

Interrupción del tratamiento con la terapia combinada lopinavir/ritonavir en pacientes VIH⁺

G. Sanfélix Gimeno, A. Rocher Milla¹, G. Roldán García, J. Sanfélix Genovés², I. Pereiro Berenguer³, S. Peiró Moreno

Escuela Valenciana de Estudios de la Salud. Valencia. ¹Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ²Centro de Salud de Nazaret. Unidad de Investigación de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Valencia. ³Centro de Salud de Trafalgar. Unidad de Investigación de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Valencia

Resumen

Objetivo: Describir, en el entorno del Sistema Nacional de Salud (SNS), la magnitud de la interrupción del tratamiento con terapias que incluyen la combinación lopinavir/ritonavir, identificar las causas de estas interrupciones y analizar los factores asociados a las mismas.

Método: Cohorte retrospectiva de 197 pacientes seropositivos que iniciaron tratamiento con lopinavir/ritonavir entre enero de 2000 y octubre de 2002 en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos, y fueron seguidos hasta diciembre de 2002. Se identificaron los casos de interrupción y sus causas y se analizaron, utilizando modelos de riesgos proporcionales, los factores asociados a la interrupción.

Resultados: La duración media de seguimiento fue de 263 días. El 38,6% de los pacientes interrumpió el tratamiento, siendo las causas más frecuentes la intolerancia (30,3%), el incumplimiento (21,1%) y el fracaso terapéutico (5,26%). La mediana de duración del tratamiento fue de 487 días (IC95%: 432-542) y el 50% de los casos que interrumpieron lo hicieron antes de 4 meses. No se hallaron asociaciones entre características de los pacientes o del tratamiento y el riesgo de interrupción.

Conclusiones: El porcentaje de interrupciones fue inferior al de otros estudios observacionales pero superior al de los ensayos clínicos. La importancia de las causas de interrupción fue similar. No se halló ningún factor asociado al riesgo de interrupción.

Palabras clave: VIH. Terapia antirretroviral. Inhibidores de la proteasa. Interrupción. Causas de interrupción.

Summary

Objective: To describe the extent of interruptions to treatment with therapies which include the combination of lopinavir-ritonavir within the SNS (Spanish National Health System), as well as identify the causes of these interruptions and analyse the factors associated with the same.

Method: Retrospective cohort of 197 seropositive patients, who began treatment with lopinavir-ritonavir between January 2000 and October 2002. The patients attended the outpatient pharmaceutical care unit and were followed-up until December 2002. Interruptions and their causes were identified and the factors associated with the interruption were analysed using proportional hazard models.

Results: The mean follow-up period was 263 days and 38.6% of patients interrupted therapy. The most common causes of interruption were intolerance (30.3%), non-compliance (21.1%) and therapy failure (5.26%). The mean treatment period was 487 days (95% CI: 432 to 542) and 50% of patients who interrupted treatment did so within the first 4 months. No associations were found between patient or treatment characteristics and the risk of interruption.

Conclusions: The percentage of interruptions was lower than those in other observational studies, but greater than those in clinical trials. The significance of the causes of interruption was similar and no factor associated with the risk of interruption was found.

Key words: HIV. Antiretroviral therapy. Protease inhibitors. Interruption. Causes of interruption.

Sanfélix Gimeno G, Rocher Milla A, Roldán García G, Sanfélix Genovés J, Pereiro Berenguer I, Peiró Moreno S. Interrupción del tratamiento con la terapia combinada lopinavir/ritonavir en pacientes VIH⁺. Farm Hosp 2007; 31: 206-211.

Recibido: 13-07-2006
Aceptado: 10-07-2007

Correspondencia: Gabriel Sanfélix Gimeno. Escuela Valenciana de Estudios de la Salud. C/ Juan de Garay, 21. 46017 Valencia. e-mail: sanfelix_gab@gva.es

INTRODUCCIÓN

En la última década la mortalidad asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido, en buena parte por la eficacia de los trata-

mientos combinados. La incorporación de los inhibidores de la proteasa (IP) al arsenal terapéutico disponible ha contribuido en gran manera a la eficacia de estos tratamientos¹⁻⁶. A pesar de la contrastada eficacia de los tratamientos combinados, la carga viral del VIH puede no ser disminuida hasta concentraciones indetectables por resistencia al fármaco, farmacocinéticas subóptimas, baja adherencia al tratamiento o intolerancia debida a efectos adversos. Por ello, para obtener buenos resultados en cuanto a reducción de la carga viral es imprescindible combinar potencia del tratamiento antirretroviral, simplicidad de administración y buena tolerancia.

Lopinavir, un potente IP, se ha formulado con ritonavir a dosis bajas (en proporción 1:4) para mejorar su perfil farmacocinético. La ventaja farmacocinética de la combinación permite reducir la aparición de resistencias y el riesgo de fracaso terapéutico^{7,8}. Además su administración típica (3 cápsulas cada 12 horas)⁹ supone una ventaja en relación a otros IP que requieren entre 5 y 8 formas farmacéuticas cada 12 horas¹⁰⁻¹² o 2-6 formas farmacéuticas cada 8 horas^{13,14}.

La interrupción del tratamiento antirretroviral es muy frecuente en la práctica clínica. En estudios observacionales recientes con terapias que incluyen inhibidores de la proteasa se refieren porcentajes de interrupción o modificación de la terapia antirretroviral del 20 al 60% durante el primer año de tratamiento¹⁵⁻²¹. Sin embargo, las tasas de interrupción del tratamiento no suelen ser consideradas como un resultado importante en los ensayos clínicos que, además, frecuentemente valoran las interrupciones como fracasos, favoreciendo la incorporación de combinaciones más agresivas y más tóxicas al arsenal terapéutico¹⁵. Se seleccionó la combinación lopinavir/ritonavir por ser la opción terapéutica antirretroviral más prescrita en el hospital en el momento de la realización del estudio, y la que suponía un mayor gasto entre los medicamentos dispensados en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos.

El objetivo de este trabajo es describir, en el entorno del Sistema Nacional de Salud (SNS), la magnitud de la interrupción del tratamiento con terapias que incluyen la combinación lopinavir/ritonavir, identificar las causas de estas interrupciones y analizar los factores asociados a las mismas.

MÉTODO

Se construyó una cohorte retrospectiva con todos los pacientes adultos VIH* que iniciaron tratamiento con lopinavir/ritonavir entre el 1 de enero de 2000 y el 1 de octubre de 2002 (n = 197) en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos de un hospital comarcal de la red pública dependiente del Gobierno Valenciano. Esta unidad, como es usual en el SNS, dispensa de forma gratuita y directamente en el hospital los tratamientos a los pacientes VIH*. Los pacientes quedan citados para retirar

las nuevas dosis en periodos entre 1 y 3 meses tras la dispensación previa y la unidad mantiene registros informatizados de las fechas y cantidades dispensadas. Los pacientes fueron seguidos hasta el 1 de diciembre de 2002.

Las variables de resultado primarias fueron el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento y el tiempo mediano hasta el abandono. Se definió la interrupción del tratamiento como el cese de la terapia con lopinavir/ritonavir, por sustitución por otro fármaco o por interrupción de este fármaco o de la terapia completa, tanto si fue por orden facultativa como por iniciativa propia del paciente, temporal o permanente, o cuando el paciente no se había presentado en la unidad de atención farmacéutica a recoger la medicación en los 45 días siguientes a la fecha en que debería haber finalizado la dispensación previa (se eligió este lapso de tiempo dado que en periodos inferiores cabía la posibilidad de que el paciente no hubiera acudido por estar utilizando medicación sobrante). En todos los casos se verificó la interrupción y sus causas tras la revisión de las historias clínicas. En el caso de no haber recogido medicación en los 45 días siguientes a la fecha en que debería haber finalizado la dispensación previa y volver se consideró interrupción por falta de adherencia. Los pacientes que no recogieron el tratamiento cuando correspondía y no acudieron a más visitas en el hospital se consideraron pérdidas de seguimiento.

Uno de los investigadores (GSG) revisó las historias clínicas y los registros específicos, y asignó las causas de la interrupción que fueron clasificadas en intolerancia (digestiva: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y dispepsia, y otras intolerancias); incumplimiento (por iniciativa del paciente no atribuida a reacción adversa del medicamento); fracaso terapéutico; y otras (interrupción estructurada, simplificación del tratamiento, embarazo, desplazamiento y problemas personales). Los conceptos de interrupción estructurada y fracaso terapéutico se definieron conforme a las *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents*²². Previamente al inicio del estudio se realizó una prueba piloto con 30 pacientes para identificar dificultades en la recogida de las variables y homogeneizar criterios.

Las variables fueron obtenidas de la historia clínica, el registro específico de la unidad de atención farmacéutica y el registro informatizado de analíticas. Esta información se incorporó a un formulario que incluía variables relacionadas con las características de los pacientes (edad, sexo, recuento de CD4, carga viral y tratamiento previo) y las variables relacionadas con la tolerabilidad y cumplimiento terapéutico de la combinación lopinavir/ritonavir (tiempo de tratamiento, interrupción, causa de la interrupción, número de formas farmacéuticas diarias, número de tomas diarias, antirretrovirales –además del lopinavir/ritonavir– incluidos en la terapia, y si esta era triple o politerapia). Este formulario fue trasladado a una base de datos para su análisis y, finalizado este proceso, dos investigadores (GSG y ARM) revisaron la

calidad de los datos en una muestra del 5% de los casos. El estudio contó con la aprobación del comité ético del hospital, y se cumplieron las regulaciones españolas sobre protección y confidencialidad de los datos personales sobre salud.

Respecto al análisis, en primer lugar se describieron las características de los pacientes, el porcentaje de interrupciones y sus causas, utilizando medias o porcentajes con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%). Seguidamente se realizó un análisis bivariable para valorar las asociaciones entre las características de los pacientes o del tratamiento y la interrupción, utilizando modelos de regresión logística independientes para cada variable. A continuación se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad acumulada de interrupción del tratamiento a lo largo del tiempo de seguimiento. Finalmente, se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox, independientes para cada variable estudiada y multivariable, para valorar las asociaciones entre las variables disponibles y el riesgo de interrupción del tratamiento a lo largo del tiempo. En los análisis independientes se utilizó el método *enter* y en el multivariable el método *backward stepwise*, con probabilidades de 0,05 y 0,10, de entrada y salida respectivamente, en todos los casos. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 197 pacientes que iniciaron terapia con la combinación lopinavir/ritonavir en el periodo de estudio. La duración media de seguimiento fue de 263 días. Las características de los pacientes se describen en la tabla I. Los pacientes incluidos tenían una edad media de 39 años (IC95%: 38,02-40,14; rango: 21-76), el 71% eran hombres y en el 74,6% su régimen terapéutico previo incluía inhibidores de la proteasa. El recuento de CD4 al inicio de la terapia con lopinavir/ritonavir era menor de 200 células/ μ l en el 35,5% de los pacientes y la carga viral basal mayor de 10.000 copias/ml en el 53,3%. Casi la mitad (46,2%) estaban coinfectados con los virus de la hepatitis B y/o C. Durante el periodo de seguimiento la terapia incluía, para la mayor parte de los pacientes (86,8%) 9 o más formas farmacéuticas al día, y en el 61,9% el régimen consistía en 3 o más tomas diarias. El 4,1% de los pacientes llevaba tratamiento concomitante para la hepatitis C.

El 38,6% (n = 76) de los pacientes interrumpió el tratamiento en algún momento del seguimiento (Fig. 1). El 35,5% de las interrupciones (IC95%: 24,9-47,3) fueron por orden facultativa, el 46,1% (IC95%: 34,6-57,9) por iniciativa del paciente y el 18,4% (IC95%: 10,5-29,0) correspondían a pérdidas de seguimiento (pacientes que no recogieron el tratamiento cuando correspondía y no acudieron a más visitas en el hospital). En el 43,4% de las interrupciones (n = 33; IC95%: 32,1-55,3) se reanudó el

Tabla I. Características de los pacientes y del tratamiento

		n	%	IC95%
<i>Características previas</i>				
Edad	Hasta 35 años	61	31,0	24,5; 37,4
	36-45 años	107	54,3	47,4; 61,3
	Mayor 45 años	29	14,7	9,77; 19,7
Sexo	Hombre	140	71,1	64,7; 77,4
	Mujer	57	28,9	22,6; 35,3
Tratamiento previo	Naïve	24	12,2	7,6; 16,8
	ITAN	4	2,0	0,6; 5,1
	ITAN + ITNAN	22	11,2	6,8; 15,6
	ITAN + IP	53	26,9	20,7; 33,1
	ITAN + ITNAN + IP	94	47,7	40,7; 54,7
Carga viral VIH	< 1.000	44	22,3	16,5; 28,2
	1.000-10.000	34	17,3	12,0; 22,5
	> 10.000	105	53,3	46,3; 60,3
CD4	> 400	44	22,3	16,5; 28,2
	400-200	69	35,0	28,4; 41,7
	< 200	70	35,5	28,8; 42,2
Coinfección VHC/VHB	No	106	53,8	46,8; 60,8
	Sí	91	46,2	39,2; 53,2
<i>Características durante el seguimiento</i>				
Tratamiento VHC	Sí	8	4,1	1,76; 7,84
	No	189	95,9	92,2; 98,2
Número de tomas/día	Dos	75	38,1	31,3; 44,9
	Tres o más	122	61,9	55,1; 68,7
Número de formas/día	8	26	13,2	8,47; 17,9
	9	114	57,9	51,0; 64,8
	> 9	57	28,9	22,6; 35,3
Terapia	Tríplice politerapia	186	94,4	90,2; 97,2
		11	5,6	2,83; 9,77

ITAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos; ITNAN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; IP: inhibidor de la proteasa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

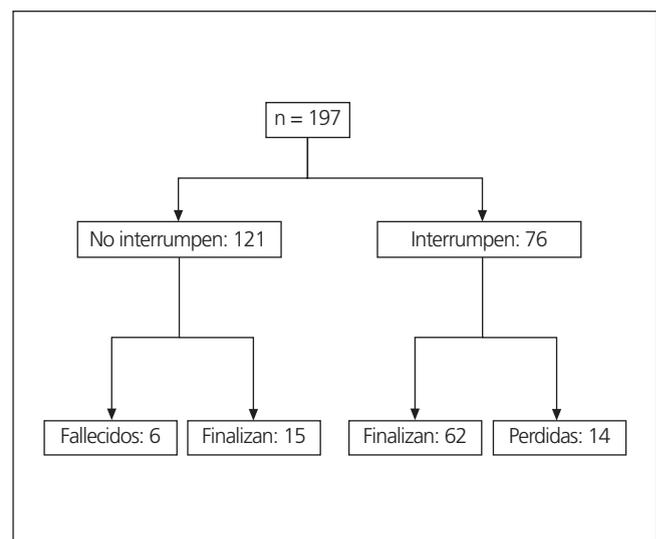


Fig. 1. Descripción del estudio.

mismo tratamiento que los pacientes tomaban previamente. En el grupo sin interrupción 6 casos finalizaron el tratamiento por fallecimiento.

Las causas más frecuentes de interrupción del tratamiento (Tabla II) fueron la intolerancia (30,3%), el incumplimiento (21,1%) y el fracaso terapéutico (5,26%). La intolerancia digestiva fue la causa más común (18,4% del total de interrupciones). En 13 casos (17,1%) la causa de la interrupción no estaba documentada, y en 14 (18,4%) no pudo ser asignada por tratarse de pérdidas de seguimiento.

En el análisis de supervivencia (Fig. 2), la mediana de duración del tratamiento fue de 487 días (IC95%: 432-542). El 50% de los casos que abandonaron el tratamiento lo hicieron antes de 4 meses (mediana de tiempo hasta la interrupción: 118 días), y a los 270 días se había producido el 75% de los abandonos. Tanto en el análisis bivariante (Tabla III) como en el multivariante (no se muestra por redundante), ninguna de las variables introducidas

Tabla II. Causas de interrupción

	n	%	IC95%
<i>Intolerancia</i>			
Subtotal	23	30,3	20,2-41,9
Digestiva	14	18,4	10,5-29,0
Otras	9	11,8	5,56-21,3
<i>Incumplimiento</i>	16	21,1	12,5-31,9
<i>Fracaso terapéutico</i>	4	5,26	1,45-12,9
<i>Otras causas</i>			
Subtotal	6	7,89	2,95-16,4
Interrupción estructurada	2	2,63	0,32-9,19
Simplificación tratamiento	1	1,32	0,03-7,11
Embarazo	1	1,32	0,03-7,11
Desplazamiento	1	1,32	0,03-7,11
Problemas personales	1	1,32	0,03-7,11
<i>Desconocida</i>	13	17,1	9,4-17,5
<i>Perdidos</i>	14	18,4	10,5-29,0
<i>Total</i>	76	38,6	31,8-45,4

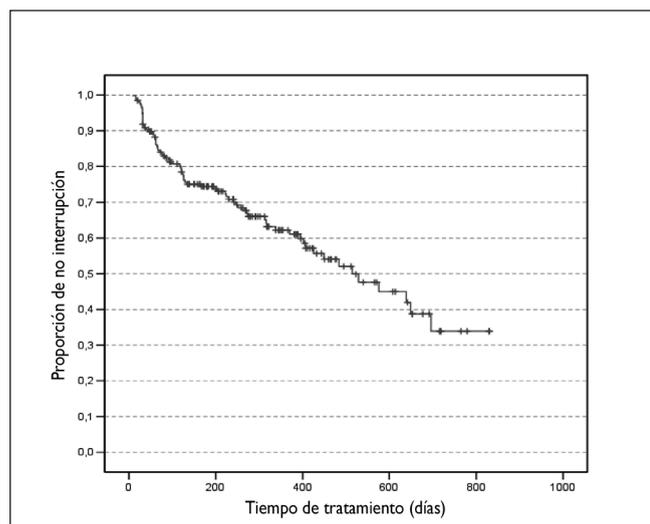


Fig. 2. Análisis de supervivencia. Método de Kaplan-Meier.

Tabla III. Factores asociados con la interrupción del tratamiento. Análisis de riesgos proporcionales de Cox independiente para cada variable

		RR (IC95%)	p
Edad	Mayor 45 años (basal)	1,00	
	Hasta 35 años	1,19 (0,53; 2,66)	0,68
	36-45 años	1,30 (0,61; 2,77)	0,49
Sexo	Hombre (basal)	1,00	
	Mujer	1,07 (0,66; 1,73)	0,80
Tratamiento previo con IP	Sí (basal)	1,00	
	No	1,38 (0,82; 2,31)	0,23
Carga viral VIH	< 1000 (basal)	1,00	
	1.000-10.000	1,36 (0,63; 2,94)	0,43
	> 10000	1,63 (0,88; 3,03)	0,12
CD4	< 200 (basal)	1,00	
	200-400	1,21 (0,71; 2,05)	0,49
	> 400	0,75 (0,39; 1,45)	0,40
Coinfección VHC/VHB	Sí (basal)	1,00	
	No	0,91 (0,58; 1,43)	0,69
Tratamiento VHC	Sí (basal)	1,00	
	No	1,86 (0,46; 7,57)	0,39
Número de tomas/día	Dos (basal)	1,00	
	Tres o más	1,05 (0,66; 1,67)	0,84
Número de formas/día	> 9 (basal)	1,00	
	9	1,07 (0,63; 1,79)	0,81
	8	1,83 (0,86; 3,91)	0,12
Terapia	Politerapia (basal)	1,00	
	Triple	1,23 (0,48; 3,12)	0,67

RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B.

(edad, sexo, terapia previa, carga viral del VIH y recuento de CD4 basal, coinfección, tratamiento VHC, número de tomas diarias, número de formas farmacéuticas, y politerapia) se asoció al riesgo de interrupción a lo largo del tiempo.

DISCUSIÓN

El 38,6% de interrupciones de tratamiento en el conjunto del estudio (32,0% en el primer año de seguimiento) es inferior a la mayor parte de los relatados en estudios observacionales^{15,16,19,20,23-26}, aunque superior a los referidos en los ensayos clínicos que estudian inhibidores de la proteasa²⁷⁻²⁹, que oscilan entre el 5 y el 10%, o los ensayos clínicos que estudian la combinación lopinavir-ritonavir^{7,30-32}. Probablemente, estas diferencias se deben a las características específicas de los ensayos clínicos (selección de la población, de centros y profesionales, y condiciones de sobreseguimiento) y sugieren que los datos de interrupción de los ensayos deben verse con precaución, ya que difícilmente serán reproducibles en entornos reales.

Al igual que en otros estudios^{15,16,23,24}, la intolerancia, el incumplimiento y el fracaso terapéutico fueron las causas más frecuentes de interrupción del tratamiento, e incluso coincide con la mayor parte de ellos^{15,16,24} en señalar la intolerancia y el incumplimiento como las dos primeras causas.

Ninguna de las variables estudiadas se asoció a un mayor riesgo de interrupción, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado. En estudios previos, los factores asociados a la interrupción de la terapia antirretroviral son bastante variables^{15,16,23}. Mocroft y cols. encontraron asociación entre politerapia e interrupción de tratamiento¹⁶. La coinfección con los virus de la hepatitis B y C, la carga viral del VIH y el recuento de CD4 basales no se asociaron a interrupción del tratamiento en la mayoría de los trabajos^{15,16,23}. Sin embargo, la literatura es más discordante en lo que se refiere a la edad y el sexo, con resultados dispares en diferentes trabajos^{15,16,23,24}. Estas diferencias en la literatura sobre asociación entre diversos factores y el riesgo de interrupción puede deberse a diferencias en la propia definición de interrupción, pero también a diversos factores que incluirían desde diferencias en las características sociales y culturales de las poblaciones incluidas en cada estudio (factores que pueden tener influencia sobre la adhesión o la tolerancia)²⁵, hasta diferencias en el acceso a la atención sanitaria y la medicación (en el SNS la medicación es gratuita y el sistema de dispensación hospitalaria permite mantener cierto control sobre la adhesión de los pacientes), o diferencias en el manejo clínico de los pacientes y las decisiones médicas sobre interrupción.

Entre las limitaciones hay que considerar, en primer lugar, el diseño retrospectivo, basado en datos pre-existentes en la historia clínica y el registro específico de la unidad de atención farmacéutica, que tiene las limitaciones típicas de este tipo de estudios (fundamentalmente sesgos de información). En segundo lugar hay que tener en cuenta que no se usaron cuestionarios estandarizados, ni recuento de formas farmacéuticas, ni otras medidas de cumplimiento. No obstante la recogida de datos fue llevada a cabo por un único farmacéutico para minimizar errores, fueron clasificadas con anterioridad, y se realizó una revisión de calidad de los datos. Una tercera limitación

tiene que ver con la insuficiencia de poder estadístico en algunos análisis, especialmente en los que utilizaron varias categorías con casos desequilibrados. Desde el punto de vista de la generalización externa, debe tenerse en cuenta que el estudio se realizó en un sólo centro y sus resultados no necesariamente pueden ser extrapolados a otros entornos, aun en el SNS.

En todo caso, este estudio aporta, aun limitada a un solo centro, información sobre el porcentaje de interrupciones del tratamiento en regímenes que contienen lopinavir/ritonavir y sus características en el tiempo en el entorno específico del SNS, aspecto sobre el que existía muy escasa información³³. Aunque estos resultados sean algo mejores que en otros estudios observacionales, las cifras de interrupción –prácticamente un tercio de los pacientes al año de seguimiento– señalan que la discontinuación del tratamiento continúa siendo un problema importante en el manejo de la infección VIH. El hecho de que no se haya podido identificar ninguna característica asociada a la interrupción limita la posible utilidad del trabajo para desarrollar intervenciones selectivas de mejora de la continuidad del tratamiento en subgrupos específicos de pacientes. Este aspecto requerirá, probablemente, estudios prospectivos que contemplen variables no recogidas usualmente en la historia clínica, incluyendo actitudes y características psicológicas y sociológicas de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Francisco Selma y al Dr. Manuel Escolano por su apoyo, al Dr. Juan Flores por su asesoramiento en este proyecto y al personal de los Servicios de Farmacia y Medicina Interna del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia por su colaboración.

Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Sattem GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infections. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Côté N, Gataric N, Yip B, Craib K, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet* 1997; 349: 1294.
3. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: An observational study. *Lancet* 2003; 362: 22-9.
4. Krentz HB, Kliewer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Medicine* 2005; 6: 99-106.
5. Messeri P, Lee G, Abramson DM, Aidala A, Chiasson MA, Jessop DJ. Antiretroviral therapy and declining AIDS mortality in New York City. *Med Care* 2003; 41: 512-21.
6. van Sighem AI, van de Wiel MA, Ghani AC, Jambroes M, Reiss P, Gyssens IC, et al. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 2227-36.
7. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P. Lopinavir-Ritonavir versus Nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346: 2039-46.
8. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, Gulick RM, Eron JJ, Kessler HA, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2002; 185: 599-607.
9. Abbott Laboratories. Kaletra (lopinavir-ritonavir) package insert. North Chicago, IL; 2000.
10. Agouron Pharmaceuticals, Inc. Viracept (nelfinavir) package insert. La Jolla, CA; 1999.
11. Abbott Laboratories. Norvir (ritonavir) package insert. North Chicago, IL; 1999.
12. Glaxo Wellcom Inc. Agenerase (amprenavir) package insert. West Point PA; 1999.
13. Merk & Co. Inc. Crixivan (indinavir) package insert. West Point PA; 1999.

14. Roche Pharmaceuticals. Fortovase (saquinavir) package insert. Nutley, NJ; 1997.
15. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. ICONA Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS* 2000; 14: 499-507.
16. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001; 15: 185-94.
17. van Roon EN, Verzijl JM, Juttmann JR, Lenderink AW, Blans MJ, Egberts AC. Incidence of discontinuation of highly active antiretroviral combination therapy and its determinants. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 290-4.
18. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, Carradori S, Pusterla L, Fortuna P, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: A cohort study. Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 236-45.
19. Dorrucchi M, Pezzotti P, Grisorio B, Minardi C, Muro MS, Vullo V, et al. Time to discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy regimen: A comparison between protease inhibitor- and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens. *AIDS* 2001; 15: 1733-6.
20. Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatham AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 714-22.
21. Pedreira Vázquez I, Margusino Framiñán L, Pérez Fernández K, Martín Herranz I. Cambio del tratamiento antirretroviral en el paciente VIH. *Farm Hosp* 2004; (Supl. 1): 48-54.
22. 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. February 4, 2002. Disponible en: URL: <http://www.hivatis.org>.
23. Le Moing V, Chene G, Lepout C, Lewden C, Duran S, Garre M, et al; Antiproteases Cohorte (APROCO) Study Group. Impact of discontinuation of initial protease inhibitor therapy on further virological response in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 239-47.
24. Sommet A, Delpierre C, Cuzin L, Jaafar A, Marchou B, Massip P. Anti-retroviral treatment interruptions in HIV-infected adults: Causes, clinical, immunological and virological consequences. *Rev Med Interne* 2003; 24: 350-7.
25. Arribas Lopez JR, Sanz Baena S, Hernandez Albuja S, Lorenzo Hernandez A, Montes Ramirez ML, Palacios Munoz R, et al; Grupo de Estudio VIH VIR+. Estudio epidemiológico retrospectivo sobre la duración del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 721-4.
26. Girard PM, Guiguet M, Bollens D, Goderel I, Meyohas MC, Lecomte I, et al. Long-term outcome and treatment modifications in a prospective cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected patients on triple-drug antiretroviral regimens. Triest Cohort Investigators. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 987-94.
27. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. *N Engl J Med* 1996; 334: 1011-7.
28. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine 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.
29. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, González C, McMahon D, et al. Treatment with didanosine, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734-9.
30. Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS* 2001; 15: F1-9.
31. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, Gulick RM, Eron JJ, Kessler HA, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2002; 185: 599-607.
32. Barreiro P, Camino N, de Mendoza C, Valer L, Nunez M, Martin-Carbonero L, et al. Comparison of the efficacy, safety and predictive value of HIV genotyping using distinct ritonavir-boosted protease inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 438-43.
33. Paredes R, Clotet B. Duración de las combinaciones de fármacos antirretrovirales. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 696-7.