

Desempeño de Pacientes en Terapia Antirretroviral de acuerdo al tiempo de Inicio

DP-TARI

Un cohorte histórico en pacientes con VIH del Hospital Teodoro Maldonado Carbo y el Hospital de la Policía Nacional entre los años 1993 al 2009.

Performance of patients in Antirretroviral Therapy according to time of Initiation

An historic cohort of patients with HIV from the Hospital Teodoro Maldonado Carbo and the Hospital de la Policía Nacional between the years 1993 to 2009.

Sánchez Gonzalo¹; Bernabé Carolina¹; Martillo Miguel¹; Ramírez Francisca², MD; Heredia Zulema, MD³;
Tamariz Leonardo, MD, MPH⁴

1 Estudiantes de Medicina de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil

2 Jefe del Servicio de Hematología del Hospital de la Policía Nacional del Guayas N2

3 Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Teodoro Maldonado Carbo

4 Chief of the Miami Veterans Affairs IRB; Assistant Professor of the Miller School of Medicine of the University of Miami

Abstracto

Objetivo: El cohorte DP-TARI analizo el riesgo de progresión a SIDA o muerte, valorando el tiempo optimo de inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (TAR). Se considero la influencia de distintos factores pronósticos en el desempeño del tratamiento.

Metodología: Se dividió los pacientes en dos grupos: Un grupo de inicio temprano (>200 células/mm³) y un grupo de inicio tardío (<200 células/mm³). Comparamos el riesgo de progresar al primer evento entre ambos grupos a través de un análisis de supervivencia. Posteriormente se ajusto dicho riesgo para distintos factores pronósticos a través de modelos de regresión multivariable.

Resultados: Incluimos 191 pacientes en el análisis. 122 difirieron el tratamiento mientras que 69 empezaron tempranamente. Se hallo un HR de 2.75 para la comparación del primer evento. Un riesgo significativo se encontró al ajustar para el CD4 basal (HR = 5.28) y un beneficio significativo para aquellos pacientes con un esquema de 4 drogas (HR = 0.39).

Conclusiones: El riesgo del grupo tardío de progresar a SIDA o muerte fue 1.75 veces mayor al del grupo temprano. Este riesgo permaneció significativo al ser ajustado para variables confusoras. Los factores pronósticos más importantes fueron el contaje CD4 inicial, el tipo de TAR y la presencia de una enfermedad oportunista basal.

Palabras Claves: Terapia antirretroviral, Células T-CD4, País en vías de desarrollo, Infeccion Oportunista

Abstract

Objective: In the DP-TARI cohort, we analyzed the risk of progression to AIDS or death assessing the optimal time of initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART), taking in consideration the prognostic factors that influence the outcome of the treatment.

Methods: We divided the patients in two treatment groups: An early treatment group (>200 cells/mm³) and differed treatment group (<200 cells/mm³). Comparison of risk of first event between both groups was performed in a survival analysis, with subsequent multivariate regression models to adjust for known confounders.

Results: In 191 patients included in the analysis. 122 differed treatment while 69 started treatment early. A HR of 2.75 was found for the risk of first event. A significant risk was found for our patients when adjusted for initial CD4 (HR = 5.28) and a benefit was found for patients with a 4 drug therapy (HR = 0.39).

Conclusions: The risk of progressing to AIDS or death was 1.75 times greater for patients who differed therapy when compared to patients treated early. This risk remained significant when adjusted for known confounders. The most important risk factors where initial CD4 count, type of HAART treatment and an opportunistic infection at the beginning of treatment.

Key Words: Highly Active Antiretroviral Therapy, CD4 T-cell count, Developing countries, Opportunistic Infection, AIDS.

Introducción

La infección por VIH sigue siendo hoy en día una causa importante de morbi-mortalidad mundial, cobrando un total de 2.1 millones de vidas solamente en el año 2009⁽¹⁾. A pesar del aumento en los niveles de infección, el advenimiento de la Terapia Antirretroviral (TAR), ha llevado a un mejor pronóstico de vida como se aprecia tanto en evidencia epidemiológica, como observacional en países desarrollados^(2,3).

Aunque se aprecia un beneficio claro, el inicio de la TAR supone un dilema al considerar los efectos tóxicos, problemas de adherencia y resistencia que suscita⁽⁴⁾. La llegada de nuevos esquemas terapéuticos y una mejor comprensión de la patogenia del VIH apoyan el uso de la TAR más temprano. El estudio NA-ACCORD, demostró un aumento del riesgo de mortalidad del 69% en el grupo de inicio de la terapia entre 350-500 CD4+, comparado a otro de inicio a >500 CD4+⁽⁵⁾. A pesar de esta evidencia, la poca disponibilidad de programas de detección oportuna en países en vías de desarrollo, persiste como un limitante al inicio temprano de la TAR. Un estudio realizado en países latino-americanos encontró un inicio promedio de terapia a 114 CD4+⁽⁶⁾. Otro estudio peruano demostró que a pesar de un inicio tardío, la efectividad a largo plazo se mantiene similar a estudios realizados en Norteamérica⁽⁷⁾.

En Ecuador no existe actualmente evidencia en cuanto al desempeño de los pacientes infectados con VIH de acuerdo al tiempo de inicio de la TAR. Debido a la evidencia hallada en otros países, es probable que el conteo de CD4+ al inicio del tratamiento sea similarmente bajo, y que factores como la adherencia, características demográficas y enfermedades como la tuberculosis, influyan en la progresión de la enfermedad. El propósito de este estudio es determinar el pronóstico de pacientes con VIH en 2 hospitales de la ciudad de Guayaquil, estableciendo el tiempo óptimo de inicio de la Terapia Antirretroviral usando métodos que tomen en cuenta los factores relacionados a la progresión a SIDA o muerte.

Materiales y Metodología:

El DP-TARI es un cohorte histórico realizado en dos centros hospitalarios de la ciudad de Guayaquil, el Hospital de la Policía Nacional y el Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Ambos son centros de salud de tercer nivel, encargados de atender miembros de la Policía Nacional del Ecuador y trabajadores afiliados al IESS, respectivamente. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética en ambas instituciones.

Criterios de inclusión:

Se procedió a la abstracción de datos de pacientes vistos en ambas instituciones entre el 1/1/1993 hasta el 1/10/2009, incluyéndose pacientes con diagnóstico de VIH mediante Western Blot, que hayan recibido TAR por al menos un lapso de 6 meses.

Los pacientes fueron asignados de acuerdo a su conteo de CD4+ basal, a 1 de 2 grupos (>200 o <200 CD4+)⁽⁸⁾. Se excluyeron pacientes <18 años, mujeres embarazadas y pacientes no vírgenes al tratamiento.

Definiciones:

La TAR altamente activa fue definida como al menos tres de estas drogas: ⁽⁹⁾.

- 2 inhibidores nucleosidos de la transcriptasa inversa (INTR)+ 1 inhibidor de la proteasa (IP)
- Un inhibidor no nucleosido de la transcriptasa inversa (INNTR)+ 2 INTR.
- 3 INTR

Se considero como evento definitorio de SIDA a las patologías estipuladas por el CDC (Center for Disease Control)⁽¹⁰⁾ o muerte por cualquier causa.

Para valorar la terapia, se midió principalmente el conteo de CD4+ y la carga viral, determinados a través de Citometría de flujo y el método Amplicor cuantitativo de RT-PCR (límite inferior de detección de <400 unidades/ml) respectivamente.

La adherencia se consideró satisfactoria si los pacientes se presentaban a >80% de visitas anuales, o de acuerdo al reporte del médico tratante ⁽¹¹⁾.

Se tabuló la información incluyéndose el valor basal, semestral, y anual de cada parámetro a partir del inicio del tratamiento; considerándose como basal a toda medición realizada hasta 4 meses previo al inicio de la TAR.

Análisis Estadístico:

Se describió las variables cuantitativas mediante el uso del valor de la mediana y el Rango Intercuartil (RIQ), mientras que con las variables categóricas se utilizó porcentajes. Se procedió además a comparar las características basales de los pacientes en ambos grupos con el método para variables cuantitativas de Kruskal Wallis, y la prueba de Chi cuadrada para variables categóricas.

El objetivo principal del desempeño de la TAR se estimó a través del tiempo al primer evento, usando un análisis de supervivencia (Curva de Kaplan Meir con Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox) que comparó el Grupo de tratamiento Temprano (>200 CD4+) vs. Tardío (<200 CD4+) haciendo uso del log-rank test. Todos los pacientes fueron censurados hasta el primer evento o hasta el 1/10/2009. Se estimó y comparó además la incidencia acumulativa de cada grupo de terapia.

Para equilibrar ante la presencia de variables confusoras, se ajustó el Hazard Ratio (HR) para las siguientes características: Edad, carga de RNA viral >50000 unidades/ml, enfermedad oportunista basal y adherencia.

La progresión del CD4+ basal fue estimada midiendo la diferencia entre el primer y último conteo reportado, incluso después de un evento, tanto para el grupo Temprano como Tardío. Posteriormente, se comparo tanto la progresión de cada grupo como el aumento neto, a través de una prueba T de Student.

La información de otros factores pronósticos (Tuberculosis basal, Hepatitis B basal, numero de medicamentos, CD4 basal como variable continua) estaba disponible para la totalidad de pacientes, por lo tanto se realizaron modelos de regresión Cox ajustados para estas covariables, en un análisis pre especificado de sensibilidad.

En un análisis post-hoc, se dividió la población de acuerdo a los tertiles del CD4 basal y se determino el riesgo de cada tercil de presentar un evento; posteriormente, se agregaron términos de interacción entre los tres tertiles en un modelo de regresión Cox para determinar la influencia de cada uno de estos grupos en el riesgo global.

Los cálculos estadísticos fueron realizados usando SAS (versión6.12) y STATA (versión7).

Todos los valores P reportados se consideraron significativos a un valor $\alpha < 0.05$ a dos colas.

Resultados

Se identificaron en ambos hospitales un total de 460 pacientes VIH+, que recibieron atención entre los años 1993-2009. 269 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Los motivos se detallan en la Figura 1.

Características de la Población:

191 pacientes en TAR formaron la cohorte de este estudio; las características basales de ambos grupos se muestran en la Tabla 1. Un total de 122 pacientes conformaron el Grupo Tardío, mientras que 69 el Grupo Temprano.

La mediana de edad para el cohorte fue de 35 años (RIQ=29-47), con un total de 168 hombres (87.96%) y 23 mujeres (12.04%). Las características basales fueron similares para ambos grupos de terapia, a excepción del CD4 basal (Grupo Tardío 80.5 CD4+RIQ=42-136 VS. Grupo Temprano 264 CD4+RIQ=220-300;p=0.01), la presencia de Enfermedad Oportunista al inicio de la terapia (Grupo Tardío 48% VS. Grupo Temprano 26%;p=0.003) y el antecedente de Tuberculosis (Grupo Tardío 18% VS. Grupo Temprano 7.25%;p=0.04).

El esquema de TAR más común usó un INNTR más dos INTR, con un total de 105 pacientes (54.97%); mientras que el resto de 86 sujetos utilizaron dos IP más dos INTR (44.50%). Dentro del esquema que utilizó un INNTR, todos usaron Efavirenz (EFV); en cambio, en el grupo que utilizó IP, los más usados fueron la combinación de Lopinavir (LPV) y Ritonavir (RTV).

Las características del tratamiento basal fueron similares para ambos grupos, a excepción de una mayor presencia de TAR con 4 medicamentos en el Grupo Tardío (75.87%) en comparación al grupo Temprano (24.59%) aunque esta diferencia no alcanzó la significancia (p=0.08).

Desempeño de la Terapia:

La duración mediana de seguimiento hasta el primer evento fue de 722 días (RIQ=393-1227), apreciándose una diferencia significativa entre el número de días libres de evento entre el Grupo Tardío (600 días, RIQ=322-1115) y el Grupo Temprano (999 días, RIQ=646-1730). En este lapso de tiempo se produjeron un total de 50 eventos (40 enfermedades oportunistas y 10 muertes). La incidencia acumulativa de eventos durante todo el periodo de seguimiento fue 0.41 para el Grupo Tardío y 0.12 para el Grupo Temprano ($p=0.01$).

El modelo Cox no ajustado para evaluar el riesgo de progresión a la primera enfermedad oportunista o muerte, determino un exceso de riesgo para el Grupo Tardío comparado al Grupo Temprano (HR=2.75, IC 95%:1.39 a 5.37, $p=0.004$). (Figura 2)

Progresión del CD4:

La Mediana del CD4 basal progreso de 145 CD4+(RIQ:63.5-225) a 291 CD4+(RIQ:200-400). El grupo Tardío progreso de 80.5 a 257 CD4+(RIQ:180-349), mientras que el grupo Temprano aumento su contaje de 264 a 357.5 CD4+(RIQ:253.75-474.5). Esta diferencia fue significativa para ambos grupos. El análisis final de la progresión neta (Figura 3) mostro una mejoría de 185 CD4+ en el grupo Tardío comparado a un aumento de 70 CD4+ en el grupo Temprano, a beneficio significativo del grupo Tardío ($p=0.003$).

Análisis de Sensibilidad:

Luego de ajustar para los factores pronósticos predeterminados, el HR de riesgo del Grupo Tardío se mantuvo significativo (HR=5.28, IC95%:1.26-22.10, $p=0.022$)(Tabla 3). Se encontró que el único parámetro que significativamente disminuyo el riesgo del primer evento, fue el numero de medicamentos en la TAR, con un HR=0.39 (IC 95%:0.17-0.88; $p=0.025$). La presencia de una enfermedad oportunista al inicio de la

terapia represento en cambio un HR=1.64, aunque este aumento de riesgo no alcanzo la significancia ($p=0.17$).

El análisis post hoc para determinar el valor en el CD4 basal a partir del cual se empieza a apreciar un beneficio de prevención, se realizo dividiendo la población en tertiles. Esto produjo tres grupos, el primer tercil(T1) con un CD4 promedio de 45.37CD4+, el segundo tercil(T2) con 147.13CD4+ y el último con 309.87CD4+(T3). La comparación entre la proporción de eventos para cada tercil fue significativa ($p=0.05$). Posteriormente, se introdujeron dos nuevos parámetros al modelo multivariable, estos representaron interacciones entre T1-T2, y T2-T3. Se encontró que para la segunda interacción, la prevención del primer evento alcanzo la significancia, HR=0.36(IC95%:0.15-0.85; $p=0.021$).

Discusión

El cohorte DP-TARI es un estudio retrospectivo que incluyó 191 pacientes con más de 6 meses de TAR de dos centros hospitalarios de la ciudad de Guayaquil. Comparando el tiempo al primer evento, hallamos que el inicio tardío de la terapia a un conteo de CD4 basal <200 CD4+ supuso un riesgo que excedió 1.75 veces aquel del grupo que inició la terapia a un conteo >200 CD4+. Esto significa que por cada 6 pacientes que difirieron el tratamiento, se produjo 1 evento adverso (NNT=6.2).

Dentro de los factores que más influenciaron el riesgo de un evento, se encontraron la progresión del CD4 basal, la presencia de una enfermedad oportunista basal, y el número de medicamentos en el esquema de terapia. Al considerar el CD4 basal como una variable continua, se determinó que por cada incremento en una unidad del CD4, se disminuía el riesgo de presentar un evento en 1%. En todos los modelos de ajuste este beneficio permaneció constante.

La presencia de una enfermedad oportunista basal aumentó en un 62% el riesgo de padecer un evento. Sin embargo, en una tendencia que se observó tanto para la presencia de tuberculosis como hepatitis basal, los modelos de regresión mostraron un riesgo aumentado pero no significativo. Estudios previos han establecido a la coinfección con el M. Tuberculosis como una importante variable confusora ⁽¹²⁾ en países en vías de desarrollo. Esta diferencia con estudios anteriores se debió probablemente a un número insuficiente de muestra para corroborar el riesgo aumentado de estos factores.

Ni la edad o la adherencia representaron factores importantes al momento de ajustar nuestros resultados. En el cohorte PISCIS⁽¹³⁾, se relacionó la progresión de la enfermedad con el incremento en la edad. Además, la adherencia se encontró como un factor predictor no solo del nivel de supresión virológica^(14,15), sino también de la incidencia de enfermedades oportunistas en diversos estudios⁽¹⁶⁾. Esto se debe

probablemente a las características sociales de los pacientes vistos en ambos hospitales (hombres afiliados o policías con una edad mediana de 35 años) que difirieron significativamente de aquellas vistas en los cohortes previos.

En nuestro estudio, el conteo de RNA viral no afectó el riesgo global; este hecho contrasta con la evidencia hallada en cohortes reportados previamente⁽¹⁷⁾, sin embargo, este fenómeno se puede explicar por la presencia de conteos de RNA viral similares previo al inicio de la terapia en ambos grupos, y al hecho que nuestra definición de influencia virológica difirió a la de estos estudios.

Un efecto novedoso hallado como importante en nuestro cohorte fue la influencia preventiva del número de medicamentos. Un esquema de 4 medicamentos disminuyó el riesgo de un evento en un 67% ($p=0.042$). Es importante notar que la totalidad de pacientes en este tipo de terapia utilizaron un esquema basado en el uso de IP, además que dicho tratamiento fue más común en el grupo de peor pronóstico. En un cohorte de características similares al nuestro, realizado en Perú, se encontró que el uso de IP presentó un $HR=0.29$, significativo para todos los grupos de terapia. Esta información, aunque sugestiva, requiere de mayor corroboración ya que estudios randomizados han refutado previamente este hallazgo⁽¹⁸⁾.

En cuanto a la progresión del CD4+, a pesar de que el conteo final entre el grupo Tardío y el Grupo Temprano fue significativamente diferente, el aumento neto del CD4+ a través del tiempo de seguimiento fue mayor y más pronunciado para el grupo tardío. Además, un 75% de todos los pacientes progresaron a un nivel de CD4+ >200 , y el 25% restante de pacientes estuvieron equilibrados entre ambos grupos de terapia. Esto sugiere que el aumento de CD4+ es más pronunciado para el grupo Tardío, y a pesar de este factor de riesgo, dichos pacientes lograron niveles de mejoría sustanciales en su estado inmunológico. De acuerdo a un cohorte que comparó la mejoría del estado inmunológico de acuerdo al momento de inicio de la terapia, se encontró una recuperación inmunológica a largo plazo a pesar de un tratamiento Tardío⁽¹⁹⁾.

Al examinar el grupo Temprano, se encontró un exceso en la incidencia acumulativa de eventos, en comparación a otros cohortes realizados en el pasado⁽⁷⁾. Por este motivo se decidió realizar un análisis post hoc, que determinó que a 300 CD4+, el punto mediano del tercer tercil de CD4 basal, se empezó a manifestar una reducción del riesgo de 64%. Este mismo beneficio no se apreció para ninguno de los 2 primeros terciles. Aunque se decidió realizar este análisis luego de examinada la cohorte, la evidencia actual⁽³⁾ sugiere que el beneficio a largo plazo de la TAR se extiende no solo al antiguo límite de <200 CD4+, sino a un punto superior a 350 CD4+. Guías internacionales⁽²⁰⁾ apoyan este nuevo abordaje terapéutico temprano.

Nuestro estudio tuvo ciertas limitaciones. Debido a la falta de randomización, se pudo haber producido un sesgo de selección al introducirse variables desconocidas; sin embargo, el análisis de múltiples variables ajustado para factores pronósticos importantes, demostró un exceso de riesgo robusto y significativo para la resultante principal (HRajustado=5.28, IC95%:1.39-5.37; p= 0.022). Otro factor limitante fue la presencia de posible sesgo de tiempo inmortal⁽²¹⁾. Aunque no se pudo realizar un análisis tomando en consideración el tiempo del diagnóstico al inicio del tratamiento, al comparar dicho lapso de tiempo no se halló una diferencia significativa entre ambos grupos al inicio de la terapia (p=0.82).

Muchas determinantes del desempeño del tratamiento permanecen sin ser analizadas en poblaciones Latinoamericanas. Este estudio demuestra de una manera clara el beneficio de empezar la Terapia Antirretroviral más temprano que lo estipulado en guías nacionales. Además se determinó la efectividad del tratamiento en restituir el estado inmunológico del paciente. Subsecuentes estudios que aborden los efectos adversos, problemas de resistencia y la influencia de factores como el tipo de esquema utilizado, ayudarán a la creación de un abordaje más completo y beneficioso para el paciente con VIH.

Bibliografía:

1. Marston M et al. (2007). Estimating 'net' HIV-related mortality and the importance of background mortality rates. *AIDS* 2007, 21 (Suppl. 6): S65–S71.
2. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360:119–129.
3. Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*. 2003;138:620–626.
4. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, Richman DD Antiretroviral-Drug Resistance among Patients Recently Infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347:385-94.
5. AU Kitahata MM; Gange SJ; Abraham AG; Merriman B; Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1815-26
6. Denis Nash, et al. Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2008, Vol 22 No 17
7. Daniel M. Corey, MD, Hyung Woo Kim, PhD, Raul Salazar, MD, et al. Effectiveness of Combination Antiretroviral Therapy on Survival and Opportunistic Infections in a Developing World Setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:451–455.
8. Ministerio de Salud Publica del Ecuador. Programa Nacional de Prevencion y Control del VIH/SIDA-ITS Guías de Atención Integral a PVVS 2007.
9. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300:555-570.

10. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents 1993
11. Honghu Liu, PhD; Carol E. Golin, MD; Loren G. Miller, MD, MPH, et al. A Comparison Study of Multiple Measures of Adherence to HIV Protease Inhibitors. *Ann Intern Med.* 2001;134:968-977.
12. Lawn SD, Wood R, et al. Optimum time to initiate antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis: there may be more than one right answer. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Mar 1;50(3):340
13. Angeles Jae'n, MD, PhD, Anna Esteve, PhD, Josep M. Miro, MD, PhD, et al. Determinants of HIV Progression and Assessment of the Optimal Time to Initiate Highly Active Antiretroviral Therapy PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:212–220
14. Alessandro Cozzi Lepri, Andrew N. Phillips, Antonella d'Arminio Monforte, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983±990
15. Milos Opravil, Bruno Ledergerber, Hansjakob Furrer, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 3 106/l. *AIDS* 2002, 16:1371–1381.
16. Fairley CK, Permana A, Read TR. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Med.* 2005 Sep;6(5):366-9.
17. Bogaards JA, Weverling GJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Goudsmit J. Plasma HIV-1 RNA to guide patient selection for antiretroviral therapy in resource-poor settings: efficiency related to active case finding. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Feb 1;41(2):232-7.

18. Robert W. Shafer, M.D., Laura M. Smeaton, M.S., Gregory K. Robbins, M.D., M.P.H., et al. Comparison of Four-Drug Regimens and Pairs of Sequential Three-Drug Regimens as Initial Therapy for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2003;349:2304-15.
19. Felipe García, MD, PhD, Elisa de Lazzari, BSc, Montserrat Plana, MD, P., et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:702–713.
20. Scott M. Hammer, MD; Joseph J. Eron Jr, MD; Peter Reiss, MD, PhD; et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2008 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. *JAMA*. 2008;300(5):555-570.
21. Matthias Egger, Bernard Hirschel, Patrick Francioli, Philippe Sudre, Marc Wirz, Markus Flepp, Martin Rickenbach, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *BMJ* 1997; 315:1194–9.