

Evolución virológica de pacientes con infección por VIH que inician terapia antirretroviral con carga viral basales muy alta

Virological evolution of patients with HIV infection that start antiretroviral therapy with a very high baseline viral load

Alejandro Kral¹, Marcelo Wolff¹, Humberto Villalobos², Christian Segovia² y Claudia P. Cortés¹

¹Hospital Clínico San Borja Arriarán, Fundación Arriarán, Universidad de Chile.

²Oficina de Investigación, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al trabajo.

No hubo fuentes externas de financiamiento.

Recibido: 6 de junio de 2021 (segunda versión: 20 de noviembre de 2021) / Aceptado: 2 de diciembre de 2021

Resumen

Introducción: Se desconoce el grado de supresión viral en pacientes con infección por VIH que inician terapia antirretroviral (TAR) con cargas virales (CV) muy altas. **Objetivo:** Conocer el porcentaje de supresión viral en pacientes con VIH que inician TAR con CV ≥ 500.000 copias/mL a 96 semanas. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo. Se incluyeron pacientes que iniciaron TAR con CV ≥ 500.000 copias/mL, entre los años 2008 y 2018, estratificándose en base a escala logarítmica. Se determinó el porcentaje de supresión viral, y las variables asociadas a este desenlace. **Resultados:** Se incluyeron 221 pacientes. La mediana de edad y CV era de 43 años y 6,0 log, respectivamente, estando la mayoría (37%) en estadio C3 al inicio de TAR. El 48,8 y 87,7% de los pacientes logró la supresión viral al año y dos años de seguimiento, respectivamente. Se observó que, a mayor edad, a mayor inmunosupresión, y a mayor CV, mayor el tiempo para lograr la indetectabilidad. Sólo se demostró fracaso virológico en tres pacientes. **Discusión:** Los pacientes con infección por VIH que inician TAR con CV muy altas demoran más tiempo en lograr la supresión viral, lo cual es proporcional a la magnitud de ésta y al grado de inmunosupresión, sin que esto conlleve mayor riesgo de fracaso virológico.

Palabras clave: VIH; carga viral basal; tratamiento; fracaso virológico.

Abstract

Background: The degree of viral suppression in HIV patients who start antiretroviral therapy (ART) with very high viral loads (CV) is unknown. **Aim:** To know the percentage of viral suppression in HIV patients who start ART with CV $\geq 500,000$ copies/mL at 96 weeks. **Method:** Retrospective study. Patients who started ART with a CV $\geq 500,000$ copies/mL between 2008 and 2018 were included, stratifying on the basis of a logarithmic scale. The percentage of viral suppression and the variables associated with this outcome were determined. **Results:** 221 patients were included. The median age and CV were 43 years and 6.0 log, respectively, with the majority (37%) being in stage C3 at the start of ART. 48.8 and 87.7% of the patients achieved viral suppression at one year and two years of follow-up, respectively. It was observed that the older the immunosuppression, and the higher CV, the longer the time to achieve undetectability. Virological failure was only demonstrated in three patients. **Discussion:** Patients with HIV infection who start ART with very high CVs take longer to achieve viral suppression, which is proportional to the magnitude of this and the degree of immunosuppression, without this entailing a greater risk of virological failure.

Keywords: HIV; baseline viral load; treatment; virological failure.

Correspondencia a:

Alejandro Kral Bravo
alejandrokral@gmail.com

Introducción

Existe extensa evidencia en relación a que en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la terapia antirretroviral (TAR) de primera línea en pacientes sin exposición previa (vírgenes), requiere un esquema de tres fármacos antirretrovirales: dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR), y un tercer fármaco, ya sea un inhibidor de integrasa (INI), un inhibidor de proteasa reforzado (IP/r) o inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTR). En algunos casos en particular, con carga viral (CV) < 500.000 copias/mL (cps/mL), CD4 > 200 céls/mm³ y antígeno de superficie de virus hepatitis B (HBsAg) negativo, las últimas guías incluyen incluso la posibilidad de inicio de TAR en base a terapia dual con un INI y un INTR¹⁻³. El objetivo de la TAR es disminuir la morbimortalidad y la transmisión del virus, ambas logradas con la indetectabilidad viral, lo que se conoce como *indetectable=intransmisible (I=I)* o *U=U²*, por su sigla más conocida en inglés.

Este objetivo de supresión virológica puede no ser alcanzado oportunamente, lo que se conoce como *falla virológica primaria*, definido como aquel estado en el cual no se logra disminuir la replicación viral por debajo de 200 cps/mL, en un período que se ha planteado en algunas publicaciones tras seis meses de iniciado el tratamiento¹, existiendo la excepción para aquellos pacientes que inician la TAR con carga viral (CV) > 100.000 cps/mL, definidas como “cargas virales altas”, en los cuales pueden tardar más del tiempo señalado en lograr la indetectabilidad viral^{2,4}. En ese sentido, se ha descrito mayor riesgo de falla virológica en aquellos pacientes que a las 12 semanas de seguimiento tras inicio de TAR mantienen CV > 500 cps/mL⁵. Se plantea como hipótesis que a mayor tiempo de exposición del VIH a TAR subóptima, aumentaría el riesgo a resistencia a los fármacos que la componen, y por ende, mayor riesgo de fracaso virológico.

En la actualidad, si bien la gran mayoría de los esquemas de primera línea recomendados en guías internacionales logran buena efectividad con CV > 100.000 cps/mL⁶, aún los inicios de TAR con CV altas y CD4 < 200 céls/mm³, están asociados a peor pronóstico en comparación a los que inician precozmente^{7,8}, siendo éste uno de los motivos por los cuales las actuales recomendaciones indican iniciar la terapia al momento del diagnóstico de la infección VIH⁹. Vale agregar, que no sólo la potencia de la TAR y el estado inmunológico previo al inicio de esta son determinantes para mantener la supresión virológica, sino que también inciden la adherencia a los controles médicos y medicamentos, la edad del paciente al inicio de TAR, interacciones farmacológicas, el uso de drogas recreacionales, coinfección con virus hepatitis C y resistencia previa a TAR, entre otros¹⁰.

Existe escasa evidencia respecto a la evolución de los pacientes cuando éstos inician TAR con CV ≥ 500.000 cps/mL o incluso $> 1.000.000$ cps/mL, ya que la mayoría de los estudios clínicos utilizan el nivel de “carga viral alta” referidos a una CV > 100.000 cps/mL¹¹, sin diferenciar sobre este nivel la eficacia de distintos esquemas, incluso entre las mismas familias de antirretrovirales.

En este sentido, es importante establecer diferencias en los grupos de pacientes con “CV muy altas”, que pudieran explicar una eventual demora en lograr la supresión viral, con el consiguiente mayor riesgo de mantención de transmisibilidad, en el contexto tanto de nuevos fármacos presentes en el mercado, así como también las nuevas presentaciones a manera de co-formulados.

Objetivo

Determinar el porcentaje de supresión viral en pacientes con infección por VIH vírgenes a TAR, que iniciaron tratamiento de 1ª línea, con CV ≥ 500.000 cps/mL (5,7 log), en un centro de atención VIH en el sistema público.

Pacientes y Método

Estudio transversal, observacional, retrospectivo y descriptivo realizado en el policlínico de Infectología del Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA) en asociación con Fundación Arriarán. Esta institución, fundada en 1991, atiende a pacientes con infección por VIH pertenecientes al sistema público de salud, contando con 4.712 pacientes adultos en control activo hasta la última semana de diciembre de 2018.

La población de estudio estuvo compuesta por todos los pacientes ≥ 18 años que presentaron CV ≥ 500.000 cps/mL al momento de comenzar con TAR, que la iniciaron con esquemas de primera línea y que permanecieron activos en sus controles habituales. Se excluyeron fallecidos o trasladados mientras tuvieran CV detectable durante el seguimiento. En base a lo descrito previamente en la literatura médica, se definió como “activo” al paciente que asistió de forma regular a control médico al menos cada 6 meses, durante todo el periodo observado.

La CV de VIH se midió en el laboratorio del Hospital Lucio Córdova, en base a la plataforma COBAS 6800 de la empresa Roche, por método de reacción de polimerasa en cadena (RPC) en tiempo real, con límites de cuantificación que van desde 20 cps/mL hasta 10.000.000 cps/mL.

La terapia de primera línea se definió en base a dos INTR y un tercer antirretroviral que podía ser un IP/r, un INNTR o un INI.

Fueron descartados aquellos pacientes con inicio TAR en base a terapia dual, ya que, a la fecha de elaboración del estudio, aún no se recomendaba el uso de esta estrategia como terapia de inicio.

Se determinó como desenlace *primario* el porcentaje de pacientes con supresión viral a las 48 y 96 semanas de seguimiento. El desenlace *secundario* fue definir qué variables se asociaban a mayor tiempo en lograr la supresión viral.

La población de estudio fue estratificada en base a los recuentos de CV ≥ 500.000 cps/mL y análisis por subgrupos, según los valores de CV al inicio de la TAR, diferenciada en escala logarítmica ascendente. Se incluyeron pacientes que iniciaron TAR desde enero de 2008 (inicio de uso de INI), hasta enero de 2019, para alcanzar 48 semanas de seguimiento, a lo menos en los pacientes que iniciaron TAR en el último año. Esto permitió además analizar los nuevos esquemas de tratamiento de tableta única co-formulada, los cuales se introdujeron al arsenal farmacológico nacional desde 2018 en adelante.

Se obtuvo el listado de éstos a partir de la base de datos de instituciones oficiales, incluyendo además las siguientes variables: sexo al nacer, edad al inicio de TAR, recuento de linfocitos T CD4+ y CV al inicio de TAR y al seguimiento, etapa clínica al inicio de TAR y esquema de TAR empleado. Se consideró un plazo válido de hasta seis meses de antigüedad para la toma de CV previo al inicio de TAR.

Los datos fueron analizados de modo anonimizado. Se aplicaron medidas de tendencia central y de dispersión. Se definió como grupo "*respondedor*" aquel que logró la supresión viral durante el periodo de seguimiento, definiéndose esta aquella CV < 50 cps/mL y grupo "*no respondedor*" aquel que no logró dicho objetivo.

Se realizaron análisis descriptivos para determinar la frecuencia y porcentaje en los grupos establecidos de las variables de interés. Junto con ellos se consideraron las medias o medianas para representar lo más común en los grupos de las variables establecidas, además de rangos intercuartil como medidas de dispersión para la mediana y desviaciones estándar (DE) para la media. En las pruebas de hipótesis asociadas a medianas se utilizó el test de Mann-Whitney, mientras que cuando se compararon medias se utilizó la prueba t para diferencia de medias.

Este trabajo contó con la aprobación del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Central, que eximió de consentimiento informado.

Resultados

Durante el período de seguimiento, hubo 4.428 ingresos en el policlínico de Infectología del HCSBA/Fundación Arriarán, de los cuales 3.696 de ellos eran vírgenes a TAR. Del total, 221 pacientes iniciaron TAR con CV ≥ 500.000 cps/mL, lo que equivale a 5,97% del total. Dentro de las características basales de los pacientes,

la mayor concentración de pacientes se ubicó entre los 27 y 36 años, con una mediana de 43 años y un rango intercuartil (RIC) de 11,84 para el grupo respondedor, así como de 40 años (RIC = 12,17) para el grupo no respondedor. La gran mayoría de los pacientes poseía una CV basal entre 500.000 y 1.000.000 cps/ml (5,7-6 log), con una mediana de 6,0 log en ambos grupos, sin diferencia significativa entre ambos (0,92). Finalmente, en relación al recuento inicial de CD4, la mayoría se ubicaba en el rango de < 50 céls/mL, en estadio clínico C3, con una mediana de 127 céls/mL para el grupo respondedor (RIC = 154), y de 158 céls/mL para el grupo no respondedor (RIC = 213), sin diferencia significativa entre ambos grupos (0,88) (Tabla 1).

Durante el periodo de seguimiento, 194 pacientes (87,78%) lograron alcanzar la supresión viral a las 96 semanas, pero sólo 108 pacientes (48,86%) lo hicieron antes de las 48 semanas.

Al dividir los pacientes por subgrupos (rangos de 0,3 \log_{10} de CV basal), se observó un mayor tiempo para lograr la indetectabilidad en aquellos con mayor CV, donde a mayor CV, mayor el grado de variabilidad (días) para obtener la CV indetectable en ambos grupos de años (Tabla 2 y Figura 1).

Asimismo, y en relación al tiempo para lograr la supresión viral según recuento basal de CD4, se observó que éste fue mayor según la intensidad de inmunosupresión al inicio de TAR, salvo para los grupos de 100-149 céls/mL y 200-249 céls/mL (Tabla 3).

El 37% de los pacientes inició TAR en estadio C3, sin observar diferencias en el tiempo para lograr la supresión viral según etapa clínica basal de los pacientes.

Los pacientes se agruparon mayoritariamente en el rango entre 45 y 54 años, sólo existiendo un mayor tiempo para lograr una supresión viral en el grupo de ≥ 63 años.

Al analizar los tres grupos de TAR en quienes se logró la supresión viral, 25 pacientes (18,6%), recibieron esquemas basados en IP/r, 98 pacientes (73,1%) basados en INNTR, y 11 pacientes (8,2%) basados en INI, sin encontrar diferencias en cuanto al tiempo a supresión en cada uno de estos.

En cuanto a los 17 pacientes que no lograron la supresión viral, 10 poseían esquemas basados en INNTR, 4 basados en IP/r y 3 basados en INI. Trece de ellos se mantuvieron con viremia de bajo nivel (CV < 200 cps/mL persistente¹), y en su mayoría cambiaron a terapia con mayor barrera genética¹², logrando posterior a las 96 semanas de seguimiento la supresión viral. En 4 pacientes no se pudo evidenciar la supresión virológica debido a traslado, abandono o fallecimiento. Se observó falla virológica en 3 casos, logrando en uno de ellos la supresión virológica tras el cambio de TAR, sin poder continuar el seguimiento en los otros casos, debido a fallecimiento o abandono de los pacientes.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Grupo respondedor	Grupo no respondedor	Valor p
Género			0.166
Masculino	181 (93,30%)	27 (100%)	
Femenino	13 (6,70%)	0	
Edad en años			
27 - 36	68 (35,05%)	10 (37,04%)	0.840
37 - 45	37 (19,07%)	7 (25,93%)	0.403
46 - 54	59 (30,41%)	8 (29,63%)	0.934
55 - 63	16 (8,25%)	1 (3,70%)	0.406
≥ 63	14 (7,22%)	1 (5,70%)	0.497
CD4 basales (cél/mm³)			
0 - 49	52 (26,80%)	9 (33,33%)	0.477
50 - 99	33 (17,01%)	3 (11,11%)	0.437
100 - 149	22 (11,34%)	1 (3,70%)	0.223
150 - 199	14 (7,22%)	3 (11,11%)	0.477
200 - 249	33 (17,01%)	4 (14,81%)	0.775
250 - 300	11 (4,67%)	4 (14,81%)	0.077
≥ 300	29 (14,95%)	3 (11,11%)	0.595
Log₁₀ CV inicial			
5,7 - 6,0	97 (50,00%)	12 (44,44%)	0.589
6,0 - 6,3	61 (31,44%)	7 (25,93%)	0.561
6,3 - 6,6	24 (12,37%)	4 (14,81%)	0.721
≥ 6,6	12 (6,19%)	4 (14,81%)	0.105
Etapa clínica			
A1	15 (7,73%)	4 (14,81%)	0.219
A2	36 (18,56%)	4 (14,81%)	0.636
A3	36 (18,6%)	5 (18,52%)	0.996
B1	2 (1,03%)	0	0.596
B2	11 (5,67%)	1 (3,70%)	0.673
B3	22 (11,34%)	3 (11,11%)	0.972
C1	0	2 (7,41%)	0.000
C2	6 (3,09%)	2 (7,41%)	0.261
C3	66 (34,02%)	6 (22,22%)	0.22
Esquema de TAR			
INTR + IP	26 (13,40%)	4 (14,81%)	0.841
INTR + INNTR	113 (58,25%)	13 (48,15%)	0.321
INTR + INI	55 (28,35%)	10 (37,04%)	0.353

INTR: inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa. IP: inhibidor de proteasa. INNTR: inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa. INI: inhibidor de integrasa.

Discusión

Tras la llegada de nuevos fármacos al arsenal de TAR, con menos efectos secundarios y mayor potencia virológica, las guías para manejo y prevención de la infección por VIH actuales no describen recomendaciones específicas para grupos de pacientes con determinados rangos de CV basal¹³. Esto, debido probablemente a los esquemas actuales basados en INI como primera línea, que son lo suficientemente potentes, independientemente del grado de CV al inicio de la terapia. Si se analiza este escenario en nuestro grupo de estudio, se pudo observar que no hubo diferencias significativas entre el tercer antirretroviral utilizado a partir del pilar terapéutico de dos INTRs (o “backbone” en inglés) incluso con combinaciones actualmente no recomendadas. Esto hace inferir que más allá del esquema que uno decide iniciar en los pacientes, es la magnitud de la CV basal, al igual que la profundidad de la inmunosupresión, los factores que determinan el tiempo que tardará el paciente en lograr la indetectabilidad, sin que esto signifique mayor grado de resistencia a los antirretrovirales. Esto contrasta con las definiciones en la cual se estima un plazo de 6 meses tras el inicio de TAR, como límite para lograr la supresión viral², y con otros estudios donde se ha observado que esquemas basados en INNTR o incluso esquemas de cuatro fármacos (INTR+IP/r+INI), serían superiores a esquemas con IP como tercer fármaco¹⁴.

En Italia, en 2013, se realizó un estudio con 1.430 pacientes (210 de ellos con CV > 500.000 cps/mL), midiendo el porcentaje de indetectabilidad a las 24 y 48 semanas, existiendo una diferencia significativa para aquellos pacientes que iniciaban TAR con CV ≥ 500.000 cps/mL, en comparación con CV menores a esa cifra, logrando 50 y 83% de indetectabilidad a las 24 y 48 semanas, respectivamente¹⁵.

De la misma manera, fue presentado en el congreso de Glasgow HIV Drug Therapy en 2014 un estudio con 179 pacientes con CV ≥ 500.000 cps/mL, donde sólo la mitad de ellos logró una CV < 40 cps/mL al año de seguimiento¹⁶.

En nuestro caso, la gran mayoría (87,78%) logró la supresión viral, independientemente del esquema iniciado y la magnitud de la CV de inicio, y la mitad de ellos (48,8%) lo logró antes del año. En los pocos casos (17 pacientes) que no alcanzaron la supresión viral, la mayoría de ellos (13 pacientes) se mantuvo con viremias de bajo nivel, alcanzando la supresión viral con esquemas de mayor potencia virológica, sin lograr evidenciar mutaciones de resistencia. Se realizó genotipificación en sólo 3 casos (17,6% del total que no lograron la supresión viral), confirmando resistencia virológica en los 3 pacientes. En un caso no se logró obtener mayores antecedentes respecto al seguimiento.

Tabla 2. Tiempo a supresión viral (días) según CV inicial al momento de iniciar TAR

Log ₁₀ CV inicial	Media (semanas)	Desviación estándar (semanas)
5,7 – 6,0 (5 x 10 ⁵ – 1 x 10 ⁶)	50	31
6,1 – 6,3 (1,25 x 10 ⁶ – 2 x 10 ⁶)	70	52
6,4 – 6,6 (2,5 x 10 ⁶ – 4 x 10 ⁶)	75	54
> 6,6 (> 4 x 10 ⁶)	66	42

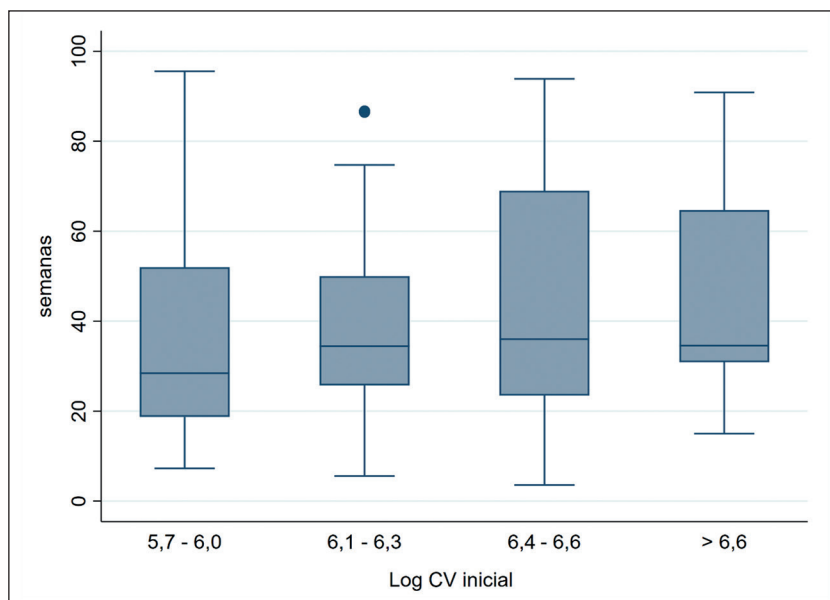


Figura 1. Tiempo a supresión viral (días) según CV inicial al momento de iniciar TAR.

Tabla 3. Tiempo a supresión viral (días) según recuento de CD4 basales al momento de iniciar TAR

CD4 basales (cél/mm ³)	Media (semanas)	Desviación estándar (semanas)
0 – 49	68	59
50 – 99	58	43
100 – 149	72	52
150 – 199	40	23
200 – 249	55	38
250 – 299	35	20
> 300	82	60

Finalmente, otro de los factores que se asoció de forma significativa con mayor tiempo para lograr la supresión viral, fue la edad (> 63 años al inicio de TAR), lo que podría hablar de posibles mecanismos de inmunosenescencia en estos pacientes.

En el estudio de Armenia y cols., del grupo italiano ICONA, con 5.766 pacientes analizados, en su mayoría con CV < 100.000 cps/mL al inicio de TAR, 545 pacientes iniciaron TAR con CV \geq 500.000 cps/mL, y se observó que el riesgo de rebote viral era mucho mayor en ese grupo, versus los que iniciaban TAR con CV < 100.000 cps/mL¹⁷. Si bien existen pocos estudios que abordan la evolución de pacientes con VIH que inician TAR con CV > 500.000 cps/mL, se han propuesto teorías acerca de que, a mayor exposición viral en el tiempo, mayor sería el riesgo de resistencia por mutaciones de éste, exponiendo al paciente a fracaso virológico¹². En nuestro estudio no se observó tal evolución, presentando sí, un mayor tiempo hasta la indetectabilidad, lo que hace cuestionar el tiempo tradicional de respuesta esperada y sugiere plantear cierta flexibilidad al límite de seis meses que se define como plazo para lograr una supresión viral en estos pacientes.

Este estudio está sujeto a varias limitaciones. Al ser un diseño retrospectivo, no se pudo controlar ni incidir en el esquema terapéutico que se decidió en cada paciente. Además, como se señaló en la Tabla 3, no se logró establecer para todos los rangos de CD4 la correlación que a mayor profundidad de la inmunosupresión basal al momento de iniciar TAR, mayor es el tiempo en lograr la supresión viral. Esto pudo haber estado en relación al n de cada grupo, los cuales no fueron pareados, pudiendo determinar e incidir en el tiempo demorado a lograr la supresión viral. Asimismo, y debido a la aparición de nuevos antirretrovirales, que en la actualidad son de mayor potencia, menor cantidad de comprimidos y con menos efectos secundarios, muchos de los esquemas que se iniciaron durante la primera parte del estudio, hoy en

día están obsoletos y no son recomendables en la práctica actual. Asimismo, y al existir pocos pacientes – 8,2% del total - que recibieron esquemas basados en INI (hoy recomendados como terapia de elección) en pacientes vírgenes a TAR, no fue posible establecer una superioridad de éstos sobre el resto de los esquemas de TAR. Por último, se desconocen otros factores que pudieron haber incidido en el tiempo que demoraba cada paciente en lograr la indetectabilidad de la carga viral: mala adherencia a TAR, coinfección con otros virus y resistencia primaria, entre otras variables.

En conclusión, los pacientes que inician TAR con CV \geq 500.000 cps/mL demoran más tiempo para lograr la supresión viral, en algunos casos hasta dos años, sin que esto lleve aparentemente consigo mayor tasa de fracaso virológico. Al mismo tiempo, a mayor magnitud de CV como profundidad de la inmunosupresión al momento del inicio de TAR, mayor será el tiempo para lograr indetectabilidad viral, situación que también se observa en los pacientes de mayor edad. Esto contrasta con las guías actuales, las que recomiendan considerar fracaso, y actuar en consecuencia de ello, cuando a los seis meses de iniciada la TAR no se ha logrado la indetectabilidad, más allá de la TAR elegida, donde actualmente, son todas efectivas, independiente de la CV que presente el paciente.

Queda por dilucidar en futuros estudios si los esquemas disponibles en la actualidad –la mayoría en base a INI–, asociados a menor cantidad de comprimidos (co-formulados) tendrán un impacto en la efectividad de estas, reflejándose en mayor rapidez para lograr la supresión viral, y que conlleve en consecuencia a menor morbimortalidad con los pacientes con infección por VIH.

Referencias bibliográficas

- 1.- US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. 2018. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
- 2.- European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 10.0, November 2019. https://www.eacsociety.org/media/2019_guidelines-10.0_final.pdf.
- 3.- Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida, VIH/SIDA. Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013. <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPCVIH.pdf>.
- 4.- Gupta R, Hill A, Sawyer A, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 712-22. doi: 10.1086/590943.
- 5.- Townsend D, Troya J, Maida I, Pérez-Saleme L, Satta G, Wilkin A, et al. First HAART in HIV-infected patients with high viral load: value of HIV RNA levels at 12 weeks to predict virologic outcome. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2009; 8(5): 314-7. doi: 10.1177/1545109709343966.
- 6.- Saag M, Benson C, Gandhi R, Hoy J, Landovitz R, Mugavero M, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018; 320(4): 379-96. doi: 10.1001/jama.2018.8431.
- 7.- Egger M, May M, Chêne G, Phillips A N, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1- infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29. doi: 10.1016/s0140-6736(02)09411-4.
- 8.- Jaén A, Esteve A, Miró J M, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, 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: 212-20. doi: 10.1097/qai.0b013e31815ee282.
- 9.- Günthard H F, Saag M S, Benson C A, del Rio C, Eron J J, Gallant J E, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society - USA panel. *JAMA*. 2016; 316 (2): 191-210. doi: 10.1001/jama.2016.8900.
- 10.- Molina J, Diaz-Menendez M, Plana M, Zamora J, Lopez-Velez R, Moreno S. Very late initiation of HAART impairs treatment response at 48 and 96 weeks: results from a meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 312-21. doi: 10.1093/jac/dkr478.
- 11.- Haubrich R H, Riddler S A, Ribaldo H, Drenzo G, Klingman K L, Garren K W, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-

- sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. *AIDS* 2011; 25: 2269-78. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834d0c20.
- 12.- Afani A, Gallardo A. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infectol* 2011; 28 (5): 461-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000600011>.
- 13.- Saag M, Gandhi R T, Hoy J F, Landovitz R J, Thompson M A, Sax P E, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV Infection in adults 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2020; 324(16):1651-69. doi: 10.1001/jama.2020.17025.
- 14.- Santoro M M, Di Carlo D, Armenia D, Zaccarelli M, Pinnetti C, Colafigli M, et al. Viro-immunological response of drug-naive HIV-1- infected patients starting a first-line regimen with viraemia > 500,000 copies/ml in clinical practice. *Antivir Ther* 2018; 23 (3): 249-57. doi: 10.3851/IMP3197.
- 15.- Santoro M, Armenia D, Alteri C, Flandre P, Calcagno A, Santoro M. Impact of pre-therapy viral load on virological response to modern first-line HAART. *Antivir Ther* 2013; 18: 867-76. <https://doi.org/10.3851%2FIMP2531>.
- 16.- Sterrantino G, Zaccarelli M, Prati F, Boschi A, Sighnolfi L, Borghi V. Four-drugs regimen containing raltegravir is highly effective in HIV patients starting therapy with > 500,000 copies/mL viral load. *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17(Suppl 3):19774. doi: 10.7448/IAS.17.4.19774.
- 17.- Armenia D, Di Carlo D, Cozzi-Lepri A, Calcagno A, Borghi V, Gori C, et al. Very high pre-therapy viral load is a predictor of virological rebound in HIV-1-infected patients starting a modern first-line regimen. *Antivir Ther* 2019; 24(5): 321-31. doi: 10.3851/IMP3309.