D'Aquila RT, Eron JJ, Currier JS, Degruottola V. Indinavir (IDV); nevirapine (NVP), Stavudine (d4T) and Lamivudine (3TC) for amprenavir (APV) experienced subjects-ACTG 373. San Francisco, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 175).
68. Deeks SG, Brun S, Xu Y, Real K, Benson C, Kessler H. ABT-378/Ritonavir (ABT-378/r) supresses HIV RNA to < 400 copies/ml in 84% of PI-Experienced patients at 48 weeks. San Francisco, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000:176.
69. Miller V, Rottmann C, Hertogs K. Mega-HAART, resistance and drug holidays. Toronto, Second International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection, 1999.
70. Muller V, Sabin C, Hertogs K, Bloor S, Martinez Picado J, D'Aguila R, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions on HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000;14:2857-67.
71. Youle M, Phillips AD, Loveday C. Prolonged viral supresion after introduction of a Post HAART salvage regimen. *Antiviral Ther* 2000;5.
72. Montaner J, Harriga R, Rabound J. Multi-drug rescue therapy (MDRT) in three cohorts of HIV-positive individuals. *Antiviral Ther* 2000;5.
73. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Martinez-Picado J, Diaz M, Romeu J, et al. Virological and immunological benefit of a salvage therapy that includes Kaletra plus fortovase precedet or not by antiretroviral therapy interruption (TI) in advanced HIV-Infected patients (6 months follow-up). Seattle, 9<sup>th</sup> Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 421W).
74. Baxter J, Mayers D, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover AL, Winters MA, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing antiretroviral. *AIDS* 2000;14:F83-F93.
75. Meynard JL, Vray M, Morand Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin G, et al. Phenotypic and genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: A randomized trial. *AIDS* 2002;16:727-36.
76. Tural C, Ruiz L, Doltzer C, Schapiro JM, Viciana P, Gonzalez J, et al. Clinical utility of HIV genotyping and expert advise: The Havana trial. *AIDS* 2002;15:209-18.