

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**RESPUESTA INMUNOLÓGICA DISCORDANTE
EN PACIENTES CON INFECCIÓN O POR EL
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
NO TRATADAS PREVIAMENTE QUE INICIAN
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN
ACTIVIDAD (TARGA): PREVALENCIA
FACTORES, PREDICTORES Y EVOLUCIÓN
CLÍNICA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Lara María Tamargo Chamorro

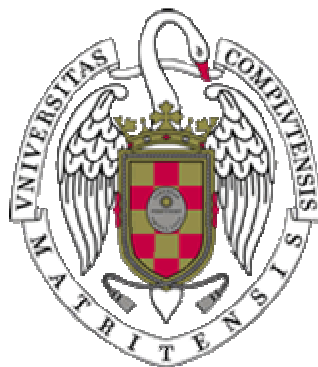
Bajo la dirección de los doctores

Rafael Rubio García
Ángel del Palacio Pérez-Medel

Madrid, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



“RESPUESTA INMUNOLÓGICA DISCORDANTE EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
NO TRATADOS PREVIAMENTE QUE INICIAN TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA): PREVALENCIA,
FACTORES PREDICTORES Y EVOLUCIÓN CLÍNICA”.

Lara María Tamargo Chamorro

MADRID, 2009.

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Rafael Rubio García.

Dr. Ángel del Palacio Pérez-Medel.

A mis padres Pilar y Sergio:

Vuestra confianza en mí ha hecho posible la realización de este sueño, vuestro estímulo y sabios consejos así como el ejemplo de toda una vida han sido indispensables para conquistar la meta.

Agradecimientos:

Quisiera expresar mi gratitud más sincera hacia todas las personas sin cuyo apoyo este trabajo no hubiera podido ser llevado a cabo:

En primer lugar a mis Directores de Tesis, Dr. Rafael Rubio García y Dr. Angel Del Palacio, por sus sabios consejos y paciencia infinita. La elaboración de una Tesis, además de representar un desafío científico, de algún modo también representa el anhelo de crecer como persona. Quiero agradecer de forma especial al Dr. Rafael Rubio todo el apoyo que me ha brindado en los momentos difíciles, además de profesor y compañero también es amigo.

A los Doctores Federico Pulido, Miguel Torralba y Victor Moreno: su ayuda ha sido de un valor incalculable tanto por sus consejos como su compañía siempre que la he necesitado.

A todo el personal de la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre: Dr. Ramón Costa, Adelina, Merche, Concha, Pilar, Amparo, Amelia. Ni puedo recordar las veces que me habéis sacado de algún que otro apuro, especialmente con la recogida de los datos.

A mis grandes amigos Marta y José: sobran las palabras.

A todos mis amigos y compañeros que día tras día han confiado en que sacar adelante este proyecto era posible. Por su cariñosa y simpática compañía.

A toda mi familia: padres, hermanos y hermanas, tías y tíos. Porque puedo decir sin titubear que detrás de un Proyecto de la índole que sea siempre hay detrás una gran familia.

En último lugar, y no por ello lo menos importante, a todos los enfermos: ellos son el motor de la investigación científica, el principio y el fin últimos del esfuerzo que inevitablemente asumimos. Representan mejor que nadie el afán de superación y libertad de la Humanidad.

SUMMARY:

Since the introduction of highly active antiretroviral therapy the prognostic of patients with HIV infection has been improved significantly. We know that most patients who start HAART achieve a complete immunovirological response but about 10-30% of patients, according published studies, presents a poor CD4 T cell increment despite undetectable HIV viral load (discordant immunological response, DIR). The definition of DIR and the characteristics of patients included in published studies, are heterogeneous and it is difficult to reach a conclusion respect the prevalence, independent associated factors and clinical outcomes in patients with DIR. We included 272 naïve-antiretroviral HIV infected patients in a retrospective cohorts study, who started antiretroviral therapy with a HAART regimen in the HIV Unit of Hospital Universitario 12 de Octubre in Madrid between January 1997 and January 2003. The patients included presented a complete HIV viral load suppression at least in two consecutive determinations during the first year of follow-up and one of them at month 12. The selected patients had no any concomitant immunosupresor therapy. Epidemiology, clinical, biological and therapeutic variables were collected at baseline visit and the patients were followed-up every 4 months and the determinations of CD4 cell counts, HIV viral load and opportunistic diseases (CDC guidelines, Atlanta 1993) were specifically collected too. The patients were followed-up until 24 months on HAART were completed or until two consecutive HIV viral load were detectable, the suspension of HAART were necessary or the patient were lost during the follow-up or dead. DIR was defined as the increment in CD4 cell counts less or similar to $100\text{cell}/\text{mm}^3$ respect baseline count despite undetectable HIV viral load at month 12 on HAART. The study aims were to analyze the DIR prevalence at months 12 and 24, the independent associated factors to DIR and describe the clinical outcomes observed in patients with DIR. We analyzed the same goals in patients with less than $200\text{CD4 cell}/\text{mm}^3$ counts at baseline. The prevalence of DIR was 33% at month 12 and 18% at month 24. The independent associated factors to DIR were a minor baseline HIV viral load (RR=0.52, IC95%=0.33-0.81, p=0.004), HCV co-infection (RR=2.28, IC95%=1.24-4.19, p=0.008) and d4T versus AZT treatment (RR=0.48, IC95%=0.25-0.89, p=0.02) at month 12 and a minor baseline HIV viral load (RR=0.48, IC95%=0.26-0.90, p=0.02), HCV co-infection (RR=2.81, IC95%=1.19-6.61, p=0.01) and a mayor baseline CD4 cell counts (RR=1.36, IC95%=1.09-1.69, p=0.005) at month 24. The opportunistic diseases incidence was 8.4% and there were no significant statistical differences between patients with and without DIR. The patients with severe baseline immunodepression had a prevalence of DIR of 33% and 11% at months 12 and 24 respectively; the independent associated factor to DIR was d4T versus AZT treatment (RR=0.41, IC95%=0.19-0.87, p=0.02) at month 12 and no independent associated factor were observed at month 24; the opportunistic diseases incidence was 8.7% and no significant statistical differences were observed between patients with and without DIR.

ÍNDICE..... Pag. 5.

1. INTRODUCCIÓN.....	7.
1.1 Características del virus de la inmunodeficiencia adquirida humana.....	8.
1.2 Conceptos sobre inmunopatología en la infección por VIH.....	10.
1.2.1 Mecanismos de linfopenia.....	11.
1.2.2 Respuesta inmune frente a la infección por VIH.....	14.
1.2.3 Estadaje de la infección.....	16.
1.3 Impacto del tratamiento antirretroviral de gran actividad en la infección VIH:.....	20.
1.3.1 Generalidades.....	20.
1.3.2 Aspectos inmunológicos.....	23.
1.4 Conceptos sobre respuesta inmunológica discordante.....	29.
1.5 Tratamientos inmunomediados.....	42.
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:.....	44.
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:.....	46.
4. PACIENTES Y MÉTODOS:.....	48.
4.1 Diseño del estudio.....	49.
4.2 Definiciones.....	49.
4.3 Criterios de selección.....	50.
4.4 Criterios de exclusión.....	50.
4.5 Tablas de clasificación de evolución clínica de los CDC de Atlanta de 1993.....	51.
4.6 Localización del estudio.....	52.
4.7 Variables estudiadas.....	52.
4.7.1 Basales.....	52.
4.7.2 Durante el seguimiento.....	52.
4.8 Periodo de inclusión, tiempo de seguimiento y causas de censura.....	53.

4.9 Descripción de las técnicas microbiológicas y analíticas empleadas.....	53.
4.9.1 Medición de la carga viral.....	53.
4.9.2 Cuantificación de linfocitos T CD4 en sangre periférica.....	54.
4.10 Análisis estadístico.....	54.
4.11 Cuestionario de recogida de datos.....	55.
5. RESULTADOS:.....	57.
5.1 Características basales de la población global.....	58.
5.2 Seguimiento de la población global de estudio:.....	62.
5.2.1. Descripción de los subgrupos de la población global en los meses 12 y 24.....	62.
5.2.2. Respuesta inmunológica al TARGA de la población global.....	64.
5.3 Factores relacionados con la respuesta inmunológica discordante en los meses 12 y 24.....	68.
5.4 Evolución clínica de la población de estudio.....	73.
5.5 Subanálisis del grupo de pacientes severamente inmunodeprimidos:.....	76.
5.5.1. Características basales de la población.....	76.
5.5.2. Descripción de las características basales por subgrupos.....	80.
5.5.3. Evolución inmunológica al TARGA.....	80.
5.5.4. Factores relacionados con la respuesta inmunológica discordante en la población..	85.
severamente inmunodeprimida.....	85.
5.5.5. Evolución clínica en los pacientes severamente inmunodeprimidos.....	89.
6. DISCUSIÓN.....	92.
7. CONCLUSIONES.....	106.
8. BIBLIOGRAFÍA.....	108.
9. ABREVIATURAS.....	122.
10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	125.

1. INTRODUCCIÓN:

1.1 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

VIH:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus descubierta en 1970 por Howard Temin y David Baltimore. La familia *Retroviridae* está compuesta por un gran número de virus diferentes que, entre otros, infecta a vertebrados y que en su diversidad presentan similitud genómica, estructural y replicativa. Clasificados en siete géneros diferentes, el VIH se incluye dentro de los *Lentivirus*. Éstos, junto con los *Deltarretrovirus* (Virus de la leucemia de células T en humanos, HTLV), tienen la capacidad de infectar a los humanos. El VIH tiene efecto citopático sobre la célula infectada, no es oncogénico y tiene un genoma de gran complejidad a diferencia del HTLV-1 que por el contrario inmortaliza la célula infectada y es oncogénico.

Los Retrovirus en general están compuestos por una envuelta constituida por una glicoproteína de superficie (gp120) y una proteína transmembrana (gp41) y una cápside que incluye: las proteínas de la matriz, las de la propia cápside y la nucleocápside, las enzimas necesarias para su replicación (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa), proteínas no esenciales y el genoma viral constituido por dos moléculas de RNA.

El ciclo replicativo del VIH comienza con la fusión de la envuelta viral con la membrana celular diana previa a la entrada en la misma. El principal receptor es el CD4 que se encuentra en los linfocitos T CD4 y en los monocitos/macrófagos y al que se une específicamente la glicoproteína de la envuelta del VIH gp120. Posteriormente y como consecuencia de un cambio conformacional en la gp120 que pone al descubierto epítomos que estaban ocultos, se facilita la unión a un co-receptor que tras provocar un segundo cambio conformacional en la gp41 permite el acercamiento de las membranas

celular y viral y su fusión. Los principales co-receptores utilizados por el VIH son el CCR5 y CXCR4.

Tras la fusión, la nucleocápside viral entra en el citoplasma y se inicia el proceso de la retrotranscripción que permite la síntesis de DNA proviral a partir del RNA vírico con ayuda de la transcriptasa inversa tras un complejo proceso. Precisamente la actividad de esta enzima viral representa una de las dianas terapéuticas más importantes con el empleo de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) y no análogos de nucleósido (ITINAN)¹.

Una vez finalizada la retrotranscripción del material RNA viral en DNA doble cadena, éste es transportado al núcleo celular en donde se integra en forma de DNA proviral con la participación de la integrasa viral. De esta forma se garantiza la estabilidad del genoma viral. Distintos fármacos que actúan a este nivel se encuentran en fase de desarrollo en la actualidad.

Para la generación de nuevos viriones, es necesaria la expresión de los genes virales y la síntesis del RNA que el VIH lleva a cabo utilizando la maquinaria de la célula infectada. Y tras la síntesis de los distintos componentes del virus, el ensamblaje que permita la salida de la célula para continuar con su ciclo replicativo.

No obstante un paso más es necesario para conseguir la viabilidad y capacidad infectiva de los virus antes de su salida de la célula, la maduración de las partículas virales. Esta maduración es llevada a cabo por la proteasa viral que corta las poliproteínas precursoras. Los inhibidores de la proteasa (IP) actúan en este punto y son uno de los más potentes antirretrovirales.

Todos los retrovirus y, por supuesto el VIH también, son virus con una alta tasa de variabilidad genética^{2, 3} lo que les confiere una gran capacidad adaptativa por la continua producción de mutantes. En parte los problemas para controlar la infección por

VIH son reflejo de la dificultad para interferir sobre esta capacidad adaptativa dado que se generan muy rápidamente distribuciones de mutantes sometidos a competición y selección³⁻⁵.

1.2 CONCEPTOS SOBRE INMUNOPATOLOGÍA EN LA INFECCIÓN POR VIH:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tiene como manifestación clínica final el conocido síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida o SIDA, caracterizado por la destrucción progresiva del sistema inmunitario tanto de forma cuantitativa como cualitativa.

Esta destrucción del sistema inmunológico condiciona la aparición de distintas enfermedades infecciosas oportunistas así como una serie de manifestaciones de distinta índole tales como trastornos neurológicos y/o tumorales. Esto es así debido al doble tropismo del VIH para infectar tanto a linfocitos como a células de estirpe macrófaga como consecuencia de su especificidad por el marcador de superficie CD4 presente en estas células.

El daño neurológico viene dado por la alteración de la funcionalidad de la microglía del sistema nervioso central (uno de los “santuarios” de la infección donde se favorece la replicación viral residual, la diversificación antigénica y la generación de variantes resistentes a fármacos dada la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica a determinados fármacos).

No obstante cabe señalar que es en los linfocitos T CD4⁶⁻⁸ infectados donde el VIH se replica con una cinética muy agresiva condicionando la profunda inmunodepresión que caracteriza la infección crónica secundaria a la linfopenia por la acción directa del virus y a otros fenómenos que describimos a continuación así como la disfuncionalidad del sistema inmune a distintos niveles.

Podríamos decir que la fisiopatología del SIDA es un proceso extraordinariamente complejo en el que se implican distintos mecanismos algunos de los cuales no son todavía totalmente comprendidos.

La fisiopatología de la infección viene marcada por una parte por la pérdida progresiva de linfocitos T CD4, la infección de las células macrofágicas y las alteraciones funcionales del sistema inmunológico ocasionadas secundariamente. La capacidad del virus de infectar de forma latente los linfocitos T CD4 y las células de estirpe mononuclear-fagocítica localizadas en submucosas, sistema nervioso central, órganos linfoides y probablemente sistema reproductor, contribuye a perpetuar la infección en el tiempo.

1.2.1. Mecanismos de linfopenia:

No resulta sorprendente que dada la agresiva cinética de replicación viral, la destrucción de los linfocitos T CD4 sea en su mayoría secundaria al efecto citopático directo viral. Se calcula que en torno a 10^8 linfocitos T CD4 son destruidos diariamente por el VIH⁹. Este dato es tan sólo estimativo dado que los modelos de cálculo presuponen una distribución homogénea de los linfocitos entre la sangre periférica y los órganos linfoides en donde se encuentran de forma mayoritaria. Pero no es el único mecanismo implicado en la compleja trama que condiciona la inmunodepresión de la infección crónica, cabría señalar además:

- 1.2.1.1. Proceso de redistribución linfocitaria.
- 1.2.1.2. Mecanismos de destrucción indirecta: inmunomediada e inducida por partículas virales.
- 1.2.1.3. Bloqueo de la activación y proliferación linfocitaria (Hemostasia).

- 1.2.1.1. Proceso de redistribución linfocitaria: Se ha observado que la acumulación de virus en los ganglios linfoides origina un atrapamiento de linfocitos a dicho nivel en torno a las células dendríticas recubiertas de viriones¹⁰. Este fenómeno de secuestro a nivel ganglionar se ve apoyado por estudios en los que se observa un incremento de linfocitos T CD4 en las primeras semanas de tratamiento antirretroviral de gran actividad. Representa, de hecho, la redistribución de los linfocitos a sangre periférica desde los ganglios como consecuencia de la caída drástica de la carga viral en el tejido linfoide¹¹.
- 1.2.1.2. Mecanismos indirectos de destrucción:

1.2.1.2.1. inmunomediados:

Una vez que los linfocitos T CD4 han sido infectados, expresan distintas proteínas virales en sus moléculas HLA-I mediante el fenómeno de presentación celular a los linfocitos citotóxicos o linfocitos T CD8. Esto convierte a los linfocitos T CD4 en célula diana de su propio sistema inmune que secundariamente son destruidos por los linfocitos citotóxicos¹² una vez éstos han sido activados. En la fase de primoinfección se observa como existe una correlación entre la caída de los linfocitos T CD4 y la expansión clonal de los linfocitos T CD8 anti-VIH.

1.2.1.2.2. mediada por partículas virales (Apoptosis):

También conocida como muerte celular programada, está caracterizada por la auto-fragmentación del DNA. Es un mecanismo fisiológico observado en distintos momentos de la vida como por

ejemplo en la embriogénesis y otros sistemas de desarrollo de vital importancia en el control del crecimiento celular. La apoptosis se desencadena por distintas vías mediadas por diferentes moléculas: anticuerpos monoclonales anti CD4 que inducen activaciones incompletas del linfocito T CD4 que programan la muerte celular o el contacto de partículas virales como la gp120¹³, gp41¹⁴, Vpr o Tat^{15, 16} con el linfocito T CD4 después de su activación. La apoptosis también puede afectar al linfocito T CD8, monocito y células del sistema nervioso¹⁷⁻¹⁹.

La apoptosis de los linfocitos T CD4 no infectados está mediada por citocinas de la familia del TNF.

- 1.2.1.3. La alteración en la homeostasis linfocitaria:

- 1.2.1.3.1. Anergia:

- Se define como la falta de activación linfocitaria en respuesta a estímulos. Distintos componentes virales la pueden inducir y es consecuencia de un defecto de transducción de señal en el linfocito T por distintos mecanismos²⁰.

- 1.2.1.3.2. Bloqueo en la regeneración linfocitaria:

- La cinética de replicación viral en la fase crónica de la infección, bloquea la entrada de los linfocitos T CD4 en su ciclo de mitosis tanto a nivel central (timo y/o médula ósea) como periférico²¹ (órganos linfoides). Al iniciar el tratamiento antirretroviral y con el control de la replicación viral el porcentaje de linfocitos T CD4 en división aumenta y se hace similar al de los pacientes no infectados.

1.2.1.3.3. Hiperactivación y agotamiento inmune:

La replicación viral observada en la fase crónica de la infección conlleva un estado de hiperestimulación inmunológica y de sobrecarga antigénica crónica²²⁻²⁴ y por tanto los linfocitos experimentan un elevado número de ciclos de mitosis para mantener un reservorio de células efectoras eficaz, pero en detrimento de las células memoria²⁵. Se ven afectados tanto los linfocitos T CD4 como los linfocitos T CD8.

Los distintos mecanismos de linfocitopenia descritos contribuyen de forma global a la misma, aunque todavía está por determinar la importancia de cada uno de los mecanismos en la consecución de la misma y son en la actualidad objeto de una intensa investigación.

1.2.2. Respuesta inmune frente a la infección por VIH:

La infección por el VIH induce una lógica respuesta inmunológica a distintos niveles que a continuación se describe de forma somera para ilustrar el escenario en el que se desarrolla la relación virus-paciente antes de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

a) Respuesta humoral específica: compuesta por anticuerpos frente a múltiples proteínas virales tanto de la envuelta como de la matriz o del material genético²⁶. No obstante se ha observado en distintos trabajos cómo esta ingente cantidad de anticuerpos no es suficiente para controlar la infección dado que en la mayoría de los casos no son neutralizantes²⁷, suscitando dudas acerca del papel de la respuesta humoral en la infección por VIH. Los anticuerpos neutralizantes sintetizados, lo son frente a partículas virales muy específicas como la gp120 o

la gp 41, pero la producción es escasa y los fenómenos de escape viral frente a los mismos, habituales²⁸.

b) Respuesta humoral inespecífica: es la mediada por distintas moléculas solubles con actividad frente al VIH como son el sistema del complemento y los interferones (induce resistencia a la infección). Esta respuesta es insuficiente por sí misma y requiere la colaboración de otros mecanismos para contener la replicación viral.

c) Respuesta celular específica (restringida por el sistema HLA): Tanto la respuesta celular CD4 como la CD8 son básicas en el control de la replicación viral tanto en la primoinfección^{12, 29-31} en donde existe una indemnidad relativa del sistema inmune como en los procesos de reconstitución inmunológica observados durante el tratamiento antirretroviral de gran actividad en especial en los pacientes que parten de una buena situación inmune. Aún así no es infrecuente durante la evolución de la infección, observar un escape viral que puede dificultar con el tiempo el control de la misma.

d) Respuesta celular inespecífica: es decir no restringida por el sistema HLA. Comprende la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y la actividad citotóxica natural (NK).

Ambas respuestas, celular específica e inespecífica, son más intensas en las fases asintomáticas de la enfermedad y su presencia se considera un factor de buen pronóstico en la evolución clínica desfavorable de la infección.

En el contexto de todo este escenario de complejas interacciones celulares, distintos factores solubles denominados quimiocinas, permiten que todo ello sea posible. Facilitan la comunicación entre los distintos elementos efectores de la inmunidad. Son secretadas por linfocitos T CD4, linfocitos T

CD8 y células de los epitelios vaginal-endocervical y rectal y por las células dendríticas de los órganos linfoides. Algunas de ellas tienen actividad anti VIH bloqueando la infección. Quimiocinas como SDF-1, secretada por las células dendríticas de los órganos linfoides o la SDF-1/CXCL12 secretada por células epiteliales presentes en recto, vagina y endocervix, tienen la capacidad de bloquear negativamente los receptores CXCR4 favoreciendo la propagación de las variantes virales R5 sobre todo en las fases iniciales.

1.2.3. Estadiaje de la infección:

Si en la actualidad podemos afirmar que la depleción de linfocitos T CD4 es la característica fundamental de la infección, un papel no menos importante juega la participación de las células macrofágicas, que en cierto modo actúan como propagadoras de la infección mediante el procesamiento y presentación de los distintos antígenos virales y la coordinación de las respuestas inmunológicas al producir citocinas y factores de crecimiento.

En las fases tempranas de la infección, las primeras células infectadas por el virus son las pertenecientes al sistema linfoide difuso o asociado a mucosas próximo a la puerta de entrada de la infección. Aquí las células dendríticas y de Langerhans y los linfocitos B y T, conforman folículos linfoides en donde se inicia la infección por VIH y se producen los procesos de reactivación-reinfección en los centros germinales. La síntesis de anticuerpos de tipo IgA en las submucosas podría tener un papel protector frente a la infección a nivel local y en las primeras horas^{32, 33}.

Los fenómenos de presentación antigénica protagonizados por las células dendríticas, estimulan una activación de los linfocitos circundantes, que han reconocido los antígenos virales, lo que facilita no sólo la infección de los mismos sino también el

inicio de la transcripción viral y replicación del VIH³⁴, fenómeno extraordinariamente rápido y agresivo siendo la diseminación viral, entonces, inmediata y explosiva. La lectina DC-SIGN³⁵ presente en las membranas de las células dendríticas, permite la interacción entre los viriones y los linfocitos y su infección.

La diseminación de la infección se produce en aproximadamente siete días, previa migración de las células presentadoras de antígenos y linfocitos y del propio virus desde la puerta de entrada a órganos linfoides lejanos pasando por los ganglios regionales.

En esta fase temprana de la infección es posible detectar un reservorio de linfocitos infectados tanto en fase de replicación activa (carga viral) como en fase de latencia (DNA proviral) que se asemeja al observado en la fase crónica de la infección³⁶,
37.

La rápida replicación viral condiciona una extensión masiva de la infección. La capacidad innata del VIH para infectar de forma latente las células CD4+ le permite escapar al control inmunológico desde fases muy iniciales^{38, 39}. El acantonamiento del virus en el tejido linfoide precozmente, favorece a la propagación del virus. La disposición del virus en este tejido es tanto extracelular (viriones) como intracelular (DNA proviral en los linfocitos T CD4). Aquí, el VIH mayoritariamente está integrado de forma latente como DNA proviral en los linfocitos T CD4 y en una ínfima proporción (inferior al 1%) en fase de replicación activa responsable de la desbordante producción de viriones⁹ y de la linfopenia por efecto citopático directo de los linfocitos T CD4 que se encuentran activados.

La replicación viral creciente se acompaña de un deterioro progresivo y profundo del sistema inmunitario²¹ en el que a la pérdida gradual y progresiva en el número de linfocitos T CD4 y a más largo plazo los linfocitos T CD8, hay que añadir

los trastornos en su funcionalidad y en la de los complejos fenómenos que mantienen interrelacionados los distintos tipos celulares y moleculares del sistema inmunitario.

La capacidad para regenerar los linfocitos destruidos durante la infección se encuentra severamente comprometida a medida que avanza la infección dada la pérdida poblacional de linfocitos *virgen*.

En el estadio más precoz o primoinfección, que oscila entre cuatro y doce semanas, es posible tan sólo detectar actividad antiviral celular en ausencia de anticuerpos (periodo ventana) mediante la caracterización clonal de linfocitos T CD8 anti VIH del paciente lo que podría reflejar la importancia de la misma en el control de la replicación viral. La ausencia de respuesta humoral en esta etapa no necesariamente implica una ausencia o retardo en el desencadenamiento de la misma, sino que pudiera ser que factores no del todo bien conocidos, la enmascararan y muy probablemente tanto la respuesta citotóxica como la humoral son fundamentales en la contención de la infección. No obstante la actividad citotóxica no es capaz de contener la infección que ya desde los primeros momentos se ha acantonado en los tejidos linfoides incluso en las primeras horas de la infección.

Tras esta primera fase de primoinfección se alcanza un relativo control de la replicación caracterizado por un equilibrio⁴⁰ entre la virulencia de las cepas infectantes y la actividad inmunológica defensiva del paciente que tiene su reflejo en la carga viral basal más o menos mantenida durante la fase crónica de la infección en la que el deterioro del sistema inmunológico es progresivo. Durante años la respuesta celular y humoral frente al VIH mantiene una gran actividad caracterizándose por una sobreestimulación mantenida del sistema inmune que le incapacitará progresivamente para controlar la replicación viral.

En el contexto de todo esto hay que tener en cuenta que el virus tiene mecanismos de escape (capacidad para entrar rápidamente en una fase de latencia en los reservorios infectados y la capacidad para generar una gran variabilidad en las proteínas estructurales del virus dada la alta tasa de error de la transcriptasa inversa) para eludir el control inmunológico.

Los estadios avanzados de la infección se caracterizan por una auténtica claudicación inmunológica que desemboca en la aparición de infecciones oportunistas y/o procesos tumorales como consecuencia de una probable replicación viral desproporcionada en el seno de una imposibilidad inmunológica tanto celular como humoral para la contención de la misma.

Durante la infección por VIH también se han observado defectos en la respuesta de los linfocitos T CD4 memoria frente a los antígenos virales que se pueden revertir tras iniciar tratamiento antirretroviral eficaz⁴¹. La actividad de los linfocitos T CD8 también se ve disminuida durante la infección como se ha podido observar en distintos estudios que demuestran una menor expresión de marcadores celulares de superficie⁴².

En general existe una correlación entre la disminución en la cifra absoluta de linfocitos T CD4 y un incremento en factores de activación inmunológica que contribuye a la patogénesis de la infección por VIH⁴³. Esta activación inmunológica es reflejo de la intensa y continua presentación antigénica que se ve disminuida de forma importante tras el inicio del tratamiento antirretroviral con la correspondiente disminución de los distintos marcadores celulares de activación.

A modo de resumen podríamos decir que la infección por el VIH puede ser considerada una viriasis del sistema inmune que se caracterizaría por: una progresiva depleción de los linfocitos T CD4, la disfunción de los mecanismos homeostáticos de regeneración celular y la activación crónica y aberrante del sistema inmunitario. Todo

ello conduce, en ausencia de tratamiento, a una inmunodeficiencia severa e irreversible que condiciona la aparición de infecciones oportunistas y finalmente a la muerte.

A medida que la infección progresa existe una pérdida paulatina y preferente de linfocitos T CD4 *virgen* (CD45RA+) mientras que los linfocitos memoria (CD45RO+) permanecen más estables⁴⁴. Esto probablemente es debido a una mayor tasa de proliferación celular de las fracciones memoria así como a una acelerada conversión de linfocitos *virgen* a memoria durante el curso de la infección⁴⁵. Por otra parte, el propio VIH ejerce un efecto timopático dada la capacidad del mismo para infectar a los timocitos prácticamente a lo largo de toda la ontogenia tímica^{46, 47}, más frecuentemente observada en las cepas víricas CXCR4. En estadios muy avanzados de la infección se ha observado una intensa atrofia tímica⁴⁸. Durante la infección por el VIH y también en relación con el tratamiento antirretroviral⁴⁹⁻⁵¹, el timo actuaría como fuente de reposición de linfocitos T CD4 *virgen* por timopoyesis pero también por expansión periférica (sin perder su fenotipo, ya que esta expansión no está dirigida por el antígeno) como parte de mecanismos homeostático.

1.3 IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA INFECCIÓN POR VIH:

1.3.1 Generalidades:

La historia del tratamiento antirretroviral puede dividirse en tres etapas bien diferenciadas. 1) la era de la monoterapia con zidovudina o AZT (1989-1995), 2) la breve etapa de la biterapia con dos análogos de nucleósidos (1995-1996) y 3) la era TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad , desde finales de 1996 hasta la actualidad).

Tanto la monoterapia como la biterapia suprimían tan sólo de forma parcial la replicación viral y por tanto ejercieron un escaso impacto en la morbimortalidad de los pacientes.

La introducción del TARGA modificó de manera decisiva el pronóstico clínico.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad o triple terapia es aquél conformado por la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales que actúan de manera simultánea en distintas dianas del ciclo biológico del virus lo que produce una marcada y sostenida reducción de la replicación viral con una indetectabilidad de la viremia en tan sólo pocas semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente un incremento precoz, sostenido de los linfocitos T CD4 y muy superior al observado con la mono o biterapia^{52, 53}. El TARGA condiciona de esta forma un importante descenso de la tasa de progresión a SIDA, la disminución de los ingresos hospitalarios y sus costes asociados y un aumento en la supervivencia⁵⁴.

La estructura básica del TARGA es la asociación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos (AN) y un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado o no con ritonavir o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (NN) o la asociación de tres inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos, es decir:

- a) 2 AN + 1 IP.
- b) 2 AN + 1 NN.
- c) 3 AN.

El TARGA ha demostrado que modifica de manera significativamente favorable la morbimortalidad de la infección por VIH-1⁵⁴⁻⁵⁸, es decir favorece la disminución de la incidencia de la mortalidad, las enfermedades definitorias de SIDA y el número de ingresos hospitalarios, tanto en aquellos pacientes asintomáticos como sintomáticos de

la enfermedad, al favorecer la recuperación tanto cuantitativa como cualitativa del sistema inmunológico⁵⁹⁻⁶¹ documentada de forma extensa en la literatura en los últimos años.

Desde la introducción de los inhibidores de la proteasa en 1996 como fármacos antirretrovirales de gran potencia en combinación con los existentes en aquel momento, se inicia una verdadera carrera en la consecución del control de la infección que establece como objetivos prioritarios tanto el control de la replicación viral como la reconstitución inmunológica, nunca vista con anterioridad y que marca tan sólo el principio de lo que será el complejo arsenal terapéutico disponible con posterioridad.

En la actualidad contamos con algo más de 20 fármacos antirretrovirales. La elección de un determinado régimen de TARGA debe individualizarse en función del grado de inmunodepresión y viremias basales del paciente, la adherencia al mismo, complejidad de la posología, las restricciones alimentarias requeridas, efectos secundarios a corto, medio y largo plazo, potenciales interacciones farmacológicas y futuras opciones terapéuticas que deben ser reservadas en caso de fracaso terapéutico.

El TARGA consigue disminuir de forma importante la cinética de la replicación viral determinada por la disminución e incluso la indetectabilidad del RNA viral en el plasma y secundariamente incrementar la cifra absoluta de linfocitos T CD4 en sangre periférica^{62, 63} y subsecuentemente la ralentización de la historia natural de la infección⁶⁴.

Los objetivos primarios del tratamiento son la consecución de una supresión de la viremia máxima y prolongada, el restablecimiento o conservación de la función inmunológica, la mejoría de la calidad de vida y la disminución de la morbimortalidad relacionadas con la infección por el VIH.

La disminución de la viremia es responsable de importantes beneficios clínicos⁶⁵.

El TARGA en la mayoría de los casos consigue incrementar los linfocitos T CD4 en al menos 100-200 células/mm³/año aunque en este sentido las respuestas individuales son variables y en la medida que la supresión viral es mayor, la funcionalidad de los linfocitos T CD4 se ve optimizada⁶⁶.

Los distintos regímenes de tratamiento antirretroviral que existen en la actualidad no consiguen erradicar la infección por distintas razones dado que desde estadios muy iniciales de la infección, existe un reservorio de linfocitos T CD4 infectados de forma latente⁶⁷, cuya vida media es muy prolongada incluso en presencia de la supresión de la viremia plasmática. Además la supresión prolongada de la replicación viral en plasma no excluye la posibilidad de que exista replicación activa en los tejidos linfoides y otros santuarios.

1.3.2 Aspectos inmunológicos:

La indicación del inicio del TARGA viene determinada por la situación clínica, la cifra de linfocitos T CD4 y la carga viral plasmática del ARN del VIH del paciente. En líneas generales y siguiendo las recomendaciones de todas las guías internacionales y nacionales, todos los pacientes con una infección por VIH sintomática (eventos B y/o C de los CDC de Atlanta de 1993) y aquéllos que aún estando asintomáticos presentan una cifra de linfocitos T CD4 inferior a 200 células/mm³ deben recibir tratamiento antirretroviral⁶⁸. Los pacientes asintomáticos con linfocitos CD4 superiores a 350 células/mm³ pueden diferir el inicio del TARGA y aquéllos en los que los linfocitos CD4 se encuentran entre 200 y 350 células/mm³ el tratamiento se debe recomendar aunque en la actualidad es objeto de debate cuál sea la mejor actitud y donde más

dificultades se encuentra para interpretar la abundante bibliografía disponible. No obstante, en este último caso, la decisión de inicio del tratamiento vendrá también determinada por la carga viral plasmática del VIH de modo que a cifras elevadas de ésta, especialmente en pacientes con linfocitos T CD4 más próximos a 200 que a 350 células/mm³, estaría indicado⁶⁹.

El recuento de linfocitos T CD4 y la carga viral plasmática del VIH no solamente son los parámetros utilizados en la toma de decisión del inicio del tratamiento. También se emplean para monitorizar la eficacia del mismo.

Uno de los objetivos del TARGA es conseguir una supresión de la replicación viral lo más rápida y duradera posible. Se observa un descenso rápido de la carga viral inicial (1-2 log₁₀/ml) y el nadir alcanzado a las 4-8 semanas se correlaciona con la durabilidad de la respuesta^{62, 70, 71}. La reducción de la carga viral hasta valores inferiores al límite de detección por las técnicas convencionales (inferior a 50/200 copias/ml) en pacientes sin tratamiento previo y con un buen cumplimiento terapéutico, se suele alcanzar tras una media de 3-8 semanas de TARGA⁷² pudiendo ser más rápida en los pacientes con viremias basales <100000 copias/ml⁷⁰. Para conseguir menos de 20-50 copias/ml son necesarias 4 semanas más por término medio. No obstante, los pacientes que parten de cargas virales altas suelen necesitar más de 24 semanas para alcanzar la indetectabilidad⁷³. La durabilidad de la respuesta virológica a 18-24 meses es mayor en los pacientes que consiguen una carga viral inferior a 20 copias/ml. El control de la viremia va a ser un factor decisivo en la recuperación inmunológica.

Otro de los objetivos del TARGA es la restauración inmunológica que se valora midiendo el incremento de los linfocitos T CD4. De forma paralela a este aumento se observa una disminución de los linfocitos T CD8 y de los marcadores de activación del

sistema inmunológico. El incremento de los linfocitos T CD4 es lento pero constante en el tiempo resultando complicado definir una respuesta inmunológica adecuada.

La eficacia, por tanto, del TARGA implica una adecuada respuesta tanto virológica como inmunológica, que se definen de la siguiente manera:

-respuesta virológica adecuada: el objetivo del TARGA, como se ha señalado con anterioridad, es conseguir una supresión lo más rápida y duradera posible de la replicación viral. Es importante alcanzar una carga viral plasmática inferior a 20-50 copias/ml, ya que se ha comprobado que aunque siempre sigue existiendo replicación viral en el tejido linfático, no se seleccionan mutaciones de resistencia cuando se alcanza y mantiene la indetectabilidad. En base a datos de cinética viral, según recomendaciones de GESIDA 2007⁶⁹, la definición de respuesta virológica es la disminución de la carga viral plasmática por debajo de 20-50 copias/ml en las semanas 16-24 de TARGA (estos pacientes presentan también una disminución de la carga viral $>1 \log_{10}/\text{ml}$ en la semana 4 y una carga viral indetectable por las técnicas convencionales en los meses 3-4). Una ausencia de respuesta virológica se define como la detectabilidad de la carga viral en la semana 24 de TARGA o la detectabilidad en dos determinaciones consecutivas tras alcanzar niveles inferiores a 50 copias/ml. Esta misma definición se recoge en las guías norteamericanas⁷⁴ (DHHS de EEUU 2006).

-respuesta inmunológica adecuada: en general se admite, basándose en los estudios de cinética celular, que durante el primer año debería existir un aumento de al menos 50-100 linfocitos T CD4 $/\text{mm}^3$ respecto a los recuentos basales⁷⁵ (GESIDA 07)⁶⁹. Las guías americanas (DHHS 06)⁷⁶ sostienen que la adecuada supresión de la replicación viral se acompaña de un incremento aproximado de 50-150 linfocitos T CD4/ mm^3 en el primer año⁷⁷ y de forma especialmente rápida en los tres primeros meses de TARGA en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, y de 100

células/mm³ en años posteriores. Una ausencia de respuesta inmunológica se define como el descenso de al menos el 30% de los linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales, cifra tomada de forma arbitraria dadas las variaciones fisiológicas interpaciente y las distintas técnicas de medición empleadas.

Las revisiones del 2008 realizadas tanto por GESIDA como por DHHS, no aportan información diferente o adicional a lo anteriormente referido.

Tras 4-6 meses de tratamiento la carga viral puede llegar a descender por debajo de los niveles de detección y llega a permanecer en esta situación en la mayoría de los pacientes que toman adecuadamente el tratamiento de forma indefinida^{60, 78, 79}. La mayoría de los regímenes de TARGA consiguen viremias <50cop/ml en la semana 48 (50-60% de los casos)^{77, 78} y consiguen mantener bajo control la replicación viral durante largos periodos de tiempo y una al menos parcial reconstitución inmunológica particularmente en los pacientes asintomáticos. De cualquier forma en distintos estudios se observa que la supresión viral prolongada, como consecuencia del TARGA, no consigue la erradicación del VIH a corto-medio plazo dada la capacidad del virus para acantonarse intracelularmente en los reservorios, desde fases muy iniciales de la infección³⁸, ni de restaurar la respuesta inmuno-específica frente al VIH^{52, 80}. No obstante sabemos que el tratamiento antirretroviral consigue restaurar el sistema inmunológico, al menos parcialmente, incluso en fases avanzadas de la infección. Se desconoce hasta qué punto la restauración inmunológica es posible a largo plazo y su repercusión en la evolución clínica y, por tanto, definir una adecuada respuesta inmunológica es complicado.

Hemos señalado la importancia de las cifras de linfocitos T CD4 tanto en la decisión de iniciar tratamiento como en la monitorización de la evolución durante el TARGA. Aún así, conviene recordar alguna de las limitaciones que este recuento tiene para

medir la reconstitución inmune: a) la variabilidad en el recuento de linfocitos T CD4 que se deriva de los problemas técnicos de las pruebas de laboratorio y de las circunstancias biológicas que condicionan cierta variabilidad intrapaciente; b) no refleja determinados aspectos de la inmunodepresión por el VIH y de la recuperación inmune secundaria al tratamiento como la dinámica de destrucción-repoblación de los linfocitos T CD4 o la dinámica evolutiva de otras células que influyen también en la función del sistema inmune como los linfocitos T CD8, células dendríticas, etc. y c) la multicompartimentalidad del organismo que hace difícil extrapolar los hallazgos del compartimento plasmático a otros compartimentos como son el sistema nervioso central, tracto genital, sistema linfoide o mucosa intestinal, en los que ocurren aspectos inmunitarios específicos que podrían tener implicaciones pronósticas.

La recuperación inmunológica tras iniciar el TARGA es un proceso multifásico:

a) Incremento inicial de los linfocitos T CD4 en las primeras 4-12 semanas⁸¹⁻⁸³ que es rápido y consecuencia de una redistribución de los clones preexistentes de linfocitos T de fenotipo memoria desde el compartimento linfoide hacia la sangre periférica por la disminución del “secuestro” linfocitario⁸⁴ al inhibir la replicación viral. Esto se traduce en un incremento medio de alrededor de 50 células/mm³⁸⁵.

b) Disminución de la activación de los linfocitos T secundaria a la disminución de la replicación viral en plasma y tejido linfoide y que se refleja en el incremento de la respuesta linfocitaria a la presentación antigénica de las partículas virales (test de respuesta a antígenos) y que condiciona el control de las infecciones oportunistas⁸⁴.

c) Incremento tardío de linfocitos T CD4 derivados del timo de fenotipo *virgen*^{11, 86, 52, 79, 87-89} a partir de los 3-6 meses de iniciado el TARGA de forma mucho más lenta y prolongada con un incremento medio de 50-100 células/mm³ anuales⁸⁵. Este

incremento se ve acompañado de una disminución de linfocitos T CD8 activados de forma proporcional a la inhibición de la replicación viral.

Existe no obstante en la actualidad cierta controversia sobre la funcionalidad de los linfocitos T CD4 incrementados con la utilización de la triple terapia y sobre los mecanismos implicados en la consecución de la protección inmunológica posterior frente a las infecciones oportunistas, asumiendo la heterogeneidad interpaciente en la recuperación inmunológica. Pero en este sentido se han observado respuestas *in vitro* a antígenos microbianos asociados con infecciones oportunistas⁹⁰ y la ausencia de casos de infecciones oportunistas como, por ejemplo, de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con TARGA que han interrumpido la profilaxis primaria cuando sus recuentos de linfocitos T CD4 sobrepasaban las 200 células/mm³⁹¹⁻⁹³. Los objetivos por tanto del TARGA no son tan sólo el conseguir el control de la replicación viral sino también el de restaurar en la medida de lo posible la inmunidad.

La recuperación progresiva y gradual de los niveles de linfocitos T CD4 se observa durante los primeros años de tratamiento, especialmente en los dos primeros en los que la cinética es más rápida⁹⁴⁻¹⁰⁰. Se ha discutido mucho acerca de durante cuánto tiempo podía mejorar la reconstitución inmune y si había un techo para la recuperación. En la actualidad sabemos que se produce una meseta en la curva de incremento de los linfocitos T CD4 hacia el tercer y cuarto año de tratamiento^{101, 102, 103}. Recientemente un estudio¹⁰⁴ ha comprobado que con lopinavir/ritonavir (LPV/r) como tratamiento inicial, la meseta en la respuesta se observa tras 6.5-7.5 años de tratamiento eficaz. Esta meseta se alcanza antes y es más alta en los pacientes menos inmunodeprimidos. Y otro estudio también muestra que con LPV/r¹⁰⁵ y dos análogos nucleósidos como tratamiento inicial eficaz, durante los seis primeros años existe reconstitución. Esto se observa incluso en los pacientes que iniciaron el tratamiento con cifras extraordinariamente bajas de

linfocitos T CD4 en los que se consigue retirar la profilaxis de infecciones oportunistas sin incrementar la incidencia de las mismas. Con el tiempo la reconstitución tiene un ritmo más lento que en etapas más tempranas postratamiento. No obstante hemos ido sabiendo que probablemente por debajo de un determinado umbral, el deterioro inmunológico que ocasiona el VIH puede llegar a ser irreversible condicionando una recuperación tan sólo parcial a largo plazo no equiparable a la de los individuos no infectados por el VIH. Además los estudios directos en tejidos linfoides observan cierto grado de replicación viral, a pesar del TARGA, que requeriría probablemente décadas de tratamiento antirretroviral para su completa erradicación en dicho reservorio y que puede repercutir también en esta recuperación parcial. La persistencia de esta replicación viral residual se ve reflejada también por la persistencia de linfocitos T CD8 activados por encima de la normalidad.

Una importancia vital en vista de lo expuesto tiene el asegurar una rigurosa adherencia al tratamiento que garantice el éxito en el control de la replicación viral, circunstancia que puede llegar a ser sumamente compleja de mantener dada la toxicidad de los fármacos antirretrovirales habitualmente empleados y el nada infrecuente número excesivo de pastillas requeridas.

El mantenimiento de la carga viral indetectable también puede estar limitado por otros factores extrínsecos a él como son la aparición de resistencias al tratamiento antirretroviral.

1.4 CONCEPTOS SOBRE RESPUESTA INMUNOLÓGICA DISCORDANTE:

Como se ha expuesto extensamente con anterioridad, el tratamiento antirretroviral de gran actividad, consigue una reconstitución inmunológica lenta pero progresiva. No obstante, no en todos los pacientes tratados esto es posible. No resulta

sencillo definir una respuesta inmune deficiente, aunque en líneas generales podríamos decir que incrementos anuales inferiores a 50 linfocitos T CD4/mm³ son sugestivos de una recuperación inmune incompleta, así como la incapacidad de alcanzar una meseta a largo plazo por encima de un determinado umbral que varía en función de los estudios.

La respuesta discordante al tratamiento antirretroviral, con todas las dificultades apuntadas, se define como una inadecuada respuesta inmunológica o virológica a pesar del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Caben por tanto cuatro posibles respuestas frente al TARGA:

- a) Completos respondedores: adecuada respuesta inmunológica y virológica (I⁺V⁺).
- b) No respondedores: ausencia de respuesta inmunológica y virológica (I⁻V⁻).
- c) Respuesta discordante virológica: adecuada respuesta inmunológica a pesar de una carga viral detectable en plasma^{106, 107} (I⁺V⁻).
- d) Respuesta discordante inmunológica: adecuada respuesta virológica con ausencia de respuesta inmunológica^{108, 109} (I⁻V⁺).

En el apartado de “Impacto del tratamiento antirretroviral en la reconstitución inmunológica” señalamos lo que se ha definido como adecuadas respuestas al TARGA. Estas definiciones están basadas en el análisis de las respuestas observadas en la mayoría de los pacientes, en los múltiples estudios y ensayos realizados desde la introducción del TARGA en 1996.

La reconstitución inmunológica en relación al TARGA es objeto de estudio y debate pero las poblaciones de los pacientes de los distintos estudios son tan sumamente heterogéneas en cuanto a variables como tamaño muestral, tiempo medio de seguimiento, régimen terapéutico y otras, que extraer conclusiones en cuanto a la adecuada respuesta al TARGA, en especial la inmunológica, no resulta sencillo. Son necesarios más estudios a largo plazo para conocer más detalladamente en qué medida

la reconstitución inmunológica es posible, hasta cuándo cabe esperar una mejoría tanto cuantitativa como cualitativa de la misma y qué factores pudieran estar directamente relacionados. Y en este sentido las mismas dificultades existen en la definición de respuesta discordante al TARGA, la reversibilidad o no de ésta, los factores directamente relacionados y las implicaciones clínicas de la misma.

A continuación nos centraremos en analizar con más detenimiento la respuesta inmunológica discordante que es la que nos interesa en este estudio y relegaremos la respuesta virológica discordante a su mera mención como contrapunto de aquélla, dado que no es objeto específico de nuestro estudio.

No existen muchos estudios en la bibliografía diseñados para el análisis de las respuestas discordantes y los que existen, no aportan mucha luz en este sentido dada la enorme heterogeneidad de las variables incluidas como se ha señalado con anterioridad (ver tabla 1).

Variables como las técnicas de detección de la viremia plasmática varían según los distintos autores en función del año en el que se realizara el estudio ($<50\text{cop/ml}$, $<400\text{cop/ml}$ o $<1000\text{cop/ml}$) y en muchos estudios incluso se incluyen tanto pacientes que alcanzan la indetectabilidad vírica como aquéllos que sin alcanzarla la disminuyen de forma importante.

El tamaño de la población de estudio, la definición de adecuada respuesta inmunológica, el momento del seguimiento en donde se analiza dicha respuesta inmunológica, el tiempo medio de seguimiento, el régimen terapéutico de TARGA ya sea éste único o se incluyan distintos regímenes en el estudio y la presencia o no de pacientes que recibieran tratamientos antirretrovirales previos diferentes al TARGA, son algunas de las variables más heterogéneas observadas en los estudios.

Esta variabilidad en el diseño entre los distintos estudios dificulta enormemente extraer conclusiones consensuadas acerca de la definición de respuesta inmunológica discordante, la frecuencia, los factores predictores de la misma y las implicaciones clínicas de la misma.

No obstante y a pesar de estas dificultades, la frecuencia estimada de dichas respuestas en los pacientes que inician TARGA en los países industrializados es de un 20-30% aproximadamente (inmunológica y virológica)^{55, 106, 107, 110-117}.

En cuanto a la estimación de la frecuencia específica de respuesta inmunológica discordante, atendiendo a lo publicado por distintos autores, oscila entre un 8% y un 36.5% con una tendencia a disminuir de forma importante con el tiempo según algunos autores (Dronda et al)¹¹⁸ o hasta incluso a desaparecer (Molina y Piketty2001)^{113, 119}. Aunque la mayor parte de los estudios sitúa esta frecuencia en torno a 14%-17%^{55, 115, 120-123}.

Autores como Marchetti¹¹⁴ intentan dar una explicación acerca de las posibles causas fisiopatológicas que condicionan esta respuesta a nivel inmunológico. Observa un marcado incremento de la respuesta CD8+ con respecto a los pacientes con adecuada respuesta inmunoviológica y teoriza secundariamente acerca de la posible influencia negativa de los fenómenos de presentación antigénica en el incremento linfocitario. La hiperactividad CD8+ sería consecuencia de una intensa presentación antigénica y una acelerada tasa de infección de los linfocitos T CD4 lo que condicionaría a la larga un agotamiento específico de la actividad citotóxica con el consiguiente progresivo deterioro de la reconstitución inmunológica a pesar del TARGA. Por tanto algunos autores postulan que la actividad CD8+ podría reflejar de forma bastante exacta el grado de deterioro inmunológico dependiente de forma directa del VIH¹²⁴⁻¹²⁷ y del pronóstico clínico del paciente^{128, 129}. Asimismo observa en estos pacientes un significativo menor

reservorio de la fracción de linfocitos T *virgen* tanto CD4 como CD8, en posible relación con una alta tasa de activación-proliferación, y una mayor tasa de apoptosis de los linfocitos T CD4. Las fracciones TREC, menores aunque de forma no significativa en los pacientes discordantes, pueden ser el reflejo de una menor actividad tímica^{50, 130}. Todo ello en conjunto podría explicar la peor recuperación inmunológica que presentan estos pacientes aunque está por determinar las causas que lo determinan. Como último dato Marchetti apunta una tendencia hacia un mayor contenido intracelular de DNA proviral en sangre periférica, tejidos linfoides y a nivel de reservorios^{108, 117, 131, 132}, sin poder descartarse que bajos niveles de viremia residuales indetectables por los medios de detección convencionales, mantengan cierta actividad replicativa.

En base a lo anteriormente expuesto se podría decir que, dado que el control estricto de la replicación vírica no es garantía de la recuperación inmunológica, cabe esperar la posible influencia de otros factores añadidos al de la carga viral en el proceso de reconstitución inmunológica y algunos autores empiezan a analizar hasta qué punto el control de la replicación sea responsable de la misma^{40, 60, 107, 110} y factores como la carga viral, niveles de CD4⁶⁰ y estadio de la infección en el momento del inicio del TARGA o la edad^{133, 134} empiezan a cobrar protagonismo en este sentido.

En el estudio de los factores predictores de respuesta inmunológica discordante hay que tener en cuenta los que dependen directamente del paciente y aquéllos que le son ajenos.

Entre los que dependen del paciente cabe señalar los siguientes:

- a) Edad: Uno de los factores clásicamente señalado como posible factor predictor de RID ha sido la edad avanzada^{135-139 140 141, 142} del paciente sobre la hipótesis de que la función tímica implicada en la restauración inmunológica, se ve disminuida con la edad^{113, 115, 120-122, 143}. En la literatura

revisada, Schechter et al.¹¹⁵, en una comunicación al CROI 2006, concluye justo lo contrario, el incremento de edad disminuye el riesgo de respuesta inmunológica discordante.

- b) El nadir de CD4 alto preTARGA^{144, 145} y cifras superiores de linfocitos T CD4 en el momento de iniciar tratamiento^{120, 121, 140, 146}, sugestivos de un menor atrapamiento linfocítico en los tejidos linfoides así como, la lenta cinética de depleción de linfocitos T CD4 previa al inicio de TARGA¹¹¹ favorecerían la discordancia. Schechter (CROI)¹¹⁵ y Florence¹⁴⁷ (EuroSIDA) concluyen lo contrario. Algunos estudios sostienen que un factor predictor de respuesta incompleta a largo plazo es el incremento de los linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales en los primeros 3-6 meses de tratamiento eficaz¹⁴³.
- c) Factores genéticos como alteraciones en algunos de los genes que modulan la respuesta inmunológica a través de proteínas séricas implicadas en el proceso de transporte de los fármacos antirretrovirales o a nivel de los receptores de membrana, así como los fenómenos de apoptosis de los linfocitos T¹⁴⁸⁻¹⁵⁶.
- d) Carga viral del paciente en el momento de instaurarse el tratamiento. En líneas generales las conclusiones indican que a menor carga viral mayor probabilidad de RID^{119-122, 140, 146 141, 142}. Schechter et al.¹⁵⁷ relaciona cifras superiores de viremia basal con el pobre incremento linfocitario.
- e) Vía de adquisición de la infección: La adicción a drogas por vía parenteral¹⁵⁸, ha sido señalado como factor predisponente por mecanismos desconocidos por Dronda et al.¹¹⁸ y Mehta et al.¹²³ y, asimismo frente a los

datos extraídos por Nicastrì et al.¹²⁰ concluye que la adquisición de la infección por vía sexual disminuye el riesgo.

- f) Volumen tímico: En el estudio realizado por Molina et al.¹¹⁹ un menor tamaño tímico se asoció al subgrupo de pacientes que no incrementaron sus linfocitos T CD4 por encima de 100 células/ml tras 12 meses de TARGA. Esto se recoge también en otros trabajos^{159, 160}.

Entre los factores ajenos al paciente cabe destacar:

- a) Co- infección por HIV-2¹⁶¹, HTLV-1²⁶.
- b) Toxicidad farmacológica: En relación con los fármacos, existen algunos trabajos que apuntan la posible relación de la dosis de didanosina con la RID en pacientes que reciben una combinación de didanosina y tenofovir^{162, 163}. Se ha argumentado que esta asociación podría tener un efecto citostático sobre los linfocitos T CD4¹⁶⁴. La zidovudina^{165,121} y el cotrimoxazol también podrían ocasionar leucopenia por efecto mielotóxico.
- c) TARGA empleado, los datos publicados son contrapuestos. Para unos la RID estaría asociada a los análogos no nucleósidos¹¹⁸ y por el contrario otros argumentan que la RID está relacionada con los IP¹¹⁵. Son muchos los estudios que demuestran que la recuperación inmunológica es superior con el empleo de inhibidores de la proteasa por distintos mecanismos¹⁶⁶⁻¹⁶⁹.

Una incorrecta adherencia al TARGA podría condicionar un pobre incremento de linfocitos T CD4 como se apunta en el trabajo de Moore et al¹²¹ pero esta variable en nuestro estudio no se considera dado que la adherencia de todos los pacientes incluidos es adecuada ya que, además tan sólo se seleccionaron pacientes que mantenían la carga viral en rango indetectable.

No está claro el impacto de los distintos regímenes terapéuticos en la respuesta inmunológica discordante, ya que la mayoría de los estudios son observacionales. No obstante recientemente se han publicado los resultados del estudio ACTG 5142¹⁷⁰ en los cuales la combinación de dos análogos nucleósidos más efavirenz tiene una mejor respuesta virológica que dos análogos nucleósidos más LPV/r. Sin embargo, y por razones no bien conocidas, la respuesta inmunológica es significativamente mejor en los dos grupos con LPV/r que en el grupo con EFV. Al tratarse de un estudio aleatorizado apagaría conceptos de que pautas con IPs tienen mejor respuesta inmunológica que las pautas con análogos no nucleósidos.

En un trabajo publicado por Pulido et al.¹⁷¹, que incluye pacientes gravemente inmunodeprimidos que inician TARGA por primera vez sin haber recibido previamente tratamiento antirretroviral, concluyen que los regímenes basados en NN (efavirenz) al compararse con regímenes basados en IP resultan en una respuesta virológica superior aunque no se observan diferencias significativas en cuanto a recuperación inmunológica ni tampoco en cuanto a efectividad clínica. Aunque este estudio no define RID en los mismos términos que nosotros, encuentra que la probabilidad de incrementar los linfocitos T CD4 por encima de 200 células/mm³ está directamente relacionada con las cifras basales de linfocitos T CD4 (RR=1.51 por cada incremento de 25 células/mm³, IC95%=1.31-1.75, p<0.0001), con las cifras basales del logaritmo de carga viral VIH (RR=1.78, IC95%=1.23-2.58, p=0.002) y con el antecedente de ADVP (RR=0.55, IC95%=0.39-0.78, p=0.001). Al menos el 50% de los pacientes del estudio incrementaron los linfocitos T CD4 por encima de 200 células/mm³ tras 12 meses de TARGA. Esta proporción siguió aumentando tras 24 meses de TARGA.

A la vista de todo esto lo que sí parece claro es que la pobre respuesta inmunológica puede ser consecuencia de la interacción de múltiples factores relacionados con el virus, el paciente y el tratamiento antirretroviral utilizado¹⁵⁷.

Como venimos describiendo, la gran variabilidad entre los estudios sobre respuestas discordantes al tratamiento antirretroviral dificulta realizar comparaciones directas también en lo que respecta a la evolución clínica de estos pacientes (ver tabla 2). No obstante la mayoría de ellos asocian la respuesta inmunológica discordante a un riesgo intermedio de muerte directamente relacionada con la infección VIH y/o presentación de infecciones oportunistas. Autores como Piketty et al.¹¹³, Moore et al.^{121, 141}, Grabar et al.⁵⁵, Mehta et al.¹²³, Nicastrì et al.¹²⁰ y Baker et al.¹⁴² observan un mayor riesgo de progresión clínica en los pacientes IV⁺ con respecto a los completos respondedores. Pero otros estudios observan justamente lo contrario (Tan et al.¹⁷², Dronda et al.¹¹⁸, Marimoutou et al.¹²² y Piketty et al.¹¹⁰). De entre todos estos estudios los de Moore, Mehta, Tan, Dronda y Baker los realizan con una población sin terapia antirretroviral previa al TARGA. En general asocian a un peor pronóstico de forma independiente factores como la edad, mayor inmunodepresión y viremia basales, situación clínica evolucionada en el momento de iniciar tratamiento, ADVP y la persistencia de unas cifras de linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³ durante varios meses a pesar del tratamiento efectivo^{110, 112, 173}. Son pocos los trabajos que hacen un seguimiento a largo plazo y nuevos estudios son necesarios para conocer el impacto real sobre la morbimortalidad de este tipo de respuestas. Aún así los riesgos de progresión clínica de la infección por VIH, aunque mayores que los pacientes no discordantes, son pequeños y difíciles de medir.

Tabla 1. Definición , frecuencia y factores predictores de respuesta inmunológica discordante en distintos estudios publicados.

Autores	Diseño	C.V. <50	Definición RID	N	RID (%)*	S.miento	CD4 b	Est. C	TARGA (%)	<200 CD4b	Factores relacionados con RID	p	RR(IC 95%)
Baker (2008) ¹⁴² -artículo	Naive	No	a) ≤ 50, Mes 8 b) ≤ 100, Mes 8	850	a) 18% b) 34%	60	Global: 221 RIND: 207 RID: 227	ND	(ND) IP (ND) NN	ND	Edad < CVb	0.003 0.001	1.34 (1.11-1.62) 0.65 (0.51-0.83)
Tan (2008) ¹⁷² -artículo	Naive	Si	≤ 50 Mes 6	404	10.9%	38	Global: 213 RIND: ND RID: ND	ND	58% IP 39.6% NN	56.2%	No factores	ND	ND
Tuboi (2007) ¹⁴⁰ -artículo	Naive	No	≤ 50 Mes 6	3111	25.3%	6	Global: 137 RIND: 135 RID: 186	53.7%	26.6% IP 59.8% NN	62.1%	Edad > 50 años CD4b ≥ 200 CVb ≥ 100000	<0.01 <0.01 0.03	2.12 (1.45-3.09) 2.27 (1.71-3.03) 0.63 (0.42-0.95)
Schechter (2006) ¹¹⁵ -poster CROI	Naive	No	≤ 50 Mes 6	1916	19.7%	ND	ND	ND	(ND) IP (ND) NN	ND	IP CVb > 100000 >Edad >CD4b	<0.001 0.013 <0.010 <0.050	3.01 (1.79-5.06) 1.43 (1.08-1.89) 0.67 (0.39-1.14) 0.43 (0.24-0.78)
Mehta (2006) ¹²³ -poster CROI	No Naive Naive ADVP	No	≤ 50 Mes 12	258	36.5%	ND	ND	ND	ND	ND	ADVP	0.01	ND
Moore (2006) ¹⁴¹ -artículo	Naive	No	a) ≤ 25, Mes 6 b) < 200, Mes 6	1084	a) 15% b) 26%	51.4	Global: 190 RIND: ND RID: ND	18.7%	(ND) IP (ND) NN	ND	a) Edad CD4b < 200 CVb > 100000 b) CD4b < 200 SIDA basal	ND ND ND ND ND	1.02 (1.00-1.04) 0.36 (0.25-0.52) 0.49 (0.35-0.70) 35.9 (19.5-66.1) 2.10 (1.45-3.04)
Molina (2005) ¹¹⁹ -artículo	Naive	No	a) < 50, mes 12. b) < 100, mes 12	51	a) 18.2% b) 32.5%	12	Global: 206 RIND: ND RID: ND	52.9%	41.2% IP 58.8% NN	ND	a) no factores b) < volumen tómico	a) No b) 0.02	ND
Moore (2005) ¹²¹ -artículo	Naive	No	≤ 50 Mes 6	1527	21.6%	44.7	Global: ND RIND: 180 RID: 250	16.6 %	(ND) IP (ND) NN	ND	>Edad CVb > 100000 CD4b < 50 3TC/AZT Buena adherencia.	<0.001	1.02 (1.00-1.04) 0.51 (0.38-0.69) 0.50 (0.30-0.84) 1.45 (1.03-2.05) 0.70 (0.50-0.97)

C.V.<50: carga viral inferior a 50cop/ml; CVb: carga viral basal (cop/ml o lg, se expresan en medianas); CD4b: linfocitos T CD4 basales (cel/mm³, se expresan en medianas); RID: respuesta inmunológica discordante; RIND: respuesta inmunológica no discordante; Definición de RID: incremento de linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales (cel/mm³); *: el porcentaje de RID se ha calculado teniendo en cuenta los pacientes del estudio con RID y RIND; N: pacientes incluidos en el estudio; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; IP: inhibidores de la proteasa; NN: inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; S.miento: seguimiento (se expresa en medianas y meses); Est.C: estadio C de los CDC (proporción de pacientes); RR (IC95): riesgo relativo y su intervalo de confianza del 95%; ND: no se dispone del dato.

Tabla 1 (continuación). Definición, frecuencia y factores predictores de respuesta inmunológica discordante en distintos estudios publicados.

Autores	Diseño	C.V. <50	Definición RID	N	RID (%)*	S.miento	CD4 b	Est. C	TARGA	<200 CD4 b	Factores relacionados con RID	p	RR(IC 95%)
Nicastri (2005) ¹²⁰ -artículo	No Naive Naive	No	≤ 100 Mes 12	2143	30%	44	Global: 185 RIND: 191 RID: 217	22%	100% IP	50.4%	Vía sexual CD4>350/mm3 CVb≥5 lg >Edad Naive	0.026 0.020 0.001 0.027 0.005	0.64 (0.44-0.95) 1.60 (1.08-2.38) 0.53 (0.37-0.76) 1.19 (1.02-1.38) 1.46 (1.12-1.94)
Florence (2003) ¹⁴⁷ -artículo	No Naive	No	a)<50; mes 7 b)<75;mes 12	780	29%	48	Global: 195 RIND: 200 RID: 190	21%	86%IP 11%NN	ND	>Edad >Nadir CD4 >CD4b >CVb IP+NN	<0.001 <0.0001 0.006 <0.0001 0.02	1.52 (1.29-1.79) 0.78 (0.66-0.93) 0.99 (0.85-1.16) 0.68 (0.58-0.80) 0.22 (0.05-0.96)
Drona F. (2002) ¹¹⁸ -artículo	Naive	Si	≤ 100 Mes 12 y 24	288	26.4% 16.5%	36	Global: 186 RIND:261 RID: 221	29 %	91% IP 9% NN	54 %	ADVP IP	0.032 <0.001	2.33 (1.08-5.02) 0.16 (0.06-0.42)
Piketty I (2001) ¹¹³ -artículo	No Naive	No	≤ 100 Mes 12 y 30	150	13.5% 0%	32	Global: 72 RIND: ND RID: ND	41 %	100 % IP	96%	> edad	0.003	ND
Marimoutou ¹²² (2001) -artículo	No Naive Naive	No	≤ 50 Mes 6	478	29.5%	16.8	Global: 195 RIND: 213 RID: 228	22 %	100 % IP	ND	> edad > CVb pretratamiento	<0.05 0.055 <0.05	1.48 (1.10-2.16) 0.70 (0.48-1.00) 0.29 (0.12-0.71)
Grabar (2000) ⁵⁵ -artículo	No Naive	No	≤ 50 Mes 6	2236	26.7%	18	Global: 150 RIND: 154 RID: 151	30 %	100 % IP	ND	ND	ND	ND
Renaud (1999) ¹¹¹ -artículo	No Naive	No	< 50 Mes 2	317	8%	24	Global: 47 RIND: ND RID: ND	ND	100 % IP	88.9%	No ↓CD4pretto No ↓ CV	0.03 0.03	ND ND
Piketty II (1998) ¹¹⁰ -artículo	No Naive	No	≤ 50 (durante s.miento)	162	15.6%	9	Global: 69 RIND: ND RID: ND	43 %	100 % IP	96.9%	ND	ND	ND

C.V.<50: carga viral inferior a 50cop/ml; CVb: carga viral basal (cop/ml o lg, se expresan en medianas); CD4b: linfocitos T CD4 basales (cel/mm³, se expresan en medianas); RID: respuesta inmunológica discordante; RIND: respuesta inmunológica no discordante; Definición de RID: incremento de linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales (cel/mm³); *: el porcentaje de RID se ha calculado teniendo en cuenta los pacientes del estudio con RID y RIND; N: pacientes incluidos en el estudio; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; IP: inhibidores de la proteasa; NN: inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; S.miento: seguimiento (se expresa en medianas y meses).; Est.C: estadio C de los CDC (proporción de pacientes); RR (IC95): riesgo relativo y su intervalo de confianza del 95%); pretto: pretratamiento; ND: no se dispone del dato.

Tabla 2. Evolución clínica y factores asociados de la población con respuesta inmunológica discordante recogida de los estudios publicados.

Autores	Mortalidad VIH asociada	Infecciones Oportunistas	S.miento	Definición de progresión clínica	RR (IC 95 %) de progresión clínica (RIDvsRIND)	Factores Asociados a progresión clínica
Baker (2008) ¹⁴²	2%	Global: 5.7% RIND: 4.9 RID: 11.2%	60	Eventos oportunistas C + mortalidad + enfermedades terminales no asociadas a VIH	a) 2.24 (1.44 – 3.49) p=ND b) 1.59 (1.06 – 2.36) P=ND	ND
Tan (2008) ¹⁷² -artículo	6%	Global: 8.6% RID: 4.7% RIND: 6.5%	38	Eventos oportunistas B y C + mortalidad	RR=ND p=ns	ND
Moore (2006) ¹⁴¹	ND	(Engloba mortalidad) Global: 8.2% RIND: 7% RID: 15%	51.4	Eventos oportunistas C + mortalidad	a) 2.27 (1.42 – 3.63) p<0.001 b) 1.93 (1.19 – 3.11) p=0.007	a)CD4b<200: RR=1.86 (1.14-3.02) Edad: RR=1.05 (1.04-1.08) ADVP: RR=1.77 (1.12-2.80) b)Edad: RR=1.06 (1.04-1.08) ADVP: RR=1.94 (1.22-3.08)
Mehta (2006) ¹²³ -poster CROI	ND	Global: ND. RID: 17% RIND: 10%	48	Eventos oportunistas C	RID > RIND (ND)	ND
Moore (2005) ¹²¹ -artículo	11.2%	ND	44.7	Mortalidad	1.87 (1.15-3.04) p=ND	Edad: RR=1.04 (1.03-1.06) CD4b<50: RR=3.89 (2.60-5.81) CD4b<200: RR=2.03 (1.42-2.91) 3TC/ddI: RR=1.86 (1.15-3.00)
Nicastrì (2005) ¹²⁰ -artículo	3.8%	Global: 4.3% RID: ND RIND: ND	44	Eventos oportunistas C + mortalidad	1.98 (1.06-3.56) p=0.03	Edad: RR=1.34 (1.10-1.63) V.sexual: RR=0.56 (0.37-0.84) CD4b>200: RR=0.61 (0.39-0.96) CV b>4 lg: RR=1.79 (1.07-3.02)

CVb: carga viral basal (cop/ml o lg); **CD4b:** linfocitos T CD4 basales (cel/mm³) **C:** enfermedad definitiva de SIDA según los CDC de Atlanta 1993; **B:** evento B según los CDC de Atlanta 1993; **v.sexual:** vía de adquisición de la infección a través de contacto sexual; **3TC:** lamivudina; **DDI:** didanosina; **RIND:** respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** referido al total de pacientes incluidos en el estudio; **S.miento:** seguimiento (mediana y meses); **ND:** no se dispone del dato; **RR:** Riesgo relativo; **IC95:** Intervalo de confianza del 95%

Tabla 2 (continuación). Evolución clínica y factores asociados de la población con respuesta inmunológica discordante recogida de los estudios publicados.

Autores	Mortalidad VIH asociada	Infecciones Oportunistas	S.miento	Definición de progresión clínica	RR (IC 95 %) de progresión clínica (RIDvsRIND)	Factores Asociados a progresión clínica
Drona F. (2002) ¹¹⁸ -artículo	1.6%	Global: 17.3% RID: 17% RIND: 19%	36	Eventos oportunistas B + C	RR= ND p=ns	<200 CD4b: RR=ND 33% <200 vs 15% >200 p=0.042
Piketty I (2001) ¹¹³ -artículo	8 %	Global: 12 % RID: ND RIND: ND	32	Eventos oportunistas C + mortalidad	13.3 (2.1-84.7) p=0.006	ND
Marimoutou (2001) ¹²² -artículo	0.83 %	Global: 2.71% RID: ND RIND: ND	16.8	Eventos oportunistas C + mortalidad	RR=ND p=ns	ND
Grabar (2000) ⁵⁵ -artículo	3.08 %	Global: 5.5 % RID: ND RIND: ND	18	Eventos oportunistas C + mortalidad	1.98 (1.26-3.10) P < 0.001	ND
Piketty II (1998) ¹¹⁰ -artículo	5.5%	Global: 10% RID: 23.5 % RIND: 7.6%	9	Eventos oportunistas C	RR=ND p=ns	ND

CVb: carga viral basal (cop/ml o lg); **CD4b:** linfocitos T CD4 basales (cel/mm³) **C:** enfermedad definitoria de SIDA según los CDC de Atlanta 1993; **B:** evento B según los CDC de Atlanta 1993; **v.sexual:** vía de adquisición de la infección a través de contacto sexual; **3TC:** lamivudina; **DDI:** didanosina; **RIND:** respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** referido al total de pacientes incluidos en el estudio; **S.miento:** seguimiento (mediana y meses); **ND:** no se dispone del dato; **RR:** Riesgo relativo; **IC95:** Intervalo de confianza del 95%.

1.5 TRATAMIENTOS INMUNOMEDIADOS:

Como venimos señalando, el tratamiento antirretroviral de gran actividad ha mejorado de forma significativa el pronóstico de los enfermos infectados por el VIH como consecuencia del control de la replicabilidad vírica. La consecuencia de dicho control es una reconstitución inmunológica que se consigue en la mayoría de los casos, aunque, como hemos visto, entre un 10% y un 20% de los pacientes tratados presenta una respuesta inmunológica discordante. Cuando tras años de experiencia con el TARGA se comprendió que la erradicación del VIH no era posible al menos a corto-medio plazo, la inmunoterapia se planteó como una herramienta complementaria para los pacientes con recuperaciones inmunológicas pobres aunque los resultados obtenidos hasta la actualidad no aportan resultados claramente beneficiosos.

En estos pacientes no se ha observado por el momento mayor vulnerabilidad a las infecciones o desarrollo de tumores de forma significativa, no obstante es posible que con el envejecimiento del sistema inmunológico estos procesos pudieran llegar a presentarse. Dada la ausencia de evidencias acerca de la evolución clínica de estos pacientes, se plantean diversas estrategias con el objetivo de optimizar la respuesta inmunológica.

Una de las estrategias de tratamiento consiste en asociar interleucina-2 al TARGA¹⁷⁴⁻¹⁷⁹, dado que se ha observado un aumento significativamente superior de linfocitos T CD4¹⁷⁶ y se asocia con una mejor respuesta virológica en comparación con el TARGA solo^{38, 174, 180}.

El mecanismo por el cual la interleucina-2 podría contribuir a un mejor control de la infección por VIH y por tanto a la recuperación inmunológica, sería ayudando a los linfocitos T colaboradores con actividad específica anti VIH. La limitación de esta estrategia es que este incremento se debe a la expansión periférica de clones ya preexistentes y no a la neolinfopoyesis tímica y por tanto no se consigue la recuperación de los clonotipos perdidos en fases previas de la infección¹⁸¹. La utilidad clínica de esta estrategia de tratamiento a largo plazo se desconoce y para responder a esta pregunta en la actualidad se están realizando

varios estudios (SILCAAT sobre pacientes con menos de 300 linfocitos T CD4/mm³ y ESPRIT sobre pacientes con más de 300 linfocitos T CD4/mm³). Un ensayo clínico realizado en Francia¹⁸² estudia el impacto en la recuperación linfocitaria de ciclos de IL-2 en pacientes con respuesta discordante inmunológica (linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³) que observa incrementos significativos linfocitarios de los pacientes que reciben IL-2 frente a los que no la reciben pero tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la progresión clínica entre ambos grupos de tratamiento. A la vista de todos estos resultados las recomendaciones para el uso de interleucina-2 deben individualizarse y una posible indicación sería para aquellos pacientes que a pesar de tratamiento con TARGA efectivo en el control de la replicación viral no ven incrementados sus linfocitos T CD4 por encima de 200 células/mm³ tras al menos 12 meses de tratamiento.

Otras estrategias de tratamiento complementarias objeto de investigación en el momento actual son: la transferencia de linfocitos T CD4 y CD8 expandidos y de células presentadoras de antígenos, modificadas y de distinta procedencia¹⁸³; las vacunas terapéuticas¹⁸⁴; las interrupciones programadas del tratamiento¹⁸⁵⁻¹⁸⁸; terapias con anticuerpos pasivos anti-VIH¹⁸⁹; terapias génicas¹⁹⁰; factores de crecimiento y antiinflamatorios¹⁹¹ que podrían acelerar la recuperación del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal; la novedosa administración de ácido valproico en fases muy precoces de la infección junto con el TARGA con el objetivo de disminuir el VIH en los reservorios¹⁹² o el planteamiento del tratamiento antirretroviral en la primoinfección^{192, 193}. La función tímica podría verse incrementada con la administración de interleucina-7 u hormona de crecimiento¹⁹⁴ siempre y cuando se conserve cierta actividad tímica en el paciente. Todas ellas en fase experimental actualmente.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad en la infección por VIH, la morbilidad y supervivencia de los pacientes ha experimentado una mejoría significativa. Al control de la replicación viral le sigue la reconstitución inmunológica reflejada en el progresivo incremento en sangre periférica de linfocitos T CD4/mm³ y en la mejoría cualitativa del sistema inmunológico.

Hasta qué punto esta recuperación inmunológica es posible, constituye una de las dudas que algunos trabajos estiman alcanza su culmen en los dos o tres primeros años de tratamiento antirretroviral de gran actividad efectivo y para otros la recuperación es progresiva y gradual más a largo plazo aunque de forma más suave.

No resulta infrecuente encontrarse pacientes que al menos durante los dos primeros años experimentan una recuperación inmunológica pobre, pudiendo comprobarse que la definición de la misma refleja una gran heterogeneidad de opiniones al respecto y por tanto más estudios en este sentido son necesarios.

Dado el protagonismo del incremento de linfocitos T CD4 como responsable de la mejoría en términos de morbimortalidad de los pacientes, tiene especial relevancia ese subgrupo de pacientes que presenta una pobre recuperación inmunológica.

Sabemos de forma extensamente documentada que los pacientes gravemente inmunodeprimidos por la infección VIH y que no reciben tratamiento antirretroviral o éste no es efectivo en el control de la replicación viral, tienen una altísima probabilidad de progresar a SIDA. El grado de progresión clínica entre aquellos pacientes que controlando la replicación viral tienen pobres incrementos en las cifras de linfocitos T CD4 precisa de más estudios para estimar en qué medida estos pacientes representan un grupo de riesgo para la progresión de la enfermedad.

Conocer la frecuencia de respuesta inmunológica discordante, la evolución clínica que presentan estos pacientes y los factores relacionados con la misma, constituyen hoy día una línea de investigación abierta, a la cual hemos querido contribuir con nuestro trabajo.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

- 3.1 Analizar la prevalencia de respuesta inmunológica discordante a los 12 y 24 meses en pacientes con infección por el VIH no tratados previamente que inician terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).
- 3.2 Analizar los factores relacionados de forma independiente con la respuesta inmunológica discordante a los 12 y 24 meses.
- 3.3 Analizar la evolución clínica de estos pacientes a los 12 y 24 meses.
- 3.4 En pacientes con deterioro grave de la inmunidad celular, se analizarán la prevalencia de respuesta inmunológica discordante, los factores relacionados de forma independiente con la misma y la evolución clínica a los 12 y 24 meses.

4. PACIENTES Y MÉTODOS:

4.1. Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo.

4.2. Definiciones:

- a) **Respuesta inmunológica discordante (RID)**^{113, 118, 120}: se consideró RID al incremento de la cifra absoluta de linfocitos T CD4 inferior o igual a 100 células/mm³ con respecto a la determinación basal a pesar de presentar control de la carga viral tras 12 meses con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Esta cifra se eligió en base a varios artículos de la literatura que utilizaron esta misma definición. Además coincidió con el máximo incremento observado en los pacientes del estudio incluidos en el primer tercil de la curva del incremento global de linfocitos T CD4.

Esta respuesta se valoró también tras 24 meses de TARGA.

Se utilizó la misma definición para el estudio de la población gravemente inmunodeprimida.

- b) **Respuesta inmunológica no discordante (RIND)** fue la observada en los pacientes que experimentaron un incremento de la cifra absoluta de linfocitos T CD4 superior a 100 células/mm³ y control de la carga viral tras 12 meses de TARGA. Los pacientes de este subgrupo pertenecían a los terciles segundo y tercero de la curva del incremento global de linfocitos T CD4.

Esta respuesta también se valoró tras 24 meses de TARGA.

- c) **Inmunodepresión grave**^{69, 195}: cifras plasmáticas de linfocitos T CD4 inferiores o iguales a 200 células/mm³ tanto basalmente como durante el seguimiento.

- d) **TARGA**^{69, 195}: definimos como tratamiento antirretroviral de gran actividad al compuesto por:

- i. 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) y 1 inhibidor de la proteasa potenciado o no con ritonavir (IP).

- ii. 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) y 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NN).
 - iii. 3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos: zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC).
- e) **Evento clínico**^{69, 195}: los definidos según la clasificación de los CDC de Atlanta de 1993.

4.3. Criterios de selección:

- a) Infección por VIH documentada por ELISA y Western-Blot.
- b) Pacientes con edad superior o igual a 18 años.
- c) Inicio de TARGA entre el 1 de Enero de 1997 y el 1 de Enero de 2003 en la Unidad VIH del Hospital Universitario 12 de Octubre.
- d) Supresión completa de la carga viral en al menos dos determinaciones consecutivas durante el primer año de TARGA siendo una de ellas la correspondiente al mes 12 de tratamiento.
- e) Seguimiento en consultas al menos 12 meses y hasta un máximo de 24 meses con TARGA mantenido.

4.4 Criterios de exclusión:

- a) Pacientes tratados previamente al TARGA con monoterapia o biterapia.
- b) Inicio de TARGA en un Centro sanitario distinto al Hospital Universitario 12 de Octubre.
- c) Tratamiento concomitante con interleucina-2 (IL-2) durante el seguimiento o con medicación inmunodepresora para el tratamiento de patologías asociadas o no a la infección VIH.

4.5. Clasificación de los CDC de Atlanta de 1993:

■ **Tabla 3. Situaciones clínicas de la categoría B.**

1. Angiomatosis bacilar
2. Candidiasis oral
3. Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
4. Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma “in situ”.
5. Fiebre (>38.5°C) o diarrea de más de un mes de duración.
6. Leucoplasia oral vellosa.
7. Herpes zoster (recidivante o aislado multimetamérico)
8. Púrpura trombocitopénica idiopática.
9. Listeriosis.
10. Enfermedad inflamatoria pélvica, especialmente si se complica con abscesos tuboováricos.
11. Neuropatía periférica.
12. Otras complicaciones menores asociadas a la infección por el VIH-1.

■ **Tabla 4. Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA (categoría C).**

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica.
3. Carcinoma de cervix invasivo.
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
5. Criptococosis extrapulmonar.
6. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo, ganglios linfáticos, en un paciente de más de un mes de edad.
7. Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes de evolución.
8. Retinitis por citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración en paciente de más de un mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporidiasis crónica (más de un mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16. Linfoma cerebral primario.
17. Infección por <i>M.avium-intracellulare</i> o <i>M.Kansasii</i> diseminada o extrapulmonar.
18. Tuberculosis pulmonar.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> .
22. Neumonía recurrente.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> diferentes de <i>S.typhi</i> .
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad.
26. Wasting síndrome.

4.6. Localización del estudio:

Consultas externas de la Unidad VIH del Hospital General y Universitario 12 de Octubre de Madrid.

4.7. Variables estudiadas:

Se recogieron distintas variables epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes basalmente y de forma consecutiva cada 4 meses durante todo el seguimiento que se realiza en las consultas externas de nuestra unidad con el objetivo de estudiar su posible asociación con la presentación de respuesta inmunológica discordante.

4.7.1. En la *visita basal* las variables recogidas fueron:

- **epidemiológicas:** edad, sexo, vía de contagio de la infección VIH.
- **clínicas:** estadio infección VIH en el momento de iniciar TARGA y especificación de los eventos B y C de los CDC de Atlanta presentados, co-infección si existiera con VHB (antígeno de superficie positivo) y VHC (serología positiva y la detección por PCR positiva del material genético viral) e hipertransaminasemia crónica asociada o no a infección por VHB y/o VHC (la hipertransaminasemia crónica se definió como cifra de ALT/AST superior al límite superior de la normalidad).
- **biológicas:** nadir y cifras basales de linfocitos T CD4 (células/mm³) absolutas y porcentuales y carga viral VIH (copias/ml y logaritmo) máxima pretratamiento y en el momento de iniciar el tratamiento.
- **terapéuticas:** TARGA de inicio.
- **profilaxis de infecciones oportunistas:** tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol y/o isoniacida:

4.7.2. En las *visitas de seguimiento* (cada 4 meses) las variables recogidas fueron:

- **analíticas:** linfocitos T CD4 (células/mm³) absolutos y porcentuales, carga viral VIH (copias/ml y logarítmica).

- **clínica:** eventos B y C presentados tanto de reciente aparición como recidivas de episodios previos, así como los fallecimientos relacionados con la infección VIH y las pérdidas de seguimiento especificando la causa de la misma si fuera posible acceder a la información.
- **terapéuticas:** cambios presentados en el régimen de tratamiento antirretroviral y causa de modificación.

4.8. Tiempo de seguimiento y fecha de censura:

Los pacientes fueron seguidos durante al menos 12 meses en Consultas Externas o hasta que presentaron al menos uno de los siguientes eventos:

- a) Exitus.
- b) Pérdida de seguimiento del paciente por la causa que fuera, definida como la ausencia de seguimiento superior a 8 meses.
- c) Suspensión temporal del TARGA superior a 2 meses.
- d) Presencia de dos cargas virales detectables consecutivas.
- e) Completar 24 meses de seguimiento.
- f) Se permite la presencia de una carga viral detectable siempre y cuando esté entre dos determinaciones indetectables (blips). En el caso de que la determinación de la carga viral sea detectable en el 12 mes, tendremos en cuenta la siguiente determinación para saber si se trata de un blip o bien un repunte de la carga viral de forma persistente.

4.9. Descripción de las técnicas microbiológicas y analíticas empleadas:

Las técnicas microbiológicas empleadas para la determinación de la carga viral fueron:

- Desde el 1 de Enero de 1997 hasta el 31 de Diciembre de 1998: Branched DNA Chiron (límite de detección de 500 copias/ml).
- Desde el 1 de Enero de 1999 hasta el 31 de Diciembre de 2003: Branched DNA Chiron 3.0 (límite de detección de 50 copias/ml).

- Desde el 1 de Enero de 2004 en adelante: Roche RT-PCR (límite de detección de 50 copias/ml).

El conteo de linfocitos T CD4 en sangre periférica realizado tanto en el momento de la inclusión como el seguimiento de los pacientes se realizó mediante citometría de flujo.

4.10. Análisis estadístico:

Se han utilizado en este estudio métodos de estadística descriptiva y analítica tanto paramétricos como no paramétricos. Se realizó una descripción de las características basales y evolución inmunológica de la población de estudio y de los subgrupos RID y RIND en los meses 12 y 24 de seguimiento.

Las variables cuantitativas continuas son expresadas en medias y medianas con sus respectivas medidas de dispersión (error estándar de la media y el intervalo intercuartil) y las categóricas en número y porcentaje de pacientes en cada grupo.

La comparación de variables cuantitativas se realiza mediante la técnica de t de Student y ANOVA y para las cualitativas las técnicas de X^2 y test exacto de Fisher cuando fue preciso.

Para el estudio de los factores asociados de forma independiente a RID se realizó la técnica multivariante de regresión logística condicionada hacia atrás, siendo la variable dependiente categórica el tener respuesta inmunológica discordante o no y como variables independientes se introdujeron aquéllas que clínicamente parecían relevantes y se mostraban como estadísticamente significativas en el análisis univariante. Los riesgos relativos y su intervalo de confianza de 95% se especificaron. En todos los casos se estableció como nivel de significación estadística a dos colas, una p inferior a 0.05.

Para el estudio de la evolución clínica se calcularon las proporciones de eventos clínicos observados (eventos B y/o C o fallecimientos) en los dos grupos de pacientes con RID y RIND y se compararon mediante la técnica de X^2 .

Medicación concomitante (desde que se inicia TARGA):

IFN: SI[] NO[] Ribavirina: SI[] NO[]
QMT: SI[] NO[] Corticoides: SI[] NO[]
IL-2: SI[] NO[] Hidroxiurea: SI[] NO[]

VISITA (mes)	FECHA	TARGA	CD4	CD4%	CV (log)
0 (Basal)					
1					
4					
8					
12					
16					
20					
24					

¿Es un paciente con respuesta inmunológica discordante? SI[] NO[]

5. RESULTADOS:

El total de pacientes incluidos en el estudio fue de 272. Todos ellos completaron un seguimiento en las Consultas Externas de la Unidad VIH de al menos 12 meses.

Durante los 24 meses de seguimiento del estudio se pierde un total de 48 pacientes (17.6%). Todos ellos entre los meses 12 y 24 por las siguientes razones:

- 31 pérdidas de seguimiento.
- 13 repunte de la carga viral.
- 3 inicio de tratamiento con interleucina-2.
- 1 suspensión de TARGA por gestación.

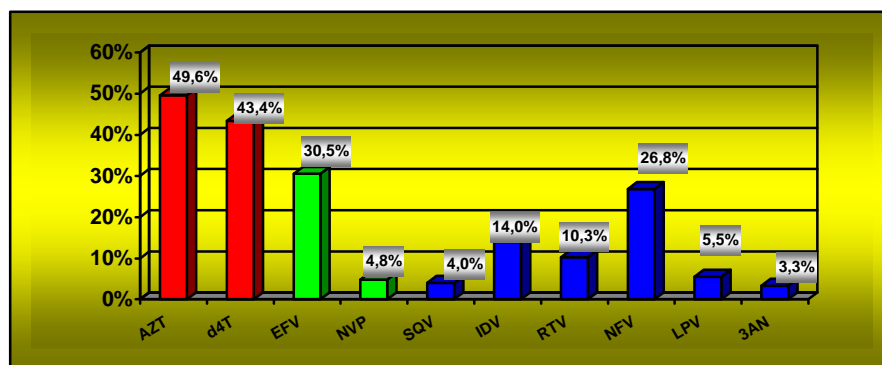
No se ha documentado que la causa de censura prematura de alguno de los 31 pacientes que se perdieron en su seguimiento fuera por fallecimiento.

5.1. Características basales de la población del estudio (Tabla 6):

- 5.1.1 Datos demográficos: 204 pacientes pertenecen al sexo masculino (75%) y 68 (25%) al sexo femenino. La edad media fue de 36.9 años (EEM ± 0.69).
- 5.1.2 Factores de riesgo para la infección VIH: 131 (48.2%) pacientes refirieron historia de adicción a drogas por vía parenteral, 79 (29.1%) adquirieron la infección a través de relaciones heterosexuales y 50 (18.4%) por relaciones homosexuales.

- 5.1.3 Estadio clínico. El estadio de los pacientes al inicio del tratamiento antirretroviral según la Clasificación CDC de Atlanta fue: 101 (37.1%) grupo A, 94 (34.6%) grupo B y 77 (28.4%) grupo C o SIDA.
- 5.1.4 Datos analíticos: la media del nadir de linfocitos T CD4 fue 203 células/mm³ (EEM±11.26) y la media en el momento del inicio del mismo fue 213 células/mm³ (EEM±11.97). Ciento cuarenta y ocho pacientes (54.4%) presentaban unas cifras de linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³ al inicio del tratamiento; 90 pacientes (33%) cifras inferiores a 100 células/mm³ y 61 pacientes (22.4%) cifras inferiores a 50 células/mm³. La media de carga viral al inicio del tratamiento antirretroviral fue 150332 copias/ml (EEM±15872.86) (logaritmo 5.17±4.20) y la media de la máxima carga viral obtenida en la etapa de la infección previa al inicio del tratamiento fue 138556 copias/ml (EEM±9922.75) (logaritmo 5.14±3.99).
- 5.1.5 Las pautas de inicio de TARGA fueron las siguientes: 166 (61%) pacientes recibieron la combinación de 2AN+1IP potenciado o no con ritonavir (el IP más empleado globalmente fue el nelfinavir, en 73 pacientes (44%)), 97 (35.6%) 2AN+1NN y 9 (3.3%) 3AN. Con respecto al empleo de los AN, 118 (43.3%) pacientes fueron tratados con estavudina en el régimen terapéutico frente a 135 (49.6%) pacientes que recibieron zidovudina (figura 1).

Figura 1. Porcentajes de los antirretrovirales empleados en los pacientes del estudio.

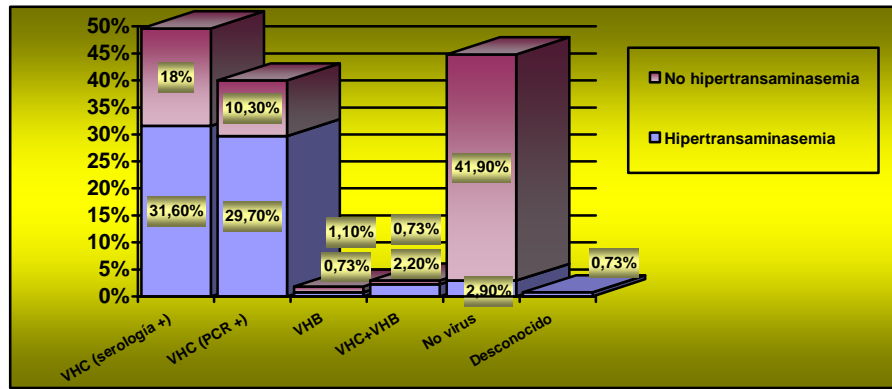


AZT: zidovudina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; SQV: saquinavir; IDV: indinavir; RTV: ritonavir; NFV: nelfinavir; LPV: lopinavir/ritonavir; 3AN: zidovudina+lamivudina+abacavir.

Un total de 177 pacientes (65.1%) recibió en algún momento del seguimiento profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprim-sulfametoxazol.

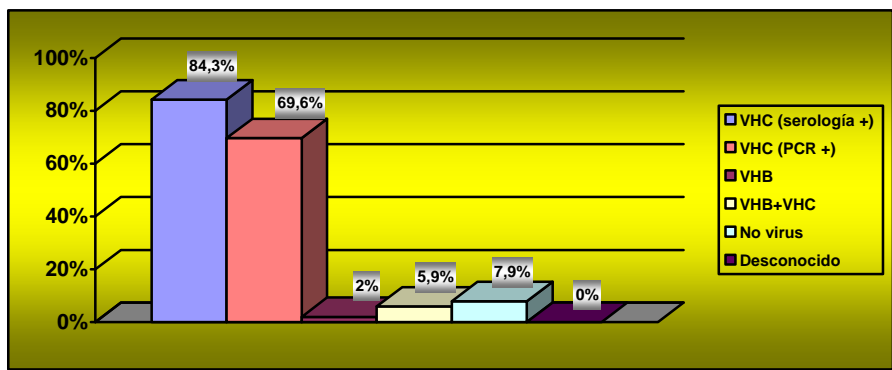
5.1.6 Infección por VHC: Un total de 135 (49.6%) pacientes, presentaban una serología positiva VHC y 109 (40%) una PCR-VHC positiva (el 80.8% de los pacientes con serología positiva eran PCR +), sin asociar coinfección VHB (ver figura 2). Ciento dos (37.5%) pacientes presentaron, bien al inicio del tratamiento o durante el seguimiento del mismo, datos de hipertransaminasemia crónica. Ésta, mayoritariamente se asoció a coinfección por VHC (84.3% pacientes tenían serología positiva y 69.6% tenían PCR positiva), (figura 3). Hasta en un 92.3 % de los pacientes con serología positiva VHC y en un 77.8% de los pacientes co-infectados por VHC (PCR-VHC +) habían adquirido la infección VIH por ADVP (ver figura 4).

Figura 2. Distribución por proporciones de la co-infección por virus de la hepatitis.



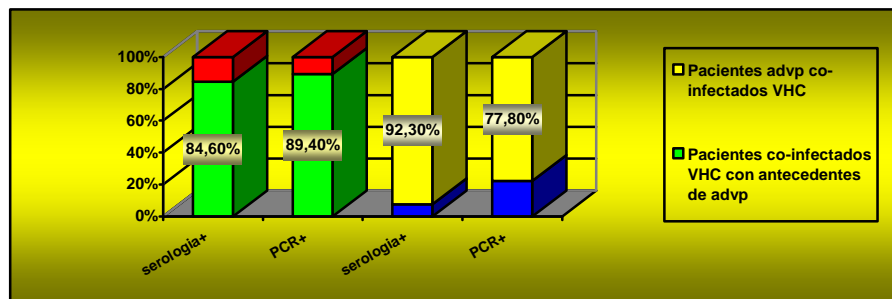
VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VHB+VHC: ambos; No virus: hipertransaminasemia que no se asocia a infección por virus hepatotropos.

Figura 3. Distribución por proporciones de pacientes con hipertransaminasemia crónica y hepatitis virales asociadas.



VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VHB+VHC: ambos; No virus: hipertransaminasemia que no se asocia a infección por virus hepatotropos.

Figura 4. Proporción de pacientes con antecedente de ADVP y co-infección VHC.



Serología +: serología positiva VHC; PCR +: reacción en cadena de la polimerasa VHC positiva.

5.2. Seguimiento de la población de estudio:

Según se describió en el apartado “Pacientes y Métodos”, la población del estudio se analiza puntualmente en dos momentos diferentes del seguimiento, en los meses 12 y 24. El análisis comprende la distribución de la población en dos subgrupos denominados “respuesta inmunológica discordante” (RID) y “respuesta inmunológica no discordante” (RIND) definida con anterioridad en el correspondiente apartado.

5.2.1. Descripción de los subgrupos de la población en los meses 12 y 24:

Se analizaron 272 pacientes (ver tabla 8) que completaron 12 meses de seguimiento. A) noventa (33%) no incrementaron la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ en los 12 primeros meses de TARGA (RID) y pertenecían al primer tercil del incremento medio linfocitario en ese periodo de tiempo y B) ciento ochenta y dos (67%) incrementaron la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ tras 12 meses de TARGA (RIND) y pertenecían los terciles segundo y tercero del incremento medio linfocitario en ese periodo de tiempo.

224 Pacientes completaron 24 meses de seguimiento (tabla 8) y se clasificaron de la siguiente forma: A) cuarenta y uno (18.3%) persistían con un incremento linfocitos CD4 menor o igual a 100 células/mm³ tras 24 meses de TARGA (RID) y B) ciento ochenta y tres (81.7%) incrementaron en más de 100 linfocitos T CD4/mm³ después de 24 meses de TARGA.

Tabla 6. Características basales de la población global incluida en el estudio.

Variables	N=272
Sexo (varones):nº (%)	204 (75)
Edad* (IIC):	35.93 (32.17 – 40.14)
- <200/mm ³ : nº (%):	148 (54.4)
- <100/mm ³ : nº (%):	90 (33.0)
- <50/mm ³ : nº (%):	61 (22.4).
Linfocitos T CD4/mm ³ basales* (IIC):	179 (64 – 301)
Nadir linfocitos T CD4/mm ³ * (IIC):	170 (62 – 290)
Máxima carga viral (cop/ml) pre TARGA* (IIC):	61880 (23796 – 197564)
Carga viral (cop/ml) basal* (IIC):	54174 (21091 – 198178)
Vía de infección VIH: nº (%):	
- ADVP:	131 (48.2)
- Homosexual:	50 (18.4)
- Heterosexual:	79 (29.1)
Estadio de los CDC: nº (%)	
- A:	101 (37.1)
- B:	94 (34.6)
- C:	77 (28.4)
TARGA basal: nº (%)	
- 2 AN+IP :	166 (61.0)
- 2 AN+NN :	97 (35.6)
- 3 AN:	9 (3.3)
- Zidovudina:	135 (49.6)
- Estavudina :	118 (43.3)
- IP más empleado (Nelfinavir):nº (%)	73 (44)
- VHC + ^ (serología+): nº (%)	143 (52.6)
- VHC co-infección^ (PCR+): nº (%)	114 (41.9)
- VHC e hipertransaminasemia^ (serología+): nº (%)	94 (34.5)
- VHC e hipertransaminasemia^ (PCR+): nº (%)	81 (29.7)
- VHB co-infección (± VHC): nº (%)	13 (4.8)
- TBC profilaxis: nº (%)	40 (14.7)
- PC profilaxis: nº (%)	177 (65.1)
- Hipertransaminasemia crónica: nº (%)	102 (37.5)
- Hipertransaminasemia crónica VHC y/o VHB +: nº (%)	94 (92.1)

*: Las variables cuantitativas están expresadas en medianas con su intervalo intercuartil (IIC); **ADVP**: adicción a drogas por vía parenteral; **VHC**: virus de la hepatitis C; **VHB**: virus de la hepatitis B; **PJ**: *Pneumocystis jiroveci*; +: positivo; ^: ± VHB.

5.2.2. Respuesta inmunológica al TARGA en los meses 12 y 24 (tabla 7 y figuras 5-7):

La evolución de los linfocitos T CD4 durante el seguimiento (meses 12 y 24) tras el inicio del TARGA en el grupo global de pacientes y en los subgrupos RIND y RID se presenta en la tabla 7.

Globalmente la mediana de linfocitos T CD4 fue de 347 células/mm³ en el mes 12 y 418 células/mm³ en el mes 24, con unos incrementos medios de 181 células/mm³ (EEM ±10.70) y 267 células/mm³ (EEM ±14.17) respectivamente.

Un total de 90 (33%) de los 272 pacientes tuvieron un incremento linfocitario inferior a 100 células/mm³ tras 12 meses de seguimiento (RID) siendo el incremento medio de 14.22 células/mm³ (EEM ±12.56) frente a 264.7 células/mm³ (EEM ±10.11) del grupo de RIND.

Después de un seguimiento de 24 meses, 41 (18.3%) de los 224 pacientes persistían con una RID mientras que la mayoría tuvieron una adecuada respuesta inmunológica. El incremento medio de linfocitos T CD4 en el grupo con RID fue de 10.39 células/mm³ (EEM ±19.97) frente a 324.9 células/mm³ (EEM ±13.50) del grupo de RIND.

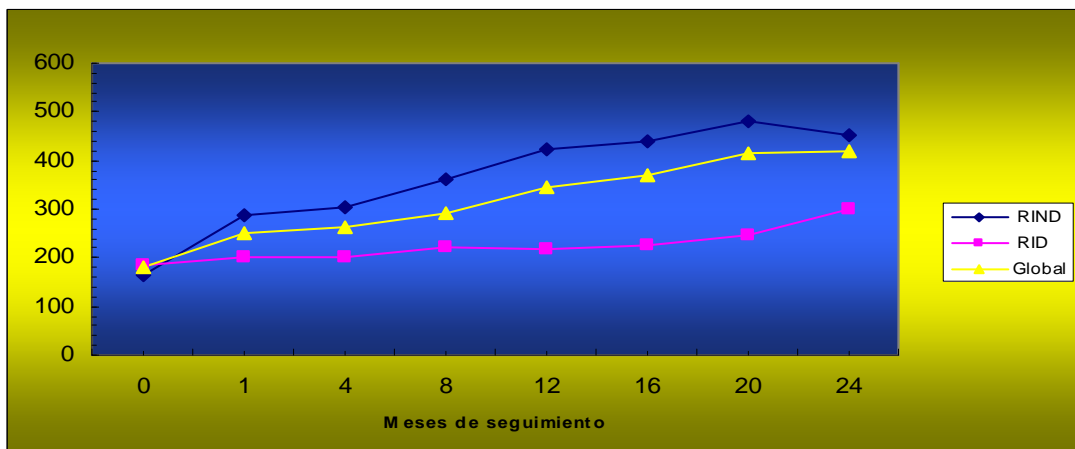
Globalmente 149 (55%) de los 272 pacientes tenían basalmente una inmunodepresión grave (linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³), que disminuyó a 20.2 % en el mes 12 y a 12 % en el mes 24. La proporción de pacientes con linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³ en el momento basal y en los meses 12 y 24 fue: en el grupo de RID de 54.4 %, 41 % y 24.4 % y en el grupo de RIND de 54.9 %, 9.9 % y 9.2 % (tabla 7 y figura 7).

Tabla 7. Evolución de los linfocitos T CD4 durante el seguimiento tras la introducción del TARGA por subgrupos de respuesta inmunológica de la población incluida en el estudio.

VARIABLES	Basal	Mes 1	Mes 4	Mes 8	Mes 12	Mes 16	Mes 20	Mes 24
CD4 global* (n)	179 (272)	251.5 (212)	264 (263)	292 (255)	347 (272)	369 (226)	416 (217)	418 (224)
CD4 RIND* (n)	164 (182)	286 (144)	305 (179)	363 (169)	425 (182)	438 (166)	482 (170)	453 (183)
CD4 RID* (n)	186 (90)	200 (68)	202 (84)	223 (86)	216 (90)	225 (60)	248 (47)	301 (41)
iCD4 global^	0	70.67 (±7.85)	108 (±8.73)	152 (±10.53)	181 (±10.70)	219 (±13.28)	251 (±14.11)	267.37 (14.17±)
iCD4 RIND^	0	97.90 (±7.70)	149.27 (±10.41)	214.14 (±11.13)	264.70 (±10.11)	296.05 (±12.44)	316.21 (±13.68)	324.94 (±13.50)
iCD4 RID^	0	13.03 (±16.23)	20.50 (±11.09)	31.01 (±15.49)	14.22 (±12.56)	8.57 (±17.52)	18.61 (±17.88)	10.39 (±19.97)
CD4<200 global (%)	149 (54.7%)	84 (39.6%)	98 (37.2%)	76 (29.6%)	55 (20.2%)	46 (20.3%)	41 (18.8%)	27 (12%)
CD4<200 RIND (%)	100 (54.9%)	50 (34.7%)	57 (31.8%)	38 (22.3%)	18 (9.9%)	22 (13.2%)	22 (12.9%)	17 (9.2%)
CD4<200 RID (%)	49 (54.4%)	34 (50%)	41 (48.8%)	38 (44.1%)	37 (41.1%)	24 (40%)	19 (40.4%)	10 (24.3%)

*Los valores representan las medianas; ^ Los valores representan los incrementos medios de los linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales (± error estándar de la media); **Global**: se refiere a todos los pacientes del estudio; **CD4**: cifras de linfocitos T CD4; **iCD4**: incremento de linfocitos T CD4; **CD4<200**: proporción de pacientes con menos de 200 linfocitos T CD4; **RIND**: respuesta inmunológica no discordante; **RID**: respuesta inmunológica discordante; **n**: pacientes incluidos.

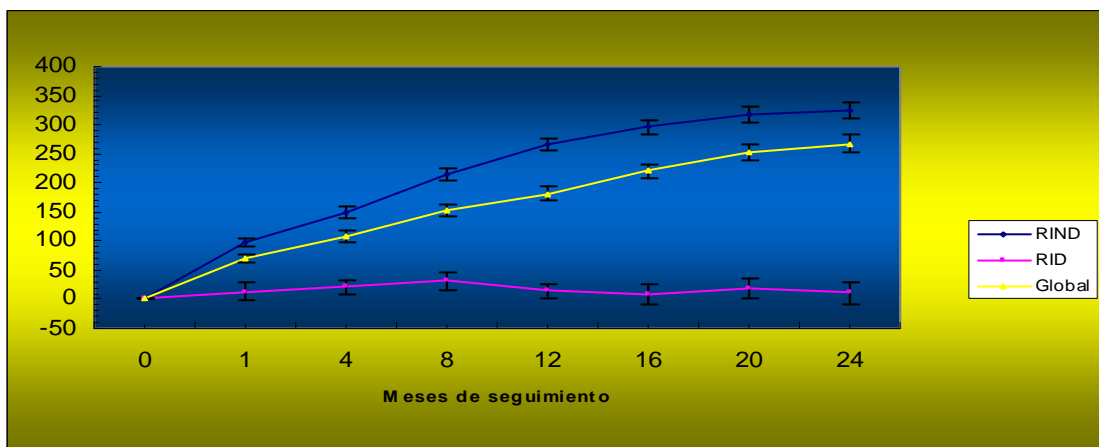
Figura 5. Evolución de la mediana de linfocitos T CD4 (células/mm³) durante el seguimiento de la población global, RID y RIND.



RIND: respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** todos los pacientes incluidos en el estudio.

Mes	0	1	4	8	12	16	20	24
RIND (n)	182	144	179	170	182	166	170	183
RID (n)	90	68	84	86	90	60	47	41

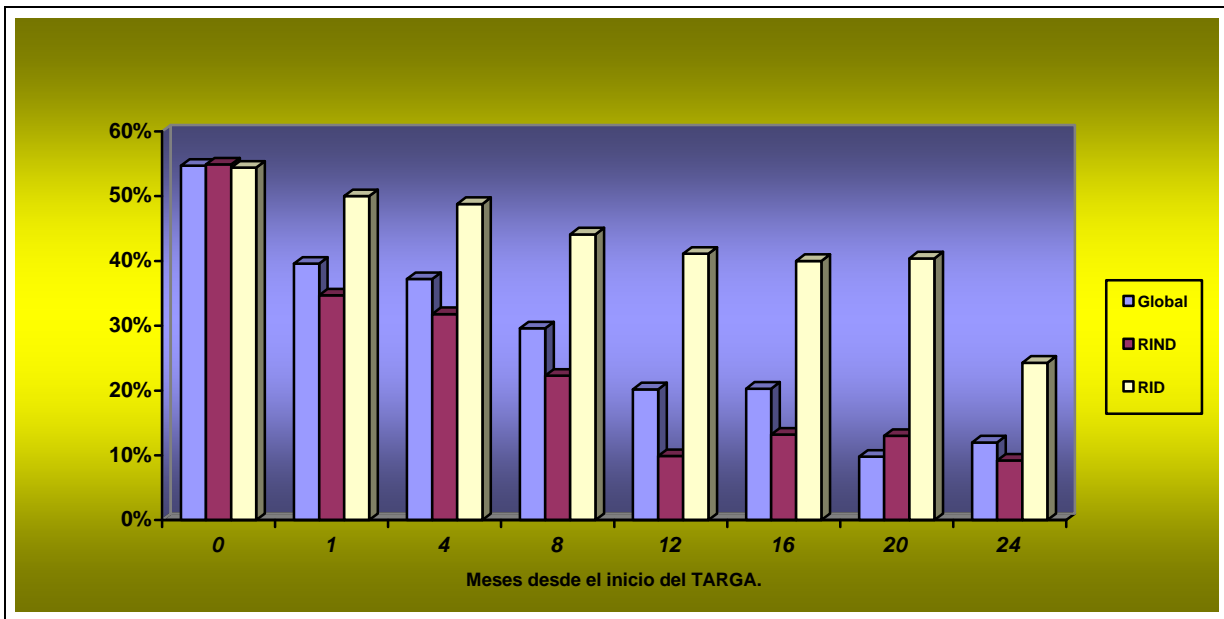
Figura 6. Evolución de los incrementos medios \pm EEM de los linfocitos T CD4 (células/mm³) durante el seguimiento en la población global, RID y RIND.



RIND: respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** todos los pacientes incluidos en el estudio.

Mes	0	1	4	8	12	16	20	24
RIND (n)	182	144	179	170	182	166	170	183
RID (n)	90	68	84	86	90	60	47	41

Figura 7. Evolución de la proporción de pacientes con inmunodepresión grave en el momento de iniciar el TARGA (< 200 linfocitos T CD4/mm³) en la población global y por subgrupos de RID y RIND.



5.3 Factores relacionados con la respuesta inmunológica discordante en los meses 12 y 24:

5.3.1. Mes 12 de seguimiento:

5.3.1.1. Análisis univariante:

Las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa con una respuesta inmunológica discordante fueron las siguientes: historia de adicción a drogas por vía parenteral ($p=0.006$), estadio A de los CDC ($p=0.02$), menor carga viral VIH máxima pretratamiento antirretroviral ($p=0.001$) y en el momento del inicio del tratamiento ($p=0.001$), serología positiva VHC ($p=0.007$), co-infección VHC (PCR positiva, $p=0.01$) e hipertransaminasemia crónica ($p=0.03$) (tabla 8).

Los pacientes que fueron tratados con d4T presentaron una tendencia a tener menor respuesta discordante que los tratados con AZT ($p=0.06$). No hubo asociación estadísticamente significativa entre las siguientes variables y la respuesta discordante: sexo, edad, nadir y cifras basales de linfocitos T CD4, proporción de pacientes con inmunodepresión grave, estadio de la infección, empleo de IP vs NN, ni tratamiento profiláctico frente a *Pneumocystis jiroveci* (PJ).

5.3.1.2. Análisis multivariante: Se incluyeron en el análisis multivariante todas las variables que demostraron significación estadística en el análisis univariante. Para evitar factores de confusión, para aquellas variables que en la clínica están asociadas se seleccionó la más representativa para incluirla en el análisis multivariante. El nadir de linfocitos T CD4; la

inmunodepresión grave basal, la carga viral VIH máxima pretratamiento antirretroviral, la hipertransaminasemia crónica y la adicción a drogas por vía parenteral se excluyeron del análisis y las variables incluidas fueron: niveles de linfocitos CD4 basales, la carga viral VIH basal, estadio basal de los CDC, el tratamiento con estavudina vs zidovudina y la co-infección VHC (pacientes con PCR positiva).

Los factores relacionados de forma independiente con la respuesta inmunológica discordante fueron: la menor carga viral VIH basal ($p=0.004$, $OR=0.52$, $IC\ 95\%=0.33-0.81$), la co-infección VHC ($p=0.008$, $OR=2.28$, $IC\ 95\%=1.24-4.19$) y tratamiento con d4T frente a AZT ($p=0.02$, $OR=0.48$; $IC\ 95\%=0.25-0.89$) (tabla 9).

5.3.2. Mes 24 de seguimiento:

5.3.2.1. Análisis univariante:

Las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa con una respuesta inmunológica discordante fueron las siguientes: historia de adicción a drogas por vía parenteral vs vía sexual ($p=0.03$), estadio A de los CDC ($p=0.04$), mayor nadir de linfocitos T CD4 ($p=0.008$), cifras de linfocitos T CD4 superiores en el momento del inicio del tratamiento ($p=0.004$), proporción de pacientes con inmunodepresión grave (linfocitos T CD4 basales inferiores a 200 cel/mm^3) ($p=0.006$), menor carga viral VIH máxima pretratamiento antirretroviral ($p<0.001$), menor carga viral VIH en el momento del inicio del tratamiento ($p<0.001$), co-infección con VHC ($p=0.004$) e hipertransaminasemia crónica ($p=0.01$) (tabla 8).

No hubo asociación estadísticamente significativa entre las siguientes variables y la respuesta discordante: sexo, edad, empleo de IP vs NN, AZT vs d4T. Tampoco hubo asociación con la profilaxis frente a *P.J.*

4.3.2.2. Análisis multivariante:

Se incluyeron en el análisis multivariante todas las variables que demostraron significación estadística en el análisis univariante.

Las variables incluidas fueron seleccionadas con los mismos criterios aplicados al análisis del mes 12 y fueron: niveles de linfocitos T CD4 basales, la carga viral VIH basal, el estadio de los CDC basal, el tratamiento con estavudina vs zidovudina y co-infección VHC (pacientes PCR positiva).

Los factores relacionados de forma independiente con la respuesta inmunológica discordante fueron: mayores cifras de linfocitos T CD4 basales ($p=0.005$, $OR=1.36$, $IC\ 95\%=1.09-1.69$), la menor carga viral VIH basal ($p=0.02$, $OR=0.48$, $IC\ 95\%=0.26-0.90$) y co-infección con VHC ($p=0.01$, $OR=2.81$, $IC\ 95\%=1.19-6.61$) (tabla 10).

Tabla 8. Análisis univariante de las variables estudiadas en los meses 12 y 24 clasificados por subgrupos RID y RIND.

Variables	Mes 12			Mes 24		
	RID (n=90)	RIND (n=182)	p	RID (n=41)	RIND (n=183)	p
Sexo (varones): n° (%)	70 (77)	133 (73)	ns	31 (75.6)	136 (74.3)	ns
Edad media (años) ± EEM:	38.08±0.98	36.37±0.91	ns	38.74±1.38	36.8±0.91	ns
Media nadir linfocitos T CD-4/mm ³ ± EEM:	210±22.62	200±12.65	ns	305±43.84	180±11.64	0.008
Media linfocitos T CD4 -/mm ³ basales ± EEM:	226±23.93	208±13.48		329±45.52	187±12.13	0.004
<200 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	50 (55.5)	99(54.4)	ns	14 (34.1)	106 (57.9)	0.006
<100 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	25 (27.8)	67 (36.8)		7 (17)	73 (39.8)	0.006
<50 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	19 (21.2)	42 (23)		3 (7.3)	53 (28.9)	0.004
Media CV máxima pretto (cop/ml) ± EEM:	94641±14643.97	160283±12736.20	0.001	75190±16442.41	160825±12626.53	<0.001
Media CV basal (cop/ml) ± EEM:	92652±14698.85	179167±22492.38	0.001	69125±16329.21	180207±22250.07	<0.001
Modo de adquisición: n° (%): - ADVP	55 (61)	76 (41.7)	0.006	24 (58.5)	72 (39.3)	0.03
- Sexual	33 (36.6)	96 (52.7)		16 (39)	84 (56.5)	
Estadio CDC basal, n° (%): - A	43 (47.7)	59 (32.4)	0.02	22 (53.6)	60 (32.7)	0.04
- B	28 (31.1)	67 (36.8)		9 (21.9)	63 (34.4)	
- C	19 (21.1)	56 (30.7)		10 (24.3)	59 (32.2)	
TARGA, n° (%): - 2 AN+ IP	51 (56.6)	110 (60.4)	ns	22 (53.6)	113 (61.7)	ns
- 2 AN+ NN	35 (38.8)	64 (35)		15 (36.5)	60 (32.7)	
- 3 AN	4 (4.5)	8 (4.4)	0.06	4 (9.7)	8 (4.3)	ns
- Zidovudina	53 (58.9)	82 (45)		22 (53.6)	88 (48)	
- Estavudina	33 (36.6)	85 (46.7)		14 (34.1)	85 (46.4)	
IP más empleado (nelfinavir): n° (%)	20 (40)	53 (48.2)	ns	10 (24.3)	54 (29.5)	ns
Co-infección VHB: n° (%)	4 (4.5)	9(5)	ns	3 (7.3)	8 (4.3)	ns
VHC±VHB (serología+): n° (%)	57 (63.3)	86 (47.2)	0.007	26 (63.4)	81 (44.2)	0.01
Co-infección VHC±VHB (PCR+): n° (%)	45 (50)	69 (38)	0.01	24 (58.5)	65 (35.5)	0.004
Profilaxis TBC: n° (%)	18 (20)	22 (12)	ns	8 (19.5)	18 (9.8)	ns
Profilaxis PJ: n° (%)	65 (72.2)	111 (60.9)	ns	25 (60.9)	115 (62.8)	ns
Hipertransaminasemia crónica: n° (%)	42 (46.6)	60 (32.9)	0.04	20 (48.7)	54 (29.5)	0.01
-VHC(serología): n° (%)	40 (95.2)	54 (90)	ns	19 (95)	48 (88.8)	ns
-VHC(PCR): n° (%)	32 (76.2)	48 (80)	ns	18 (90)	40 ()	ns

RID: respuesta inmunológica discordante ; **RIND:** respuesta inmunológica no discordante ; **EEM:** error estandar de la media ; **n:** número de pacientes; **CV:** carga viral; **pretto:** pretratamiento; **AN:** análogos nucleósidos; **TBC:** tuberculosis; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **Hipertransaminasemia crónica:** ALT/AST superior al límite superior de la normalidad; **ADVP:** adición a drogas por vía parenteral; **IP:** inhibidor de la proteasa; **NN:** inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; **VHC:** virus hepatitis C; **VHB:** virus de la hepatitisB; **P.J.:** *Pneumocystis jirovecii*

Tabla 9. Análisis multivariante de los factores asociados con respuesta inmunológica discordante en el mes 12 de seguimiento.

Variables	RR (IC 95%)	P
Linfocitos T CD4 basales/mm ³ (por cada incremento de 100 cel/mm ³)	0.93 (0.79 – 1.10)	0.43
Carga Viral basal (por cada incremento lg ₁₀ , cop/ml)	0.52 (0.33 – 0.81)	0.004
Co-infección VHC (PCR positiva)	2.28 (1.24 – 4.19)	0.008
D4T vs AZT	0.48 (0.25 – 0.89)	0.02
Estadio CDC basal (BC vs A)	0.79 (0.37 – 1.35)	0.29

Tabla 10. Análisis multivariante de los factores asociados con respuesta inmunológica discordante en el mes 24 de seguimiento.

Variables	RR (IC 95%)	P
Linfocitos T CD4 basales/mm ³ (por cada incremento de 100 cel/mm ³)	1.36 (1.09 – 1.69)	0.005
Carga Viral basal (por cada incremento lg ₁₀ , cop/ml)	0.48 (0.26 – 0.90)	0.02
Co-infección VHC (PCR positiva)	2.81 (1.19 – 6.61)	0.01
D4T vs AZT	0.60 (0.25 – 1.43)	0.25
Estadio CDC basal (BC vs A)	0.59 (0.24 – 1.44)	0.25

5.4. Evolución clínica durante el seguimiento:

La mediana de seguimiento de la población de estudio fue de 24.41 meses (IIC: 23.40 – 25.65). Cuarenta y ocho pacientes se pierden entre los meses 12 y 24 (17.6 %) y 224 pacientes completan los 24 meses de seguimiento. Ninguno de los pacientes incluidos fallece durante el seguimiento.

Un total de veintitrés pacientes (8.4 %) presentaron durante el seguimiento alguna enfermedad oportunista definida en los grupos B y/o C de los CDC de Atlanta de 1993: diecisiete pacientes (6.2%) la desarrollaron durante el primer año y seis pacientes (2.2%) durante el segundo año. Los eventos oportunistas se presentaron mayoritariamente durante los primeros 12 meses (74%). En la tabla 11 se recogen de forma detallada las enfermedades oportunistas: Catorce pacientes presentaron sólo eventos B, cinco sólo eventos C y cuatro pacientes presentaron eventos B y C de forma simultánea.

Trece pacientes (58.3 %) de los que presentaron eventos oportunistas, eran pacientes con inmunodepresión grave (inferior a 200 linfocitos CD4/mm³) en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral.

Tras 12 meses de seguimiento, la proporción de pacientes que presentaron enfermedades oportunistas fue de un 3.3% (3 pacientes) en el subgrupo con RID y de un 7.6% (catorce pacientes) en el subgrupo de RIND. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.16).

Tras 24 meses de seguimiento, la proporción de pacientes que presentaron eventos oportunistas fue de un 4.8% (2 pacientes) en el subgrupo con RID y de un 9.8% (18

pacientes) en el subgrupo con RIND. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.31).

De los seis pacientes que presentaron enfermedades oportunistas entre los meses 12 y 24, tres no llegaron a completar los 24 meses de TARGA (por pérdida de seguimiento) y por tanto no se incluyeron en el análisis en el mes 24, dado que la distribución de los pacientes en los subgrupos de RID y RIND se realizaba en función del incremento de linfocitos T CD4. En el momento de presentar los eventos clínicos todavía no habían incrementado la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células /mm³ con respecto a la cifra basal. De los otros tres pacientes que completaron todo el seguimiento, 2 pertenecían al subgrupo de RIND y 1 al de RID.

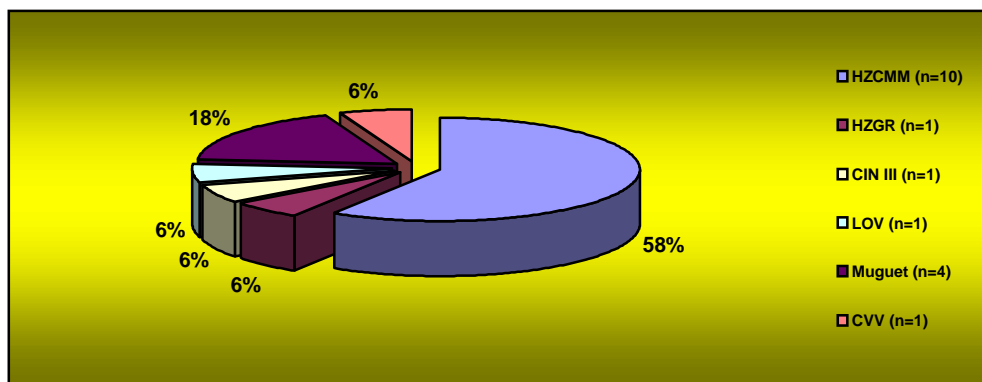
Tabla 11. Eventos oportunistas presentados durante el seguimiento.

Eventos B (n)	0-12 Meses			12-24 Meses		
	Global	RID	RIND	global	RID	RIND
Muguet	3	1	2	1	-	1
HZCMM	7	1	6	2	1	1
Candidiasis genital	1	-	1	-	-	-
CIN III	1	-	1	-	-	-
LOV	1	1	-	-	-	-
VHS genital recidivante	1	1	-	-	-	-
Eventos C (n)	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Retinitis CMV	2	-	2	-	-	-
TBC pulmonar	2	-	2	1	-	1
Linfadenitis por MAI	1	1	-	-	-	-
Linfoma difuso	-	-	-	1	-	1
Toxoplasmosis cerebral	-	-	-	1	-	1
Demencia SIDA	-	-	-	-	-	-
Eventos B/C (n)	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Total	19	5	14	6	1	5
%	7%	5.5%	7.7%	2.6%	2.4%	2.7%

HZCMM: herpes zoster costal multimetamérico; **VHS:** virus herpes simple; **CIN III:** displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma *in situ*; **LOV:** leucoplasia oral vellosa; **CMV:** citomegalovirus; **TBC:** tuberculosis; **MAI:** *Mycobacterium avium intracelulare*; **n:** número de pacientes.

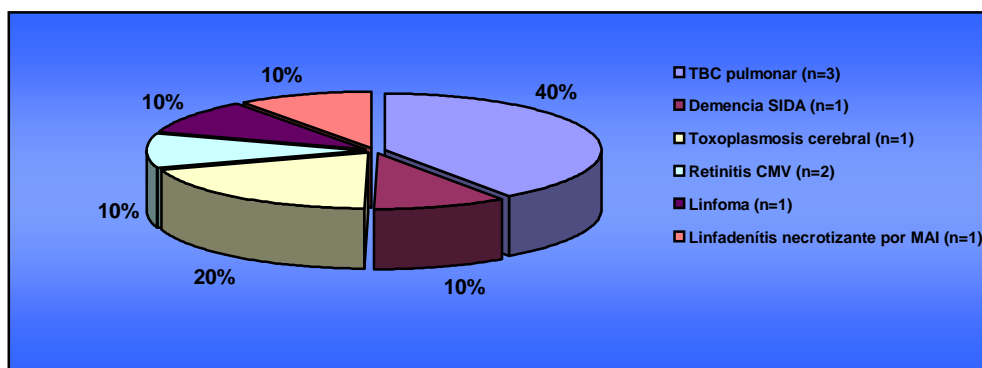
En las figuras 8 y 9 se expresan las proporciones globales de los eventos B y C observados durante el seguimiento.

Figura 8. Proporción eventos B observados durante el seguimiento de toda la población.



HZCMM: herpes zoster costal multimetamérico; HZGR: herpes zoster genital recidivante; CIN III: neoplasia intraepitelial cervical grado III; LOV: leucoplasia oral vellosa; CVV: candidiasis vulvovaginal

Figura 9. Proporción de eventos C observados durante el seguimiento de toda la población.



TBC: tuberculosis; CMV: citomegalovirus.

5.5. Subanálisis del grupo de pacientes gravemente inmunodeprimidos:

Un total de 149 pacientes iniciaron el tratamiento con unos niveles de linfocitos T CD4 inferiores a $200/\text{mm}^3$, lo que fue definido como inmunodeficiencia grave. A continuación se describen las características de esta subpoblación y se analizan los factores asociados a una respuesta inmunológica discordante.

5.5.1. Características basales de la subpoblación severamente inmunodeprimida (tabla 12):

5.5.1.1. Datos demográficos: ciento dieciocho pacientes pertenecían al sexo masculino (79.2%) y el 20.8% al sexo femenino. La mediana de la edad fue 36.14 años (32.65 – 41.47).

5.5.1.2. Factores de riesgo para la infección VIH: 69 (46.3%) pacientes refirieron historia previa de adicción a drogas por vía parenteral; 42 (28.2%) habían adquirido la infección VIH a través de relaciones heterosexual y 31 (20.8%) de relaciones homosexuales.

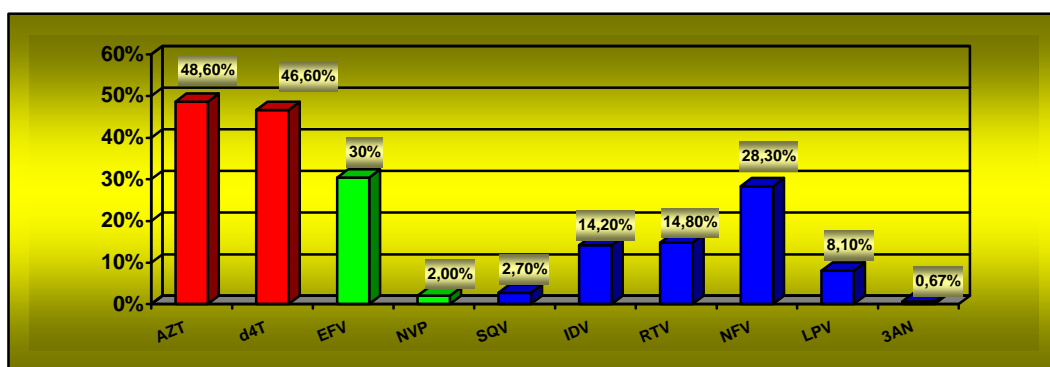
5.5.1.3. Datos biológicos: El estadio de los pacientes al inicio del tratamiento antirretroviral según la Clasificación CDC de Atlanta fue: grupo A, 36 (24.2%) pacientes; grupo B, 53 (35.6%) y grupo C o SIDA, 60 (40.2%).

5.5.1.4. Datos analíticos: la mediana del nadir de linfocitos T CD4 antes del inicio del tratamiento antirretroviral fue $73 \text{ células}/\text{mm}^3$ (IIC: 24-126) y la mediana en el momento del inicio del mismo fue $73 \text{ linfocitos T CD4}/\text{mm}^3$ (IIC: 24-130). Al inicio del tratamiento 90 pacientes (60.4%) presentaban cifras de linfocitos T CD4 inferiores a $100 \text{ células}/\text{mm}^3$ y 61 pacientes (40.9%) inferiores a $50 \text{ células}/\text{mm}^3$. La mediana de la carga viral al inicio del tratamiento antirretroviral fue 107700 copias/ml (IIC: 34187-345343), logaritmo 5.03 (IIC: 4.53-5.53) y la mediana de la máxima carga viral obtenida en la etapa previa al inicio del tratamiento

fue 107870 copias/ml (IIC: 37647-329416), logaritmo 5.03 (IIC: 4.57-5.51).

5.5.1.5. Las pautas de inicio de TARGA fueron las siguientes (figura 10): 99 (66.4 %) pacientes recibieron 2 AN+1 IP potenciado o no con ritonavir (el IP más empleado globalmente fue nelfinavir en 42 pacientes, 42.4%), 49 (32.8 %) 2 AN+ 1 NN y 1 (0.6 %) 3 AN. Sesenta y nueve pacientes (46.3%) fueron tratados con estavudina frente a 72 (48.3%) que recibieron zidovudina.

Figura 10. Porcentajes de los antirretrovirales empleados en los pacientes severamente inmunodeprimidos.



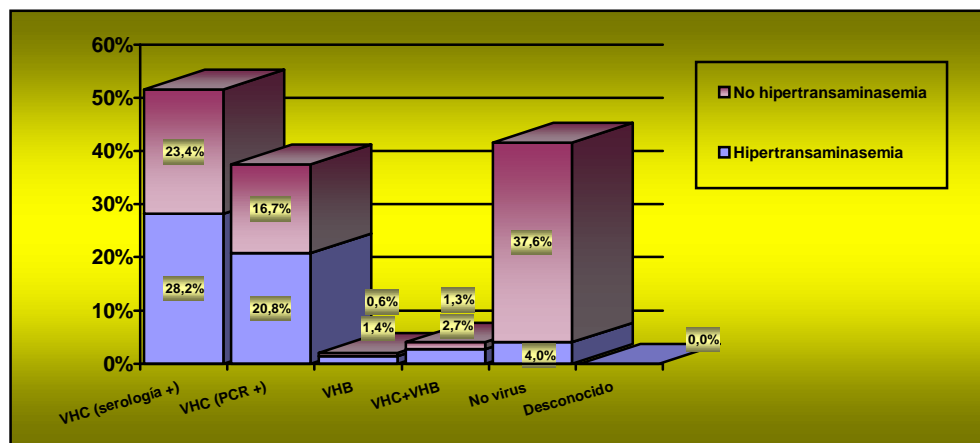
AZT: zidovudina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; SQV: saquinavir; IDV: indinavir; RTV: ritonavir; NFV: nelfinavir; LPV: lopinavir/ritonavir; 3AN: zidovudina+lamivudina+abacavir.

Un total de 147 pacientes (98.7%) recibió en algún momento del seguimiento tratamiento profiláctico frente a *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprim-sulfametoxazol.

5.5.1.6. Infección por VHC: Un total de 77 (51.6%) pacientes, presentaban una serología positiva VHC y 56 (37.5%) una PCR positiva VHC sin asociar co-infección VHB (el 72.7% de los pacientes con serología VHC positiva estaban co-infectados por VHC). La co-infección por el virus de la hepatitis B fue de un 2% (3 pacientes). No se observó co-infección VHC/VHB en un 41.6% de los pacientes,

que mayoritariamente no se acompañaban de hipertransaminasemia crónica (figura 11).

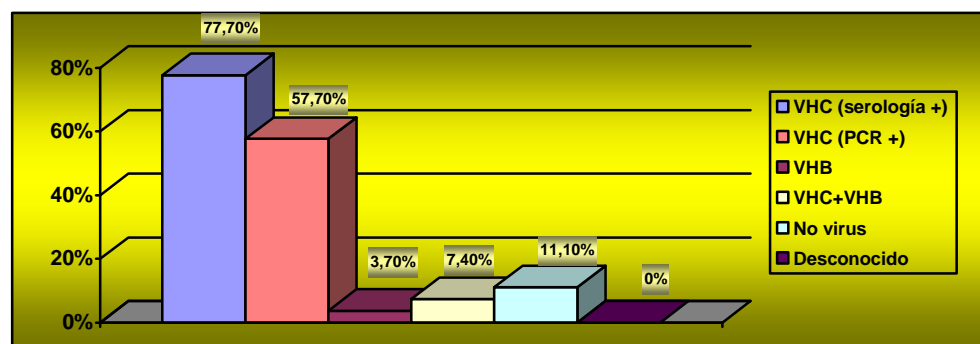
Figura 11. Distribución por proporciones de la co-infección por virus de la hepatitis.



VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VHB+VHC: ambos; No virus: hipertransaminasemia que no se asocia a infección por virus hepatotropos.

54 pacientes (36.2%) incluidos en el estudio presentaron, bien al inicio del tratamiento o durante el seguimiento del mismo, datos de hipertransaminasemia crónica. Mayoritariamente se asoció a pacientes con serología positiva VHC (77.7%) y a pacientes co-infectados por VHC (57.4%) (Figura 12).

Figura 12. Distribución por proporciones de pacientes con hipertransaminasemia crónica y hepatitis viral asociada.



VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VHB+VHC: ambos; No virus: hipertransaminasemia que no se asocia a infección por virus hepatotropos.

Tabla 12. Características basales de la población gravemente inmunodeprimida-

Variables	N=149
Sexo (varones): n° (%)	118 (79.2)
Edad* (años) (IIC):	36.14 (32.65-41.47)
- <200/mm ³ : n° (%)	149 (100)
- <100/mm ³ : n° (%)	90 (60.4)
- <50/mm ³ : n° (%)	61 (40.9)
Linfocitos T CD4/mm ³ * basales (IIC):	73 (24-130)
Nadir linfocitos T CD4/mm ³ * (IIC):	73 (24-126)
Carga viral máxima (cop/ml)* pre TARGA (IIC):	107870 (37647-329416)
Carga viral (cop/ml)* basal (IIC):	107700 (34187-345343)
Vía de infección VIH: n° (%)	
- ADVP:	69 (46.3)
- Homosexual:	31 (20.8)
- Heterosexual:	42 (28.2)
Estadio de los CDC (Atlanta CDC): n° (%)	
- A:	36 (24.2)
- B:	53 (35.6)
- C:	60 (40.2)
TAR basal: n° (%)	
- 2 AN+ 1 IP :	99 (66.4)
- 2 AN+ 1 NN :	49 (32.8)
- 3 AN:	1 (0.6)
- Zidovudina :	72 (48.3)
- Estavudina :	69 (46.3)
- IP más empleado (nelfinavir): n° (%)	42 (42.4)
- VHC^ (serología +): n° (%)	83 (55.7)
- VHC co-infección ^ (PCR+): n° (%)	59 (39.5)
- VHC (serología +)^ e hipertransaminasemia: n° (%)	46 (30.8)
- VHC (PCR +)^ e hipertransaminasemia; n° (%)	39 (26.2)
- VHB±VHC co-infección: n° (%)	9 (6)
- TBC profilaxis: n°(%)	20 (13.5)
- <i>P.J</i> profilaxis: n° (%)	147 (98.7)
- Hipertransaminasemia crónica+VHC y/o VHB, n° (%):	54 (36.2)
- (serología), n° (%):	48 (88.8)
- (PCR), n° (%):	37 (68.5)

*Las variables cuantitativas están expresadas en medianas con su intervalo intercuartil (IIC); ^: ± VHB; **ADVP**: adicción a drogas por vía parenteral; **VHC**: virus de la hepatitis C; **VHB**: virus de la hepatitis B; **PJ**: *Pneumocystis jiroveci*; +: positivo.

5.5.2. Descripción de los subgrupos de la población en los meses 12 y 24 (tabla 14):

Se analizaron 149 pacientes que completaron 24 meses de seguimiento que se clasificaron de la siguiente forma: a) cincuenta pacientes (33%) no incrementaron la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ en los primeros 12 meses de TARGA (RID) y pertenecían al primer tercil del incremento medio linfocitario en ese periodo de tiempo y b) noventa y nueve pacientes (67%) incrementaron sus linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ en los primeros 12 meses de TARGA (RIND) y pertenecían a los terciles segundo y tercero del incremento medio linfocitario en ese periodo de tiempo.

Ciento veinte pacientes completaron 24 meses de seguimiento y se clasificaron de la siguiente forma: a) catorce pacientes (11.6%) persistían con un incremento de linfocitos T CD4 inferior o igual a 100 células/mm³ después de 24 meses de TARGA (RID) y b) ciento seis pacientes (88.4%) incrementaron la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ después de 24 meses de TARGA (RIND).

5.5.3. Evolución inmunológica al TAR en los meses 12 y 24 (ver tabla 13 y figuras 13-15):

La evolución de los linfocitos T CD4 durante el seguimiento (meses 12 y 24) tras el inicio del TARGA en el grupo global de pacientes y en los subgrupos RIND y RID se presenta en la tabla 8.

Globalmente la mediana de los linfocitos T CD4 fue de 234.5 células/mm³ en el mes 12 y 302.5 células/mm³ en el mes 24, con unos incrementos medios de 185.57 células/mm³ (EEM±12.21) y 279.9 células/mm³ (EEM±17.15) respectivamente.

Un total de 50 (33%) de los 149 pacientes tuvieron un incremento inferior a 100 linfocitos T CD4/mm³ tras 12 meses de seguimiento (RID), siendo su incremento medio de 54.47 células/mm³ (EEM±5.59) frente a 250.46 células/mm³ (EEM±14.05) del grupo de RIND.

Después de un seguimiento de 24 meses, 14 pacientes (11.6%) persistían con una RID mientras que la mayoría tuvieron una adecuada respuesta inmunológica. El incremento medio de linfocitos T CD4 en el grupo con RID fue de 56.14 células/mm³ (EEM±9.84) frente a 309.45 células/mm³ (EEM±17.45) del grupo de RIND.

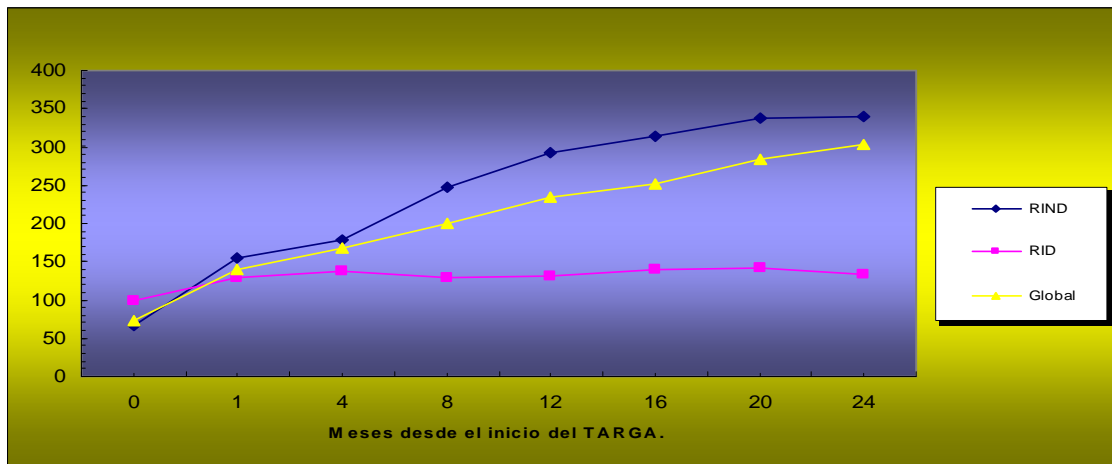
Globalmente la proporción de pacientes que seguían teniendo unos linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³ fue del 35 % y del 20.8% después de 12 y 24 meses de TARGA. La proporción de pacientes con linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³ en el mes 12 y en el mes 24 fue en el grupo de RID de 37 (41.1%) y 10 (24.3%) frente al grupo de RIND que fue de 18 (9.9%) y 17 (9.2%) respectivamente (tabla 13 y figura 15).

Tabla 13. Evolución de los linfocitos T CD4 durante el seguimiento tras la introducción del TARGA por subgrupos de RID y RIND en la población gravemente inmunocomprometida.

Variables	Basal	Mes 1	Mes 4	Mes 8	Mes 12	Mes 16	Mes 20	Mes 24
CD4 global* (n)	73 (149)	139 (16)	168 (145)	199 (145)	234.5 (149)	252 (126)	284 (118)	302.5 (120)
CD4 RIND* (n)	66 (99)	154 (76)	179.5 (98)	247 (95)	293 (99)	315 (96)	337 (96)	340 (106)
CD4 RID* (n)	100 (50)	128 (40)	138 (47)	130 (50)	131 (50)	139 (30)	142 (22)	134 (14)
iCD4 global^	0	80,25 (±7.20)	104,14 (±8.03)	141,65 (±10.06)	185,57 (±12.21)	216,04 (±13.97)	238,48 (±15.11)	279,90 (±17.15)
iCD4 RIND^	0	102,26 (±9.44)	131,38 (±10.29)	186,65 (±12.50)	250,46 (±14.05)	267,63 (±14.65)	281,70 (±15.33)	309,45 (±17.45)
iCD4 RID^	0	38,43 (±7.02)	47,34 (±7.39)	56,14 (±8.14)	54,47 (±5.59)	50,93 (±7.17)	49,86 (±10.07)	56,14 (±9.84)
CD4<200 global (%)	149 (100%)	80 (69%)	92 (63.5%)	73 (50.3%)	53 (35%)	44 (35%)	39 (33%)	25 (20%)
CD4<200 RIND (%)	99 (100%)	49 (64.5%)	55 (56.2%)	35 (36.8%)	18 (18%)	22 (30%)	22 (30%)	17 (16%)
CD4<200 RID (%)	50 (100%)	31 (77.5%)	37 (78.7%)	38 (76%)	35 (70%)	22 (73.3%)	17 (77.2%)	8 (57.2%)

*:Los valores representan las medianas; ^ Los valores representan los incrementos medios de los linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales (± error estándar de la media); **RIND**: respuesta inmunológica no discordante; **RID**: respuesta inmunológica discordante; **n**: pacientes incluidos; **Global**: todos los pacientes incluidos en el estudio; **CD4**: cifras de linfocitos T CD4; **iCD4**: incremento de los linfocitos T CD4; **CD4<200**: proporción de Pacientes con linfocitos T CD4 menores de 200 células/mm³.

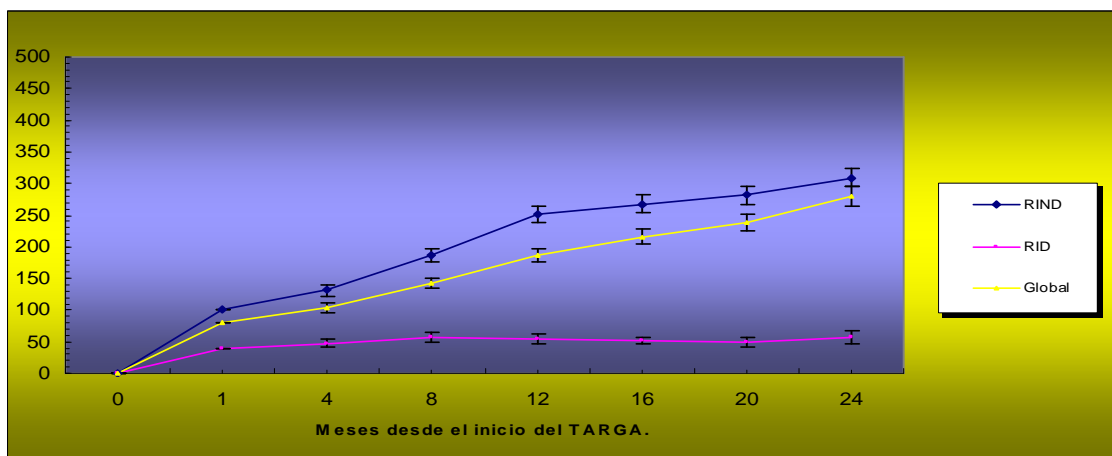
Figura 13. Evolución de las medianas de los linfocitos T CD4 (células/mm³) durante el seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida global y por subgrupos de RID y RIND.



RIND: respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** todos los pacientes incluidos en el estudio.

Mes	0	1	4	8	12	16	20	24
RIND (n)	99	76	98	95	99	96	96	106
RID (n)	50	40	47	50	50	30	22	14

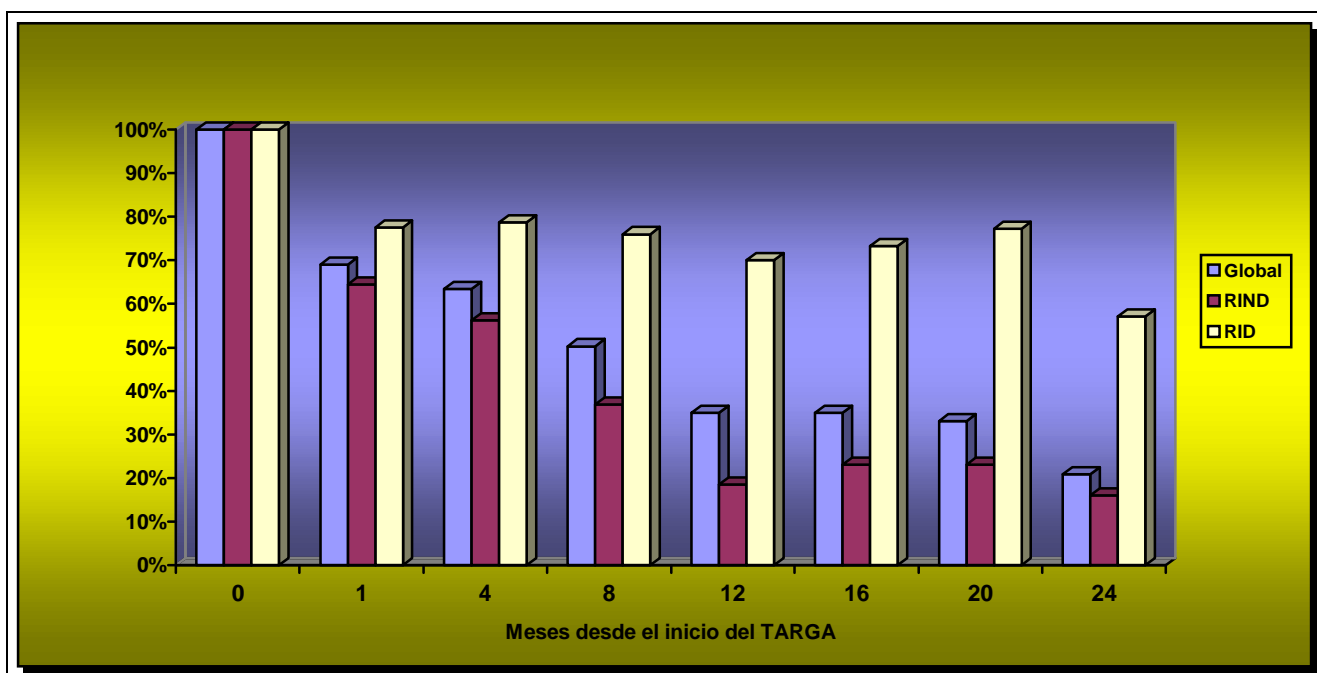
Figura 14. Evolución de las medias del incremento de linfocitos T CD4 (células/mm³) ± EEM durante el seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida global y por subgrupos de RID y RIND.



RIND: respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** todos los pacientes incluidos en el estudio.

Mes	0	1	4	8	12	16	20	24
RIND (n)	99	76	98	95	99	96	96	106
RID (n)	50	40	47	50	50	30	22	14

Figura 15. Evolución de la proporción de pacientes gravemente inmunodeprimidos (<200 linfocitos T CD4/mm³) durante el seguimiento de la población global y por subgrupos de RID y RIND.



5.5.4. Factores relacionados con la respuesta inmunológica discordante en los meses 12 y

24:

5.5.4.1. Mes 12 de seguimiento:

5.5.4.1.1. Análisis univariante (tabla 14):

Las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa a una respuesta inmunológica discordante, fueron las siguientes: nadir de linfocitos T CD4 más alto ($p=0.05$), linfocitos T CD4 basales más altos ($p=0.03$), menor proporción de linfocitos T CD4 basales inferiores a $100/\text{mm}^3$ ($p=0.03$), carga viral VIH máxima pretratamiento antirretroviral ($p=0.02$) y carga viral VIH en el momento del inicio del tratamiento ($p=0.04$) más bajas.

Los pacientes tratados con zidovudina tuvieron una mayor frecuencia de RID que los tratados con estavudina con una $p=0.03$.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre las siguientes variables y la respuesta inmunológica discordante: edad, sexo, ADVP vs vía sexual, IP vs NN, co-infección VHC, hipertransaminasemia crónica ni tratamiento profiláctico frente a *Pneumocystis jiroveci*.

5.5.4.1.2. Análisis multivariante (tabla 15):

Se incluyeron en el análisis multivariante todas las variables que demostraron significación estadística en el análisis univariante y se siguieron los mismos criterios que para la población global del estudio. Las variables incluidas fueron: linfocitos T CD4 basales, la carga viral VIH basal, estadio basal de los CDC y tratamiento con estavudina vs zidovudina.

La variable relacionada de forma independiente con la respuesta inmunológica discordante fue: d4T vs AZT ($p=0.02$, OR=0.41, IC 95%=0.19-

0.87). La menor carga viral VIH basal rozó la significación ($p=0.052$, $OR=0.57$, $IC\ 95\%=0.33-1.00$).

5.5.4.2. Análisis en el mes 24 de seguimiento:

5.5.4.2.1. Análisis univariante (tabla 14):

Las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa a una respuesta inmunológica discordante fueron las siguientes: cifras de nadir de linfocitos T CD4 ($p=0.02$) y linfocitos T CD4 basales ($p=0.04$) más altos, menor frecuencia de linfocitos T CD4 basales inferiores a 50 cel/mm^3 ($p=0.04$), carga viral VIH máxima pretratamiento ($p=0.04$) y la carga viral VIH basal ($p=0.04$) más bajas y co-infección con VHB ($p=0.02$) (sólo se incluyeron siete pacientes).

No hubo asociación estadísticamente significativa entre las siguientes variables y la RID: sexo, edad, modo de adquisición de la infección VIH; estadio CDC; AZT vs d4T; régimen de TARGA basado en IP vs NN; co-infección VHC; hipertransaminasemia crónica ni profilaxis para *Pneumocystis jiroveci*.

5.5.4.2.2. Análisis multivariante (tabla 16):

Las variables incluidas fueron: linfocitos T CD4 basales, la carga viral VIH basal, el estadio basal de los CDC y tratamiento con estavudina vs zidovudina.

Ningún factor se asoció de forma independiente a respuesta inmunológica discordante en el mes 24 de seguimiento.

Tabla 14. Análisis univariante de las variables estudiadas de los pacientes en los meses 12 y 24 clasificados por subgrupos en el grupo de pacientes gravemente inmunodeprimidos

Variables	Mes 12			Mes24		
	RID (n=50)	RIND (n=99)	p	RID (n=14)	RIND (n=106)	p
Sexo (varones): n° (%)	42 (84)	75 (75.7)	ns	11 (78.5)	85 (80.2)	ns
Edad media (años) ± EEM:	38.9±1.47	37.2±1.12	ns	40.6±1.86	37.8±1.09	ns
Media nadir linfocitos T CD-4/mm ³ ± EEM:	94±9.16	74±5.66	0.05	100±16	68±5	0.02
Media linfocitos T CD4 -/mm ³ basales ± EEM:	97±9.34	75±5.77	0.03	107±17	67±5	0.04
<200 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	50 (100)	99(100)	-	14 (100)	106 (100)	
<100 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	24 (48)	66 (66.6)	0.03	7 (50)	73 (68.8)	ns
<50 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	18 (36)	42 (42.4)	0.5	3 (21.4)	53 (50)	0.04
Media CV máxima pretto (cop/ml) ± EEM:	145801±24302.35	218462±19532.83	0.02	138485±39986	214014±18409	0.04
Media CV basal(cop/ml) ± EEM:	143360±24468.87	260961±38636.56	0.04	143360±24468	260961±38636	0.04
Modo de adquisición , n° (%): - ADVP	27 (54)	41 (41.4)	ns	8 (57.1)	41 (38.6)	ns
- Heterosexual	21 (42)	52 (52.5)		4 (28.5)	59 (55.6)	
Estadio clínico (CDC) , n° (%): -A	16 (32)	20 (20.2)	ns	5 (35.7)	19 (17.9)	ns
- B	19 (38)	35 (35.3)		4 (28.5)	37 (34.9)	
- C	15 (30)	44 (44.4)		5 (35.7)	50 (47.1)	
TARGA, n° (%): - 2 AN+ 162 IP	33 (66)	67 (67.6)	ns	8 (57.1)	73 (68.8)	ns
- 2 AN+ 1NN	16 (32)	32 (32.3)		6 (42.8)	31 (29.2)	
- 3 AN	1 (2)	0 (0)	0.02	0 (0)	1 (1.2)	ns
- Zidovudina	31 (62)	41 (41.4)		7 (50)	48 (45.2)	
- Estavudina	17 (34)	52 (52.5)		6 (42.8)	52 (49)	
IP más empleado (nelfinavir): n° (%)	12 (36.3)	30 (44.7)	ns	3 (21.4)	32 (30.2)	ns
Co-infección VHB±VHC: n° (%)	4 (8)	5 (5)	ns	3 (21.4)	4 (4)	0.02
VHC (serología +): n° (%)	31 (62)	52 (52.5)	ns	9 (64.2)	52 (49)	ns
Co-infección VHC (PCR +): n° (%)	21 (42)	38 (38)	ns	7 (50)	40 (37.7)	
Profilaxis TBC: n° (%)	9 (18)	11 (11.2)	ns	2 (14.3)	11 (10.3)	
Profilaxis P.J: n° (%)	48 (96)	98 (99)	ns	14 (100)	106 (106)	ns
Hipertransaminasemia plasmática crónica: n° (%)	20 (40)	34 (34.3)	ns	7 (50)	31 (29.2)	ns
- VHC (serología): n° (%)	18 (90)	30 (88.2)	ns	6 (85.7)	27 (87)	ns
- VHC (PCR): n° (%)	12 (60)	25 (73.5)	ns	5 (71.4)	21 (67.7)	ns

RID: respuesta inmuológica discordante; **RIND:** respuesta inmunológica no discordante ; **C.V.:** carga viral; **pretto:** pretratamiento; **Hipertransaminasemia plasmática crónica:** ALT/AST superior al límite superior de la normalidad; **EEM:** desviación estandar ; **ADVP:** adicción a drogas por vía parenteral; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **AN:** inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa; **IP:** inhibidor de la proteasa; **NN:** inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa; **TBC:** tuberculosis; **VHC:** virus hepatitis C; **VHB:** virus hepatitis B; **PJ: Pneumocystis jirovecii**; **n:** número de pacientes.

Tabla 15. Análisis multivariante de los factores asociados con respuesta inmunológica discordante en el mes 12 de seguimiento en la población gravemente inmunodeprimida.

Variables	RR (IC 95%)	P
Linfocitos T CD4 basales/mm ³ (por cada incremento de 100 cel/mm ³)	1.31 (0.64 – 2.71)	0.45
Carga Viral basal (por cada incremento lg ₁₀ , cop/ml)	0.57 (0.32 – 1.00)	0.052
D4T vs AZT	0.42 (0.19 – 0.92)	0.03
Estadio CDC basal (BC vs A)	0.86 (0.34 - 2.18)	0.76

Tabla 16. Análisis multivariante de los factores asociados con respuesta inmunológica discordante en el mes 24 de seguimiento en la población gravemente inmunodeprimida.

Variables	RR (IC 95%)	P
Linfocitos T CD4 basales/mm ³ (por cada incremento de 100 cel/mm ³)	1.93 (0.61 – 6.07)	0.25
Carga Viral basal (por cada incremento lg ₁₀ , cop/ml)	0.74 (0.32 - 1.70)	0.48
D4T vs AZT	0.77 (0.22– 2.72)	0.69
Estadio CDC basal (BC vs A)	0.56 (0.14 – 2.25)	0.41

5.5.5. Evolución clínica durante el seguimiento:

La mediana de seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida fue de 24.36 meses (IIC: 23.31 – 25.50). Veintinueve pacientes se pierden entre los meses 12 y 24 (19.4 %) y 120 pacientes completan los 24 meses de seguimiento. Ninguno de los pacientes incluidos fallece durante el seguimiento.

Un total de trece pacientes (8.7 %), presentaron durante el seguimiento alguna enfermedad oportunista definida en los grupos B y/o C de los CDC de Atlanta de 1993. Diez pacientes (6.7%) la desarrollaron durante el primer año y 3 pacientes (2%) durante el segundo año. Los eventos oportunistas se presentaron mayoritariamente durante los primeros 12 meses (84.6%). En la tabla 17, se recogen de forma detallada las enfermedades oportunistas: ocho pacientes presentaron sólo eventos B, tres pacientes sólo eventos C y dos pacientes eventos B y C de forma simultánea.

Tras 12 meses de seguimiento, la proporción de pacientes que presentaron enfermedades oportunistas fue de un 6% (3 pacientes) en el subgrupo con RID y de un 7% (7 pacientes) en el subgrupo con RIND. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.83$).

Tras 24 meses de seguimiento, la proporción de pacientes que presentaron enfermedades oportunistas fue de un 7% (1 paciente) en el subgrupo con RID y de un 9.4% (10 pacientes) en el subgrupo con RIND. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.78$).

De los tres pacientes que presentaron eventos oportunistas entre los meses 12 y 24, dos no llegaron a completar los 24 meses de TARGA (por pérdida de seguimiento) y no fueron incluidos en el análisis en el mes 24. En el momento de presentar los eventos

oportunistas todavía no habían incrementado la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ con respecto a sus cifras basales. El paciente que completó los 24 meses de TARGA pertenecía al subgrupo de RIND.

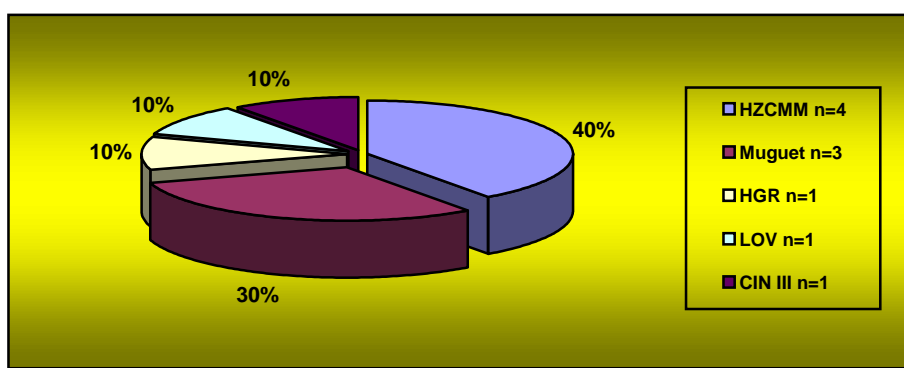
Tabla 17. Eventos oportunistas presentados en la población gravemente inmunodeprimida durante el seguimiento.

Eventos B (n)	0-12 Meses			12-24 Meses		
	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Muguet	2	-	2	1	-	1
Herpes zoster costal multimetamérico	3	1	2	-	-	-
Neoplasia intraepitelial cervical III	1	-	1	-	-	-
Leucoplasia oral vellosa	1	1	-	-	-	-
VHS genital recidivante	1	1	-	-	-	-
Eventos C (n)	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Retinitis Citomegalovirus	2	-	2	-	-	-
Linfadenitis por MAI	1	1	-	-	-	-
Toxoplasmosis cerebral	-	-	-	1	-	1
Demencia SIDA	-	-	-	-	-	-
Eventos B/C (n)	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Total	11	4	6	2	0	2
%	7.3%	8%	7%	1.6%	0%	1.9%

Global: todos los pacientes incluidos en el estudio; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **RIND:** respuesta inmunológica no discordante; **VHS:** virus herpes simple; **MAI:** *Mycobacterium avium intracelulare*.

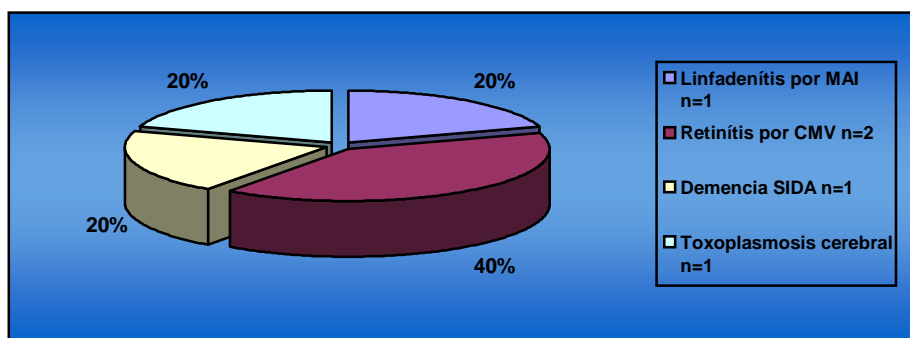
En las figuras 16 y 17 se expresan las frecuencias de los eventos oportunistas B y/o C observados durante el seguimiento.

Figura 16. Proporción de eventos B observados durante el seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida.



HZCMM: herpes zoster costal multimetamérico; HGR: herpes genital recidivante; LOV: leucoplasia oral vellosa; CIN III: neoplasia intraepitelial cervical III.

Figura 17. Proporción de eventos C observados durante el seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida.



MAI: *Mycobacterium avium intracelulare*; CMV: citomegalovirus.

6. DISCUSIÓN:

El objetivo principal de este trabajo ha sido el estudio de la respuesta inmunológica discordante en pacientes que inician tratamiento antirretroviral por primera vez con TARGA en la Unidad VIH del Hospital Universitario 12 de Octubre entre los años 1998 y 2003. Nos centramos de forma particular en la frecuencia y la evolución clínica de los pacientes con RID (si presentan un mayor riesgo frente a enfermedades oportunistas y/o muerte) así como en el análisis de los factores relacionados de forma independiente con una pobre respuesta inmunológica a pesar del control de la replicación viral.

En la revisión que realizamos sobre los trabajos publicados nos llamó la atención que, a excepción de los estudios realizados por seis autores (Tan¹⁷², Tuboi¹⁴⁰, Schechter¹¹⁵, Moore¹²¹, Molina¹¹⁹ y Dronda¹¹⁸), la mayoría había seleccionado a una población que incluía conjuntamente en el análisis pacientes con y sin pretratamiento antirretroviral subóptimo^{55, 110, 111, 113, 120, 122, 123, 147}. Incluir en el análisis pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, nos pareció interesante porque nos permitía seleccionar de una forma más “pura” la población y poder estudiar la recuperación inmunológica en los primeros 12-24 meses de tratamiento sin la hipotética interferencia de un tratamiento antirretroviral previo subóptimo, que se asocia a mayor probabilidad de fracaso virológico.

Nos pareció conveniente e interesante realizar también el estudio de la respuesta inmunológica discordante de forma particular en la población gravemente inmunodeprimida dada la especial predisposición que este subgrupo de pacientes presenta frente a las enfermedades oportunistas.

En función de los datos de los que disponemos en la literatura, el primer problema planteado fue qué definición de RID utilizar para el análisis tanto desde el punto de vista cuantitativo (adecuado incremento de linfocitos T CD4) como temporal (periodo de tiempo necesario para incrementar de forma adecuada los linfocitos T CD4).

En la bibliografía revisada la definición de respuesta inmunológica discordante en relación con el tratamiento antirretroviral es de una gran heterogeneidad como describimos en el apartado de la Introducción “Conceptos sobre respuesta inmunológica discordante”. Algunos autores la analizan en fases muy precoces (entre los dos y los seis meses después del inicio del tratamiento)^{55, 111, 115, 121, 122, 140, 172} y otros a partir del primer año^{110, 113, 118-120, 123, 147}.

En este sentido estudiar la respuesta inmunológica en el mes 12 de seguimiento nos pareció adecuado por diversas razones: en primer lugar disponíamos de más estudios que realizaban el análisis tras 12 meses de tratamiento frente a los que lo realizaron en una fase precoz y por tanto dispondríamos de mayor información para contrastarla con la nuestra y en segundo lugar 12 meses de seguimiento nos pareció razonable dada la gran variabilidad interpaciente observada en el patrón de respuesta inmunoviroológica al tratamiento antirretroviral durante los primeros meses. El análisis también se realizó en el mes 24 de seguimiento para estudiar la influencia de la variable tiempo, dado que en muchos casos la recuperación inmunológica sucede de forma lenta pero progresiva con el tiempo. Aunque todavía son necesarios más estudios sobre la cinética de la reconstitución inmunológica tras el inicio del TARGA, se postula que es entre el segundo y tercer año de tratamiento cuando la reconstitución es máxima persistiendo no obstante con posterioridad aunque a menor velocidad.

La definición de “adecuado incremento linfocitario” en relación con el TARGA, una vez más, no resulta sencilla dada la heterogeneidad de las definiciones en la literatura según los distintos autores. En líneas generales los puntos de corte establecidos por los distintos estudios para analizar el incremento de linfocitos T CD4 varían entre el incremento en al menos 50 células/mm³ para unos^{55, 110, 111, 119, 121-123, 140, 147, 172} y 100 células/mm³ para otros^{113, 118-120} a excepción de algún estudio en el que un adecuado incremento de linfocitos T CD4 sería el que presentaron los pacientes que superaron las 500 células/mm³ independientemente de las cifras basales (Mehta et al.)¹²³ o el límite de 200 linfocitos T CD4/mm³ (Marchetti)¹¹⁴. En el trabajo de Moore et al.¹⁴¹ (2006) una de las definiciones de RID fue el incremento no superior a 25 linfocitos T CD4 con respecto a la cifra basal.

En el estudio llevado a cabo por Renaud-Katlama et al.¹¹¹, la definición de respuesta inmunológica discordante se establece en función de la cinética de recuperación linfocitaria propia de la población de estudio, así en el segundo mes de seguimiento observan un significativo punto de inflexión de la cinética de recuperación a partir del cual los linfocitos incrementan de forma más lenta. La mediana del incremento en ese punto es de 50 linfocitos T CD4/mm³ y ésta es precisamente su definición de discordancia inmunológica: un incremento inferior a 50 linfocitos T CD4/mm³ en el segundo mes de tratamiento.

Nuestra idea de estudiar la curva del incremento linfocitario de la población y clasificarla por terciles responde a este planteamiento de análisis según parámetros intrínsecos a ella misma y no según definiciones ajenas a la población de estudio. De esta forma en nuestro estudio hemos establecido la definición de respuesta inmunológica discordante a la presentada en la población comprendida en el primer tercil del incremento global de linfocitos T CD4 en el mes 12 de seguimiento. Así

mismo hemos considerado como adecuado incremento linfocitario el de los pacientes incluidos en los terciles segundo y tercero del incremento global de linfocitos T CD4. Según esta definición se consideró respuesta inmunológica discordante en el mes 12 al incremento de linfocitos T CD4 menor o igual a 100 células/mm³, límite que coincide con la definición dada por varios autores en ese mismo momento de seguimiento^{113, 118-120}. Mantuvimos la definición de RID en el mes 24 como el incremento menor o igual a 100 células/mm³. En el estudio de la población gravemente inmunodeprimida, el máximo incremento linfocitario presentado por los pacientes incluidos en el primer tercil del incremento linfocitario global tras 12 meses de TARGA fue también de 100 células/mm³, por tanto la definición de RID para este grupo de pacientes fue el incremento inferior o igual a 100 linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales tras 12 meses de TARGA. Dada la importancia que tiene incrementar la cifra de linfocitos T CD4 en estos pacientes, que tienen un mayor riesgo de enfermedades oportunistas, la definición de RID en el mes 24 de seguimiento fue la misma que la establecida para el mes 12.

La frecuencia de respuesta inmunológica discordante en la población global en nuestro estudio fue, por tanto, de un 33% en el mes 12 de seguimiento y de un 18.3% en el mes 24. En los pacientes con grave deterioro de la inmunidad celular, la prevalencia de RID en el mes 12 también fue de un 33% y de un 11.6% en el mes 24. Una frecuencia de RID de un 33% es de las más elevadas junto con la de las series de Baker et al.¹⁴² (34%), Molina et al.¹¹⁹ (32.5%) y Mehta et al.¹²³ (36.5%), de todas las series publicadas. La frecuencia de RID fue tan sólo sensiblemente superior a aquéllas con idéntica definición de RID que nosotros (Dronda et al.(26,4%)¹¹⁸, Nicastrì et al.(30%)¹²⁰ y Florence et al.(29%)¹⁴⁷) o similar (Baker et al.¹⁴² (34%), Molina et al.¹¹⁹ (32.5%)), con

lo que podemos concluir que no resulta infrecuente observar una RID durante el primer año de TARGA y que tiende a disminuir con el tiempo.

Los autores con definiciones de RID diferentes a la nuestra refieren frecuencias que oscilan entre el 8-36.5 %^{55, 110, 111, 115, 119, 121-123, 140, 172}. Llama la atención cómo series como la de Marimoutou et al¹²² y Grabar et al.⁵⁵ observan frecuencias similares a la nuestra (prácticamente 30%) con incremento menor o igual a 50 cel/mm³ en el sexto mes de seguimiento, o de un 36.5% (Mehta)¹²³ cuando la RID se define como incremento de 50 cel/mm³ en el mes 12. Dado que estos trabajos emplean definiciones diferentes a la nuestra, sus resultados son difícilmente comparables a los nuestros.

Para el cálculo de estas frecuencias hay que tener en cuenta que, en la mayor parte de las series publicadas, los porcentajes detallados en los artículos están realizados sobre el total de la población objeto del estudio, es decir, se incluyen todas las posibles respuestas inmunoviológicas al tratamiento lo que, lógicamente, dificulta la comparación con las series en las que sólo incluimos pacientes con respuesta inmunoviológica completa y con respuesta inmunológica discordante. Por eso mismo los datos recogidos en las tablas de la “Introducción”, expresan el porcentaje de frecuencia de RID teniendo en cuenta los pacientes con respuesta inmunológica discordante y no discordante.

En el análisis de los factores asociados de forma independiente a la RID en los pacientes sin antecedente de tratamiento antirretroviral previo al TARGA, en la población global, las variables que demostraron su asociación en el mes 12 de seguimiento fueron una menor carga viral del VIH en el momento de iniciar TARGA, la co-infección por VHC y el empleo de zidovudina como integrante del TARGA frente a la estavudina. En el mes 24 las variables asociadas fueron menor inmunodepresión basal, menor carga viral basal del VIH y la co-infección por VHC.

Un aspecto recurrentemente estudiado en los trabajos publicados sobre respuesta inmunológica discordante es la situación inmunológica de los pacientes al inicio del TARGA y su influencia sobre aquélla. Para algunos autores a menor grado de inmunodepresión al inicio del tratamiento antirretroviral mayor riesgo de RID^{120, 121, 140}. En cambio, para otros, el riesgo de RID aumenta cuando la inmunodepresión basal es mayor^{115, 147}. En el análisis multivariante de nuestro estudio encontramos una asociación estadísticamente significativa entre RID y menor inmunodepresión basal en el mes 24 de seguimiento. Renaud et al.¹¹¹, uno de los autores que encuentra asociación entre la RID en etapas precoces tras el inicio del TARGA y un menor grado de inmunodepresión basal, argumenta que cuando la inmunodepresión basal de los pacientes es mayor también lo es el atrapamiento linfocitario en los tejidos linfoides. Cuando se inicia el TARGA y éste es efectivo, el incremento linfocitario en sangre periférica por redistribución es mayor que partiendo de cifras basales de linfocitos T CD4 superiores, al menos en la fase precoz de la reconstitución inmunológica, y por tanto disminuye la probabilidad de respuesta inmunológica discordante. A más largo plazo, el mantenimiento de la indetectabilidad de la carga viral, es probablemente un factor decisivo en la recuperación inmunológica, lo que explicaría la tendencia a ir disminuyendo la frecuencia de la RID con el tiempo.

La influencia de los niveles de carga viral del VIH en el momento de iniciar el TARGA en relación con la RID ha sido estudiada también por varios autores como se detalla en el apartado de “Conceptos sobre discordancia inmunológica” de la Introducción. En nuestro estudio cuanto menor es la viremia basal de los pacientes que inician TARGA mayor es el riesgo de presentar una respuesta inmunológica discordante contrariamente a lo que sucede con viremias altas. Tuboi et al.¹⁴⁰, Florence et al.¹⁴⁷, Marimoutou et al.¹²², Moore et al.^{121, 141}, Baker et al.¹⁴² y Nicastrì et al.¹²⁰ llegan a esta

misma conclusión. No resulta fácil encontrar una explicación fisiopatológica para esto. Para Marimoutou las viremias basales elevadas podrían dificultar la consecución de la indetectabilidad y no necesariamente la capacidad de recuperación inmunológica del paciente pero se desconocen los mecanismos fisiopatológicos por los que esto sucede. La excepción la encontramos en un estudio realizado por Schechter et al.¹¹⁵ y presentado en el CROI 2006 que concluye justo lo opuesto, es decir, a mayor carga viral basal mayor riesgo de discordancia inmunológica.

El impacto negativo de análogos como el AZT sobre la recuperación inmunológica también se recoge en el trabajo de Moore et al.¹²¹, aunque para incrementos linfocitarios inferiores a 50 células/mm³ tras seis meses de TARGA. La posible explicación de esta influencia negativa la encontraríamos en la mielotoxicidad de estos fármacos que inhiben la capacidad medular para generar precursores de linfocitos T CD4 al interferir en la síntesis de DNA. Florence et al.¹⁴⁷, sin embargo, no encuentra asociación estadísticamente significativa entre los análogos nucleósidos y la RID (aunque no muestran los datos). Los demás autores no incluyen en su análisis la influencia de éstos fármacos antirretrovirales por lo que son necesarios más estudios para determinar el papel que juegan los análogos nucleósidos en la respuesta inmunológica discordante dados los escasos datos disponibles en la literatura.

Un estudio publicado por Greub et al.¹⁵⁸ en el 2000 que incluye 1157 pacientes con una mediana de 28 meses, concluye que la co-infección por el virus de la hepatitis C está asociada de forma estadísticamente significativa a un pobre incremento de linfocitos T CD4 en aquellos pacientes que inician TARGA basado en inhibidores de la proteasa (la serie no incluye regímenes de tratamientos basados en NN o la asociación de tres AN). Este autor define como pobre incremento de linfocitos T CD4 al incremento menor o igual a 50 células/mm³ en el mes 12, pero también realiza el

análisis considerando al incremento menor o igual a 100 linfocitos T CD4/mm³ como una pobre respuesta inmunológica a pesar de cargas virales del VIH menores de 400 copias/ml. En ambos casos se asoció la respuesta inmunológica discordante a la coinfección por VHC. La prevalencia de la coinfección fue de un 37.2% en la serie de Greub et al.¹⁵⁸ frente al 41.9% en la nuestra. Nosotros también encontramos asociadas estas variables en nuestro estudio en los meses 12 y 24 de seguimiento no así otros autores (Molina et al.¹¹⁹, Moore et al.¹²¹ y Florence et al.¹⁴⁷). Este último argumenta que podría tener que ver la baja prevalencia de la coinfección (25%) en su serie, en parte justificada porque hasta en un 56% no se tenía recogida información sobre la serología VHC. No obstante la influencia que el VHC ejerce sobre la respuesta al tratamiento antirretroviral es un tema muy controvertido.

Una de las posibles explicaciones de la repercusión negativa sobre la recuperación inmunológica de la coinfección VHC sería la replicación viral activa en tejido linfoide¹⁹⁶ y la acción citopática directa sobre monocitos, macrófagos, linfocitos T CD4 y CD8 y linfocitos B del VHC en médula ósea¹⁹⁷ y tejido linfoide¹⁹⁸⁻²⁰⁰ que condicionaría una mayor linfopenia y menor proliferación de linfocitos T CD4 así como una hiperactivación celular sostenida que favorecería la transcripción del VIH y la destrucción más rápida de los linfocitos T CD4. Por otra parte algunos enfermos con hepatopatía crónica tienen hiperesplenismo con una linfopenia asociada, que podría relacionarse con una peor recuperación inmunológica en pacientes tratados con TARGA. Por otro lado, de forma indirecta, los pacientes con hepatopatía crónica por VHC tienen una mayor toxicidad general de los fármacos antirretrovirales y particularmente hepatotoxicidad, lo cual también puede favorecer interrupciones del tratamiento frecuentes, pudiendo contribuir todo ello a una peor respuesta inmunológica

al TARGA. La RID no guardaba relación directa con la carga viral en sangre del VHC según Greub et al ¹⁵⁸.

La adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) asociada o no a co-infección por VHC se ha relacionado también con progresión clínica de la infección VIH (Greub et al.)¹⁵⁸ y con cierto grado de inmunodepresión con respecto a los pacientes que adquirieron la infección por vía sexual^{118, 120, 123}. No resulta infrecuente la coexistencia en un mismo paciente de infección VIH, VHC y la ADVP de forma activa o no. Esto es así dado que ambos virus comparten las mismas vías de transmisión, además de que un porcentaje muy elevado de los pacientes contraen la infección VIH por vía parenteral. Aunque en el análisis multivariante no observamos asociación entre RID y la ADVP, en el univariante observamos de forma significativa una mayor proporción de pacientes que contrajeron la infección por vía parenteral en el subgrupo RID y por vía sexual en el subgrupo RIND. Autores como Dronda et al.¹¹⁸ y Mehta et al.¹²³ observan relación entre la RID y la adicción a drogas parenterales y no con la co-infección VHC directamente.

Otro de los aspectos que suscita interés en el estudio del pobre incremento de linfocitos T CD4 a pesar del control de la replicación viral es la relación con el régimen de TARGA empleado. Nosotros no encontramos un significativo mayor riesgo entre la RID y el régimen de TARGA ya esté basado en IPs o NNs. La triple terapia basada en inhibidores de la proteasa se ha asociado a un mayor control de la replicación viral y disminución del atrapamiento viral en los tejidos linfoides. Distintos estudios concluyen que la recuperación inmunológica es superior con los inhibidores de la proteasa^{77, 166-168}. Los IPs también podrían explicar su mayor capacidad de recuperación inmunológica al incrementar la actividad tímica del paciente. Dronda et al.¹¹⁸ relaciona los regímenes basados en NNs a mayor riesgo de discordancia y, contrariamente, Schechter et al.¹¹⁵ al empleo de IPs. Florence et al.¹⁴⁷ concluye que la probabilidad de presentar una respuesta

inmunológica discordante disminuye cuando se utilizan regímenes de TARGA que asocian IP y NN. En una revisión de 23 ensayos clínicos, se observó una tendencia hacia una mejor respuesta inmunológica en pacientes tratados con IPs ⁷⁷.

Llama la atención no observar asociación entre el antecedente de evento SIDA o infecciones oportunistas y RID. Tampoco esto se documenta en ningún estudio a excepción del realizado por Florence et al.¹⁴⁷ que la encuentra asociada a historia previa de sarcoma de Kaposi aunque más probablemente en relación con el tratamiento específico inmunodepresor que estos pacientes requieren. Nosotros hemos observado una mayor proporción de pacientes con estadio de los CDC A en los pacientes con RID, mientras que los eventos SIDA predominaban entre los pacientes con RIND, diferencia que resulta estadísticamente significativa en el análisis univariante pero no en el multivariante. Dado que la RID se asocia de forma independiente a una menor inmunodepresión basal parece lógico que estos pacientes presenten un estadio de la infección más precoz y por tanto mayor proporción de pacientes asintomáticos.

La edad^{113, 120-122, 147} es una variable asociada a la respuesta inmunológica discordante en varios estudios y que en nuestro estudio no demostró asociación a RID. La involución del timo (frecuentemente relacionada con la edad)¹¹⁹ también es una variable que se ha implicado con una peor recuperación inmunológica pero nosotros no la incluimos en nuestro estudio.

En la población con deterioro grave de la inmunidad los factores asociados de forma independiente a respuesta inmunológica discordante difieren en algunos aspectos respecto a la población global. La zidovudina frente la estavudina en el TARGA fue el único factor que se asoció a RID en el mes 12 de seguimiento. Una menor carga viral basal del VIH casi alcanzó la significación estadística en el mes 12. No se observó asociación con RID de ninguna de las variables estudiadas en el mes 24. El menor

número de pacientes gravemente inmunodeprimidos que completan los 24 meses de seguimiento, en especial en el subgrupo de RID (catorce pacientes), podría justificar la ausencia de variables asociadas a RID en ese momento.

Las definiciones de progresión clínica que encontramos en la literatura publicada sobre respuesta inmunológica discordante son diversas. Para unos autores viene dada por la incidencia de eventos C durante el seguimiento^{110, 123}, para otros la incidencia de eventos B y/o C¹¹⁸, la mortalidad observada¹²¹ o la de ambas^{55, 113, 120, 122, 172}. Incluso algún estudio incluyó en la definición de progresión clínica, la evolución desfavorable o mortalidad asociadas a enfermedades crónicas concomitantes a la infección por VIH. Dada la baja incidencia en nuestra serie de eventos oportunistas tanto B como C y la ausencia de pacientes fallecidos por causa directa del VIH, nos pareció conveniente realizar el análisis estudiando la incidencia de eventos oportunistas B y/o C.

Durante el seguimiento del estudio la incidencia de eventos oportunistas en la población global fue de 8.4% y de 8.7% en la población gravemente inmunodeprimida. Los porcentajes globales de las distintas series oscilan entre el 2.7% de Marimoutou et al.¹²² y 17.3% de Dronda et al.^{55, 110, 118, 120, 122}. La mayoría de las series refieren este porcentaje con respecto al total de la población de estudio que incluye todas las posibles respuestas inmunoviroológicas al TARGA y algunas de ellas tras más de 2-3 años de seguimiento (Tan¹⁷², Nicastrì¹²⁰ y Piketty¹¹³). Los estudios de Dronda et al.¹¹⁸, Moore et al.¹⁴¹ (2006) y Baker et al.¹⁴² sólo incluyen pacientes I⁺V⁺ y IV⁺. Un 17.3% de los pacientes del estudio de Dronda et al.¹¹⁸ presentaron durante, un seguimiento de tres años, eventos oportunistas que en su mayoría se registraron durante el primer año de TARGA (65%) y fueron incluidos, también mayoritariamente, en la categoría B de los CDC de Atlanta de 1993. Aunque el porcentaje fue superior al de nuestra serie, las características de los pacientes y el diseño del estudio fueron similares al nuestro. Las

series de Baker et al.¹⁴² (5.7%) y de Moore et al.¹⁴¹ (8.2%) presentan frecuencias de progresión clínica que se aproximan a las nuestras. La mortalidad global en el trabajo de Dronda et al. fue muy baja (1.6%), lo que apunta la posibilidad de que el control de la replicación viral, independientemente de la respuesta inmunológica, tiene un impacto positivo en el menor desarrollo de enfermedades oportunistas. Los demás trabajos registran mortalidades globales comprendidas entre 0.8-11.2% pero todas ellas incluyendo pacientes que fracasan inmunovirologicamente al tratamiento antirretroviral (la mayor mortalidad registrada pertenece al estudio de Mehta et al. realizado en una población con adicción a drogas por vía parenteral activa), y que por tanto tienen una mayor probabilidad de evolucionar desfavorablemente.

Al final del seguimiento observamos que las proporciones de presentación de eventos B y/o C por subgrupos de RID y RIND en la población global fueron 4.8% y 9.8% respectivamente. Estas proporciones, en la población gravemente inmunodeprimida, fueron 7% y 9.4%. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

Cuatro estudios analizan la evolución clínica de estos pacientes utilizando nuestra misma definición de respuesta inmunológica discordante (incremento de los linfocitos T CD4 inferior o igual a 100 células/mm³ en el mes 12 de tratamiento)^{120, 113, 118, 142}. Tres de estos autores concluyen en sus trabajos que la RID se asocia a progresión clínica desfavorable^{113, 120, 142} con medianas de seguimiento de más de 30 meses. Dronda¹¹⁸ et al. no observa esta asociación. El trabajo de Piketty et al.¹¹³ se realiza en una población que incluye pacientes pretratados subóptimamente y gravemente inmunodeprimidos (mediana de linfocitos T CD4 basales de 72 células/mm³ y un 41% de eventos SIDA previos al inicio del TARGA), lo que podría justificar la peor evolución clínica de estos pacientes. En el trabajo de Dronda¹¹⁸ el porcentaje de los

eventos B y/o C en el subgrupo con RID fue de un 17% y de un 19% en el subgrupo con RIND, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Los demás estudios exponen sus conclusiones partiendo de definiciones de RID distintas a la nuestra y por tanto no son comparables con nuestros resultados. Ciertamente algunos de estos trabajos consideran una pobre respuesta inmunológica al incremento no superior a 50 linfocitos T CD4 con respecto a la cifra basal y por tanto parece lógico que aquellos pacientes que incrementan tan poco sus linfocitos T CD4 presenten peor evolución en el tiempo a pesar de conseguir la indetectabilidad plasmática viral.

En líneas generales la progresión clínica en los pacientes con RID, es un tema controvertido ya que el número de estudios que asocian a una peor evolución clínica la RID^{55, 113, 120, 121, 123} no es muy superior a los que no encuentran esta asociación^{110, 118, 122, 172}. Además, la falta de homogeneidad en las definiciones de RID y progresión clínica así como la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, dificulta llegar a un consenso.

7. CONCLUSIONES:

- 1) En pacientes con infección por el VIH que inician tratamiento antirretroviral de gran actividad y alcanzan una carga viral indetectable, la prevalencia de respuesta inmunológica discordante es del 33% en el mes 12 y disminuye a un 18% en el mes 24, en la población global del estudio.

- 2) Los factores asociados de forma independiente a la respuesta inmunológica discordante en la población global en el mes 12 son: una menor carga viral del VIH previa al inicio del TARGA, la co-infección por el VHC y el tratamiento con zidovudina, y en el mes 24: una menor inmunodepresión y una menor carga viral del VIH en el momento de iniciar el TARGA, y la co-infección por el VHC.

- 3) La prevalencia de enfermedades oportunistas (grupo B o C de los CDC de Atlanta de 1993) en la población global es de un 8.4%. La mayoría de estas enfermedades se presentan durante el primer año de seguimiento. No se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de eventos oportunistas entre los subgrupos con respuesta inmunológica discordante y respuesta inmunológica no discordante.

- 4) En la población de pacientes gravemente inmunodeprimidos, la prevalencia de respuesta inmunológica discordante en el mes 12 es de un 33% y en el mes 24 de un 11%. El factor asociado de forma independiente a respuesta inmunológica discordante en el mes 12 es el tratamiento con zidovudina. La prevalencia de enfermedades oportunistas (grupo B o C de los CDC de Atlanta de 1993) es de un 8.7%. No se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de eventos oportunistas entre los subgrupos con respuesta inmunológica discordante y respuesta inmunológica no discordante.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Jonckheere H, Anne J, De Clercq E. The HIV-1 reverse transcription (RT) process as target for RT inhibitors. *Med Res Rev* 2000;20(2):129-54.
2. Holland J, Spindler K, Horodyski F, Grabau E, Nichol S, VandePol S. Rapid evolution of RNA genomes. *Science (New York, NY)* 1982;215(4540):1577-85.
3. Domingo E, Holland JJ. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol* 1997;51:151-78.
4. Williams KJ, Loeb LA. Retroviral reverse transcriptases: error frequencies and mutagenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;176:165-80.
5. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993;90(9):4171-5.
6. Shearer GM. HIV-induced immunopathogenesis. *Immunity* 1998;9(5):587-93.
7. Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* 2002;8(7):673-80.
8. J. A. Inmunopatología del SIDA. In: JM. G, ed. *Guía práctica del SIDA*. Barcelona: Masson; 2000:20-49.
9. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science (New York, NY)* 1996;271(5255):1582-6.
10. Haase AT, Henry K, Zupancic M, et al. Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue. *Science (New York, NY)* 1996;274(5289):985-9.
11. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998;4(2):208-14.
12. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature* 2001;410(6831):980-7.
13. Meyaard L, Miedema F. Programmed death of T cells in HIV infection: result of immune activation? *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;200:213-21.
14. Blanco J, Barretina J, Ferri KF, et al. Cell-surface-expressed HIV-1 envelope induces the death of CD4 T cells during GP41-mediated hemifusion-like events. *Virology* 2003;305(2):318-29.
15. Ayyavoo V, Mahboubi A, Mahalingam S, et al. HIV-1 Vpr suppresses immune activation and apoptosis through regulation of nuclear factor kappa B. *Nat Med* 1997;3(10):1117-23.
16. Chen D, Wang M, Zhou S, Zhou Q. HIV-1 Tat targets microtubules to induce apoptosis, a process promoted by the pro-apoptotic Bcl-2 relative Bim. *Embo J* 2002;21(24):6801-10.
17. Takahashi M, Osono E, Nakagawa Y, et al. Rapid induction of apoptosis in CD8+ HIV-1 envelope-specific murine CTLs by short exposure to antigenic peptide. *J Immunol* 2002;169(11):6588-93.
18. Sperber K, Beuria P, Singha N, et al. Induction of apoptosis by HIV-1-infected monocytic cells. *J Immunol* 2003;170(3):1566-78.
19. Peterlin BM, Trono D. Hide, shield and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication. *Nat Rev Immunol* 2003;3(2):97-107.

20. Subramanyam M, Gutheil WG, Bachovchin WW, Huber BT. Mechanism of HIV-1 Tat induced inhibition of antigen-specific T cell responsiveness. *J Immunol* 1993;150(6):2544-53.
21. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001;410(6831):974-9.
22. Hazenberg MD, Otto SA, Cohen Stuart JW, et al. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection. *Nat Med* 2000;6(9):1036-42.
23. van Baarle D, Kostense S, van Oers MH, Hamann D, Miedema F. Failing immune control as a result of impaired CD8+ T-cell maturation: CD27 might provide a clue. *Trends Immunol* 2002;23(12):586-91.
24. Hazenberg MD, Borghans JA, de Boer RJ, Miedema F. Thymic output: a bad TREC record. *Nat Immunol* 2003;4(2):97-9.
25. Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nat Immunol* 2000;1(4):285-9.
26. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. In: US Department of Health and Human Services.; 2005.
27. Moore JP, Burton DR. HIV-1 neutralizing antibodies: how full is the bottle? *Nat Med* 1999;5(2):142-4.
28. Richman D WT, Little S, Petropoulos C. Rapid evolution of the neutralizing antibody response following primary HIV infection. In: XIV International AIDS Conference. Barcelona, España.; 2002.
29. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407(6803):523-6.
30. Richman D. The challenge of immune control of immunodeficiency virus. *The Journal of clinical investigation* 1999;104(6):677-8.
31. Brander C, Walker BD. T lymphocyte responses in HIV-1 infection: implications for vaccine development. *Curr Opin Immunol* 1999;11(4):451-9.
32. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* 1997;3(11):1250-7.
33. Devito C, Broliden K, Kaul R, et al. Mucosal and plasma IgA from HIV-1-exposed uninfected individuals inhibit HIV-1 transcytosis across human epithelial cells. *J Immunol* 2000;165(9):5170-6.
34. Forster R, Schubel A, Breitfeld D, et al. CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell* 1999;99(1):23-33.
35. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000;100(5):587-97.
36. Pope M, Haase AT. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nat Med* 2003;9(7):847-52.
37. Stahl-Hennig C, Steinman RM, Tenner-Racz K, et al. Rapid infection of oral mucosal-associated lymphoid tissue with simian immunodeficiency virus. *Science (New York, NY)* 1999;285(5431):1261-5.
38. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5(5):512-7.

39. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med* 2002;53:557-93.
40. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science (New York, NY)* 1996;272(5265):1167-70.
41. Lane HC, Depper JM, Greene WC, Whalen G, Waldmann TA, Fauci AS. Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for a selective defect in soluble antigen recognition. *The New England journal of medicine* 1985;313(2):79-84.
42. Fiorentino S, Dalod M, Olive D, Guillet JG, Gomard E. Predominant involvement of CD8+CD28- lymphocytes in human immunodeficiency virus-specific cytotoxic activity. *Journal of virology* 1996;70(3):2022-6.
43. Mahalingam M, Peakman M, Davies ET, Pozniak A, McManus TJ, Vergani D. T cell activation and disease severity in HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1993;93(3):337-43.
44. Connors M, Kovacs JA, Krevat S, et al. HIV infection induces changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nat Med* 1997;3(5):533-40.
45. Chou CC, Gudeman V, O'Rourke S, et al. Phenotypically defined memory CD4+ cells are not selectively decreased in chronic HIV disease. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 1994;7(7):665-75.
46. Schnittman SM, Denning SM, Greenhouse JJ, et al. Evidence for susceptibility of intrathymic T-cell precursors and their progeny carrying T-cell antigen receptor phenotypes TCR alpha beta + and TCR gamma delta + to human immunodeficiency virus infection: a mechanism for CD4+ (T4) lymphocyte depletion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;87(19):7727-31.
47. De Rossi A, Calabro ML, Panozzo M, et al. In vitro studies of HIV-1 infection in thymic lymphocytes: a putative role of the thymus in AIDS pathogenesis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990;6(3):287-98.
48. Grody WW, Fligel S, Naeim F. Thymus involution in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1985;84(1):85-95.
49. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998;396(6712):690-5.
50. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS (London, England)* 2001;15(14):1749-56.
51. Rubio A, Martinez-Moya M, Leal M, et al. Changes in thymus volume in adult HIV-infected patients under HAART: correlation with the T-cell repopulation. *Clin Exp Immunol* 2002;130(1):121-6.
52. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science (New York, NY)* 1997;277(5322):112-6.
53. Kelleher AD, Al-Harhi L, Landay AL. Immunological effects of antiretroviral and immune therapies for HIV. *AIDS (London, England)* 1997;11 Suppl A:S149-55.
54. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1998;338(13):853-60.

55. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133(6):401-10.
56. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352(9142):1725-30.
57. Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *Bmj* 1997;315(7117):1194-9.
58. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001;42(2):134-9.
59. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine* 1997;337(11):734-9.
60. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, 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. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *The New England journal of medicine* 1997;337(11):725-33.
61. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *Jama* 1998;279(12):930-7.
62. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS (London, England)* 1998;12(13):1619-24.
63. Wood E, Yip B, Hogg RS, et al. Full suppression of viral load is needed to achieve an optimal CD4 cell count response among patients on triple drug antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2000;14(13):1955-60.
64. Binquet C, Chene G, Jacqmin-Gadda H, et al. Modeling changes in CD4-positive T-lymphocyte counts after the start of highly active antiretroviral therapy and the relation with risk of opportunistic infections: the Aquitaine Cohort, 1996-1997. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):386-93.
65. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *The New England journal of medicine* 1996;334(7):426-31.
66. Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of highly active antiretroviral therapy-induced suppression of human immunodeficiency virus load. *The Journal of infectious diseases* 1999;180(2):530-3.
67. Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95(15):8869-73.
68. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
69. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(1):32-53.

70. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS (London, England)* 1998;12(5):F9-14.
71. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. Ann Intern Med* 2001;135(11):954-64.
72. Huang W DV, Fischl M y cols. Patterns of plasma HIV RNA responses in antiretroviral treatment success and failure. In: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA.; 2000.
73. King M BB, Kempf D y cols. Comparisson of time to achieve HIV RNA <400 copies/ml and <50 copies/ml in a phase III, blinded, randomized clinical trial of ABT-378/r vs. NFV in ARV-naïve patients. In: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,. Chicago, IL; 2001.
74. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. In: The DHHS panel on antiretroviral guidelines for adult and adolescents; 2006.
75. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, 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 (London, England)* 1999;13(6):F35-43.
76. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. In: HIV/AIDS Treatment Information Service (the Living Document); 2002
77. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS (London, England)* 2001;15(11):1369-77.
78. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama* 2000;283(3):381-90.
79. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351(9117):1682-6.
80. Plana M, Garcia F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. *Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. Lancet* 1998;352(9135):1194-5.
81. Lederman MM, Connick E, Landay A, et al. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and zalcitabine: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *The Journal of infectious diseases* 1998;178(1):70-9.
82. Wendland T, Furrer H, Vernazza PL, et al. HAART in HIV-infected patients: restoration of antigen-specific CD4 T-cell responses in vitro is correlated with CD4 memory T-cell reconstitution, whereas improvement in delayed type hypersensitivity is related to a decrease in viraemia. *AIDS (London, England)* 1999;13(14):1857-62.
83. Wu H, Kuritzkes DR, McCleron DR, et al. Characterization of viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *The Journal of infectious diseases* 1999;179(4):799-807.
84. Schacker TW, Nguyen PL, Martinez E, et al. Persistent abnormalities in lymphoid tissues of human immunodeficiency virus-infected patients successfully treated with highly active antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 2002;186(8):1092-7.

85. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS (London, England)* 2001;15(6):735-46.
86. Lafeuillade A, Chouraqui M, Hittinger G, Poggi C, Delbeke E. Lymph node expansion of CD4+ lymphocytes during antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 1997;176(5):1378-82.
87. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *The Journal of infectious diseases* 1996;173(2):321-9.
88. Peña JM MJ. Restauración inmunológica en pacientes con Sida.¿Réquiem por las profilaxis? *Med Clin (Barc)* 1999(113):375-8.
89. Kostense S, Raaphorst FM, Notermans DW, et al. Diversity of the T-cell receptor BV repertoire in HIV-1-infected patients reflects the biphasic CD4+ T-cell repopulation kinetics during highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 1998;12(18):F235-40.
90. Komanduri KV, Viswanathan MN, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and highly active antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1. *Nat Med* 1998;4(8):953-6.
91. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1999;353(9148):201-3.
92. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1999;353(9161):1293-8.
93. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *The New England journal of medicine* 1999;340(17):1301-6.
94. Connick E, Lederman MM, Kotzin BL, et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response. *The Journal of infectious diseases* 2000;181(1):358-63.
95. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent antiretroviral therapy in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *The Journal of infectious diseases* 1999;180(4):1050-6.
96. Kaufmann GR, Zaunders JJ, Cunningham P, et al. Rapid restoration of CD4 T cell subsets in subjects receiving antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection. *AIDS (London, England)* 2000;14(17):2643-51.
97. Bart PA, Rizzardì GP, Tambussi G, et al. Immunological and virological responses in HIV-1-infected adults at early stage of established infection treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2000;14(13):1887-97.
98. Staszewski S, Miller V, Sabin C, et al. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 1999;13(8):951-6.
99. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2000;14(8):959-69.
100. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. *Jama* 1998;280(1):35-41.

101. Smith K, Aga E, Bosch RJ, et al. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2004;18(14):1953-6.
102. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Archives of internal medicine* 2003;163(18):2187-95.
103. Hunt PW, Deeks SG, Rodriguez B, et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2003;17(13):1907-15.
104. King B DSA, McMillan F y cols. When does the CD4 cell count plateau?. Evidence from subjects treated with a lopinavir/ritonavir-based regimen for up to 7 years. In: 46th ICAAC. San Francisco (CA). 2006.
105. Landay A, da Silva BA, King MS, et al. Evidence of ongoing immune reconstitution in subjects with sustained viral suppression following 6 years of lopinavir-ritonavir treatment. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):749-54.
106. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *The Journal of infectious diseases* 2000;181(3):946-53.
107. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1998;351(9104):723-4.
108. Garcia F, Vidal C, Plana M, et al. Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4+ cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):392-4.
109. Moreno A PEM, Drona F y cols. One year rate and baseline predictors of discordant virological-immunological responses in naive patients on HAART in the clinical setting. In: 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada; 2000.
110. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS (London, England)* 1998;12(7):745-50.
111. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS (London, England)* 1999;13(6):669-76.
112. Barreiro PM, Dona MC, Castilla J, Soriano V. Patterns of response (CD4 cell count and viral load) at 6 months in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 1999;13(4):525-6.
113. Piketty C, Weiss L, Thomas F, Mohamed AS, Belec L, Kazatchkine MD. Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *The Journal of infectious diseases* 2001;183(9):1328-35.
114. Marchetti G, Gori A, Casabianca A, et al. Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in HIV-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS (London, England)* 2006;20(13):1727-36.
115. Schechter M BM, ME y cols. Discordant immunologic and virologic responses to ART among previously naive adults initiating HAART in resource-constrained settings. In: Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver; 2006.

116. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immunol Lett* 1999;66(1-3):207-11.
117. Benveniste O, Flahault A, Rollot F, et al. Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD4+ cells in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads. *The Journal of infectious diseases* 2005;191(10):1670-9.
118. Dronda F, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A. Long-term outcomes among antiretroviral-naive human immunodeficiency virus-infected patients with small increases in CD4+ cell counts after successful virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2002;35(8):1005-9.
119. Molina-Pinelo S, Leal M, Soriano-Sarabia N, et al. Prevalence and factors involved in discordant responses to highly active antiretroviral treatment in a closely followed cohort of treatment-naive HIV-infected patients. *J Clin Virol* 2005;33(2):110-5.
120. Nicastrì E, Chiesi A, Angeletti C, et al. Clinical outcome after 4 years follow-up of HIV-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. *J Med Virol* 2005;76(2):153-60.
121. Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2005;40(3):288-93.
122. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2001;27(2):161-7.
123. Mehta S LG, Astemborski J y cols. Discordant responses to HAART and clinical outcomes among injection drug users in Baltimore, Maryland. In: *Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Denver; 2006.
124. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 2003;187(10):1534-43.
125. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS (London, England)* 2003;17(13):1881-8.
126. Gougeon ML, Lecoœur H, Dulioust A, et al. Programmed cell death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons: increased susceptibility to apoptosis of CD4 and CD8 T cells correlates with lymphocyte activation and with disease progression. *J Immunol* 1996;156(9):3509-20.
127. Ribeiro RM, Mohri H, Ho DD, Perelson AS. In vivo dynamics of T cell activation, proliferation, and death in HIV-1 infection: why are CD4+ but not CD8+ T cells depleted? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99(24):15572-7.
128. Bofill M, Mocroft A, Lipman M, et al. Increased numbers of primed activated CD8+CD38+CD45RO+ T cells predict the decline of CD4+ T cells in HIV-1-infected patients. *AIDS (London, England)* 1996;10(8):827-34.
129. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *The Journal of infectious diseases* 1999;179(4):859-70.
130. Nobile M, Correa R, Borghans JA, et al. De novo T-cell generation in patients at different ages and stages of HIV-1 disease. *Blood* 2004;104(2):470-7.
131. Chun TW, Justement JS, Pandya P, et al. Relationship between the size of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reservoir in peripheral blood CD4+ T cells and CD4+:CD8+ T

cell ratios in aviremic HIV-1-infected individuals receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 2002;185(11):1672-6.

132. Zaunders JJ, Cunningham PH, Kelleher AD, et al. Potent antiretroviral therapy of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: partial normalization of T lymphocyte subsets and limited reduction of HIV-1 DNA despite clearance of plasma viremia. *The Journal of infectious diseases* 1999;180(2):320-9.

133. Medley GF, Anderson RM, Cox DR, Billard L. Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusion. *Nature* 1987;328(6132):719-21.

134. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *The New England journal of medicine* 1995;332(3):143-9.

135. Franco JM, Leon-Leal JA, Leal M, et al. CD4+ and CD8+ T lymphocyte regeneration after anti-retroviral therapy in HIV-1-infected children and adult patients. *Clin Exp Immunol* 2000;119(3):493-8.

136. Haynes BF, Markert ML, Sempowski GD, Patel DD, Hale LP. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol* 2000;18:529-60.

137. McCune JM, Hanley MB, Cesar D, et al. Factors influencing T-cell turnover in HIV-1-seropositive patients. *The Journal of clinical investigation* 2000;105(5):R1-8.

138. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study. *Archives of internal medicine* 2000;160(8):1123-32.

139. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS (London, England)* 2002;16(1):21-9.

140. Tuboi SH, Brinkhof MW, Egger M, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2007;45(1):52-9.

141. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS (London, England)* 2006;20(3):371-7.

142. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2008;48(5):541-6.

143. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):361-72.

144. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200(6):749-59.

145. Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol* 2003;21:265-304.

146. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *The Journal of infectious diseases* 2004;190(1):148-55.

147. Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med* 2003;4(3):255-62.
148. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, et al. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *The Journal of clinical investigation* 1998;101(2):289-94.
149. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002;359(9300):30-6.
150. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, et al. Influence of polymorphisms within the CX3CR1 and MDR-1 genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS (London, England)* 2003;17(2):201-8.
151. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996;2(11):1240-3.
152. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science (New York, NY)* 1996;273(5283):1856-62.
153. Brumme ZL, Chan KJ, Dong W, et al. CCR5Delta32 and promoter polymorphisms are not correlated with initial virological or immunological treatment response. *AIDS (London, England)* 2001;15(17):2259-66.
154. Nasi M, Borghi V, Pinti M, et al. MDR1 C3435T genetic polymorphism does not influence the response to antiretroviral therapy in drug-naive HIV-positive patients. *AIDS (London, England)* 2003;17(11):1696-8.
155. Fernandez S, Rosenow AA, James IR, et al. Recovery of CD4+ T Cells in HIV patients with a stable virologic response to antiretroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2006;41(1):1-5.
156. Nasi M, Pinti M, Bugarini R, et al. Genetic polymorphisms of Fas (CD95) and Fas ligand (CD178) influence the rise in CD4+ T cell count after antiretroviral therapy in drug-naive HIV-positive patients. *Immunogenetics* 2005;57(9):628-35.
157. Schechter M, Tuboi SH. Discordant immunological and virological responses to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):506-10.
158. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356(9244):1800-5.
159. de la Rosa R, Leal M, Rubio A, et al. Baseline thymic volume is a predictor for CD4 T cell repopulation in adult HIV-infected patients under highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002;7(3):159-63.
160. Ruiz-Mateos E, de la Rosa R, Soriano N, et al. Comparison of thymic function-related markers to predict early CD4 T-cell repopulation in adult HIV-infected patients on HAART. *Antivir Ther* 2003;8(4):289-94.
161. Berry N, Ariyoshi K, Jobe O, et al. HIV type 2 proviral load measured by quantitative polymerase chain reaction correlates with CD4+ lymphopenia in HIV type 2-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10(8):1031-7.

162. Negro E, Molto J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS (London, England)* 2004;18(3):459-63.
163. Barreiro P, Soriano V. Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(5):806-9.
164. Barrios A, Rendon A, Negro E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS (London, England)* 2005;19(6):569-75.
165. Benveniste O, Estaquier J, Lelievre JD, Vilde JL, Ameisen JC, Leport C. Possible mechanism of toxicity of zidovudine by induction of apoptosis of CD4+ and CD8+ T-cells in vivo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(12):896-7.
166. Ruiz L, van Lunzen J, Arno A, et al. Protease inhibitor-containing regimens compared with nucleoside analogues alone in the suppression of persistent HIV-1 replication in lymphoid tissue. *AIDS (London, England)* 1999;13(1):F1-8.
167. Martinez E, Arnedo M, Giner V, et al. Lymphoid tissue viral burden and duration of viral suppression in plasma. *AIDS (London, England)* 2001;15(12):1477-82.
168. Kravcik S, Magill A, Sanghvi B, et al. Comparative CD4 T-cell responses of reverse transcriptase inhibitor therapy with or without nelfinavir matched for viral exposure. *HIV Clin Trials* 2001;2(2):160-70.
169. Lecossier D, Bouchonnet F, Schneider P, Clavel F, Hance AJ. Discordant increases in CD4+ T cells in human immunodeficiency virus-infected patients experiencing virologic treatment failure: role of changes in thymic output and T cell death. *The Journal of infectious diseases* 2001;183(7):1009-16.
170. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine* 2008;358(20):2095-106.
171. Pulido F, Arribas JR, Miro JM, et al. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz- or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 study). *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2004;35(4):343-50.
172. Tan R, Westfall AO, Willig JH, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2008;47(5):553-8.
173. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Jama* 1999;282(23):2220-6.
174. Davey RT, Jr., Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with antiretroviral therapy: A randomized controlled trial. *Jama* 2000;284(2):183-9.
175. David D, Nait-Ighil L, Dupont B, Maral J, Gachot B, Theze J. Rapid effect of interleukin-2 therapy in human immunodeficiency virus-infected patients whose CD4 cell counts increase only slightly in response to combined antiretroviral treatment. *The Journal of infectious diseases* 2001;183(5):730-5.
176. Tambussi G, Ghezzi S, Nozza S, et al. Efficacy of low-dose intermittent subcutaneous interleukin (IL)--2 in antiviral drug--experienced human immunodeficiency virus--infected persons with detectable virus load: a controlled study of 3 il-2 regimens with antiviral drug therapy. *The Journal of infectious diseases* 2001;183(10):1476-84.
177. Lederman MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. *Jama* 2000;284(2):223-8.

178. López J BJ, Cosin J, Miralles P, Padilla B. Subcutaneous interleukin-2 in treatment of discordant patients with less than 300 CD4+ cell count. In: Program and Abstracts of the 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment (Buenos Aires, Argentina). Stockholm, Sweden 2001.; 2001.
179. Katlama C, Duvivier C, Chouquet C, Autran B, Carcerlain G, De Sa M. A randomized comparative open-label study of interleukin2 (IL-2) in patients with CD4<200/mm³ despite effective HAART. In: 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Lisboa, Portugal.; 1999.
180. Emery S, Capra WB, Cooper DA, et al. Pooled analysis of 3 randomized, controlled trials of interleukin-2 therapy in adult human immunodeficiency virus type 1 disease. *The Journal of infectious diseases* 2000;182(2):428-34.
181. De Paoli P, Bortolin MT, Zanussi S, Monzoni A, Pratesi C, Giacca M. Changes in thymic function in HIV-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy and interleukin-2. *Clin Exp Immunol* 2001;125(3):440-6.
182. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study--ANRS 082. *AIDS (London, England)* 2002;16(15):2027-34.
183. Mitsuyasu RT, Anton PA, Deeks SG, et al. Prolonged survival and tissue trafficking following adoptive transfer of CD4zeta gene-modified autologous CD4(+) and CD8(+) T cells in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Blood* 2000;96(3):785-93.
184. Robbins GK, Addo MM, Troung H, et al. Augmentation of HIV-1-specific T helper cell responses in chronic HIV-1 infection by therapeutic immunization. *AIDS (London, England)* 2003;17(8):1121-6.
185. Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98(26):15161-6.
186. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Archives of internal medicine* 2003;163(10):1220-6.
187. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS (London, England)* 2001;15(9):F29-40.
188. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS (London, England)* 2001;15(9):F19-27.
189. Gauduin MC, Safrit JT, Weir R, Fung MS, Koup RA. Pre- and postexposure protection against human immunodeficiency virus type 1 infection mediated by a monoclonal antibody. *The Journal of infectious diseases* 1995;171(5):1203-9.
190. Roberts MR, Qin L, Zhang D, et al. Targeting of human immunodeficiency virus-infected cells by CD8+ T lymphocytes armed with universal T-cell receptors. *Blood* 1994;84(9):2878-89.
191. Guadalupe M, Sankaran S, George MD, et al. Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection. *Journal of virology* 2006;80(16):8236-47.
192. Strain MC, Little SJ, Daar ES, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *The Journal of infectious diseases* 2005;191(9):1410-8.

193. Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with highly active antiretroviral therapy. *The Journal of clinical investigation* 2002;109(5):681-8.
194. Napolitano LA, Lo JC, Gotway MB, et al. Increased thymic mass and circulating naive CD4 T cells in HIV-1-infected adults treated with growth hormone. *AIDS (London, England)* 2002;16(8):1103-11.
195. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. . In: adolescents TDpoagfaa, ed.; 2008.
196. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, Vargas H, Rakela J. The presence of active hepatitis C virus replication in lymphoid tissue in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. *The Journal of infectious diseases* 1998;178(4):1189-92.
197. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science (New York, NY)* 1998;282(5390):938-41.
198. Manzin A, Candela M, Paolucci S, Caniglia ML, Gabrielli A, Clementi M. Presence of hepatitis C virus (HCV) genomic RNA and viral replicative intermediates in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells from HCV-infected patients. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 1994;1(2):160-3.
199. Sansonno D, Lotesoriere C, Cornacchiulo V, et al. Hepatitis C virus infection involves CD34(+) hematopoietic progenitor cells in hepatitis C virus chronic carriers. *Blood* 1998;92(9):3328-37.
200. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *The Journal of infectious diseases* 2000;181(2):442-8.

9. ABREVIATURAS:

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

RNA: ácido ribonucleico.

DNA: ácido desoxirribonucleico.

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

IP: inhibidores de la proteasa.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

AZT: zidovudina.

AN: análogos nucleósidos.

NN: análogos no nucleósidos.

TREC: círculos de escisión del receptor de células T.

NK: células “asesinas naturales”.

HLA: antígeno mayor de histocompatibilidad.

GESIDA: Grupo español para el estudio del SIDA.

LPV/r: lopinavir/ritonavir.

RID: respuesta inmunológica discordante.

RIND: respuesta inmunológica no discordante.

EFV: efavirenz.

RR: riesgo relativo.

IC 95: intervalo de confianza del 95%.

ADVP: adicción a drogas por vía parenteral.

3TC: lamivudina.

ABC: abacavir.

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

ALT: Alanina transaminasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

CV: carga viral.

Log₁₀: logaritmo en base 10.

IFN: interferón.

QMT: quimioterapia.

IL-2: interleucina-2.

EEM: error estándar de la media.

D4T: estavudina.

NVP: nevirapina.

SQV: saquinavir.

IDV: indinavir.

RTV: ritonavir.

NFV: nelfinavir.

IIC: intervalo intercuartil.

10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA:

Comunicaciones a Congresos:

- “Factors associated with discordant immunological response in HIV patients treated with the first HAART regimen”. **L. Tamargo, M. Torralba, R. Rubio, V. Moreno, E. Hernández, P.Pulido, J.R. Costa and A. del Palacio.** HIV Unit. Service of Internal Medicine. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. 27th World Congress of Internal Medicine. Granada 2004. September 26th – October 1st.
- “Factors associated with discordant immunological response in HIV patients treated with the first HAART regimen”. **L. Tamargo, M. Torralba, R. Rubio, V. Moreno, P.Pulido, J.R. Costa and A. del Palacio.** HIV Unit. Service of Internal Medicine. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and treatment. 24-27 July 2005, Rio de Janeiro, Brazil.