



Universidad Miguel Hernández

Máster en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional

Curso académico 2020/2021

Trabajo Final de Máster

**Impacto del tercer fármaco antirretroviral en la
reconstitución inmune de pacientes VIH-*naïve*:
estudio de cohortes**

Autora: Cristina Marín Amela

Tutora académica: Marta Montero Alonso

Agradecer a Sandra Cuéllar y a Antonio Cañada la ayuda y soporte recibido, por hacer sencillo lo complejo; al Dr. M. Salavert por su disponibilidad y transmitirme el entusiasmo por la infectología; y a la Dra. M. Montero por guiarme a lo largo de estos meses y en mi formación.



Índice

Abreviaturas.....	7
1. Resumen.....	9
2. Introducción.....	11
3. Objetivos.....	13
4. Material y métodos.....	13
4.1. Diseño.....	13
4.2. Variables.....	14
4.3. Recogida de variables.....	16
4.4. Análisis de datos.....	16
5. Resultados.....	17
6. Discusión.....	33
7. Bibliografía.....	38
8. Anexos.....	45
Anexo 1. Definición de hábitos tóxicos, coinfección e infección activa de virus hepatotrópos y eventos no-SIDA.....	45
Anexo 2. Enfermedades definatorias de SIDA.....	48
Anexo 3. Evolución inmunoviológica: análisis descriptivo.....	49
Anexo 4. Incidencia y OR de eventos clínicos: SIDA, infecciones-ENOS y ENOS.....	52

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Diagrama de flujo	18
Ilustración 2. Proporción de datos ausentes.....	19
Ilustración 3. Evolución del cociente CD4/CD8 según FAR	25
Ilustración 4. Evolución del recuento CD4 según FAR	26
Ilustración 5. Evolución de la CV según FAR.	28
Ilustración 6. Incidencia de SIDA por periodos.	30
Ilustración 7. Incidencia de infecciones no sida por periodos.....	31
Ilustración 8. Incidencia de ENOS por periodos.	32

Índice de tablas

Tabla 1. Características basales al inicio del TAR	20
Tabla 2. Cambios TAR de inicio	22
Tabla 3. Impacto FAR en cociente CD4/CD8 (modelo regresión lineal mixta)	24
Tabla 4. Impacto FAR en el recuento CD4 (modelo regresión lineal mixta).....	27
Tabla 5. Impacto FAR en CV VIH (modelo regresión lineal mixta).	29
Tabla 6. Evolución cociente CD4/CD8 según FAR.....	49
Tabla 7. Evolución del recuento de CD4 según FAR.	50
Tabla 8. Evolución CV VIH según FAR.....	51
Tabla 9. SIDA según semanas de evolución.	52
Tabla 10. OR SIDA ajustada según cociente CD4/CD8, sexo, edad al diagnóstico, tiempo de inicio, CD4 nadir y semanas de evolución.	52
Tabla 11. Infecciones - ENOS según las semanas de evolución.	54
Tabla 12. OR Infección - ENOS ajustada según cociente CD4/CD8, sexo, edad al diagnóstico, tiempo de inicio, CD4 nadir y semanas de evolución.	54
Tabla 13. ENOS según semanas de evolución.	56
Tabla 14. OR ENOS ajustada según cociente CD4/CD8, sexo, edad al diagnóstico, tiempo de inicio, CD4 nadir y semanas de evolución.	57
Tabla 15. ENOS y SIDA según cociente CD4/CD8 y semanas de evolución.	58

Abreviaturas

ATV/RTV: Atazanavir/Ritonavir

BIC: Bictegravir

CV: Carga viral

DRV/COB: Darunavir/Cobicistat

DRV/RTV: Darunavir/Ritonavir

DTG: Dolutegravir

ENOS: Eventos no sida

EFV: Efavirenz

ETV: Etravirina

EVG/COB: Elvitegravir/Cobicistat

FAR: Fármaco antiretroviral

FTC/TDF: Emtricitabina/Tenofovir Disoproxilfumarato

FTC/TAF: Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida

INI: Inhibidor de la integrasa

IP/p: Inhibidor de la proteasa potenciado

ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido

ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido

ITS: Infección de Transmisión Sexual

LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir

RIC: Rango intercuartílico

RPV: Rilpivirina

RTG: Raltegravir

SIDA: Síndrome inmunodeficiencia adquirida

TAR: Tratamiento antirretroviral

3TC/ABC: Lamivudina/Abacavir

E.S.: Error *Standard*

LI IC95%: Límite inferior intervalo de confianza al 95%

LS IC95%: Límite superior intervalo de confianza al 95%

VBN: Viremia de bajo nivel

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Abbreviations

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome

ART: Antiretroviral therapy

ARD: Antiretroviral drug

CI: Confidence interval

INSTI: Integrase strand transfer inhibitors

IQR: Interquartile range

NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

non-AIDS: non - acquired immunodeficiency syndrome

OR: Odds ratio

PI/p: Protease inhibitors/potentiated

VL: Viral load



1. Resumen

Antecedentes y objetivo: La ratio CD4/CD8 es indicador de inmunosenescencia y predictor de eventos sida, ENOS y mortalidad, pero la evidencia del efecto del TAR sobre el mismo no es concluyente. El objetivo del estudio es evaluar el impacto sobre el cociente de diferentes familias FAR.

Metodología. Estudio de cohorte retrospectiva en el cual se incluyeron los pacientes VIH naïve en seguimiento en el Hospital UyP La Fe (Valencia) entre 2009-2019. Se analizó la evolución del cociente CD4/CD8 según familia FAR y la asociación del mismo con la incidencia de sida, ENOS y mortalidad durante los 3 primeros años. El análisis estadístico se realizó mediante un modelo de regresión lineal mixta y regresión logística multivariante.

Resultados: Se incluyeron 249 pacientes de los cuáles recibieron 89 INI, 70 IP/p y 90 ITINN. Los pacientes con INI presentaron una mediana basal del cociente CD4/CD8 de 0.36 (RIC 0.21, 0.52) sin diferencias significativas respecto a los IP/p y los ITINN. El aumento porcentual a las 48 semanas fue de 0.716 en escala logarítmica [IC95% (0.581, 0.851) $p < 0.001$], sin presentar diferencias estadísticamente significativas respecto a los IP/p e ITINN. En el análisis multivariante la OR de ENOS fue 1.52 (IC95% [1.09, 2.14] $p = 0.014$).

Conclusiones. En nuestra cohorte no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el aumento del cociente CD4/CD8 entre las tres familias. Mientras los IP/p mostraron un aumento del recuento CD4 superior respecto a los INI, estos presentaron un control de la CV más precoz a las 24 semanas.

Palabras clave: ratio CD4/CD8, reconstitución inmune, SIDA, ENOS, INI, ITINN, IP/p.

Abstract

Background and objective. *The CD4/CD8 ratio is an indicator of immunosenescence and a predictor factor of AIDS, non-AIDS, and mortality, but evidence about the effect of ART on it is not conclusive. The aim of this study was to evaluate the impact of different ARD families on the ratio CD4/CD8.*

Methodology. *A retrospective cohort study was developed including HIV-naive patients followed up at the UyP La Fe Hospital (Valencia) who started ART in the period between 2009-2019. The CD4/CD8 ratio evolution was studied in relation to different ARD families and its association with the incidence of AIDS, non-AIDS, and mortality during the first 3 years. Statistical analyses were performed using mixed linear regression and multivariate logistic regression.*

Results. *A total of 249 patients were included, whom 89 received an INSTI-based therapeutic regime, 70 PI/p-based, and 90 NNRTI-based. Patients with INSTI had a median baseline CD4/CD8 ratio of 0.36 (IQR 0.21, 0.52) without significant differences respect PI/p and NNRTI patients. Patients with INSTI had a percentage increase of 0.716 on a logarithmic scale [95% CI (0.581, 0.851) $p < 0.001$] at 48 weeks, but these differences were not statistically significant respect to PI/p and NNRTI patients. In the multivariate regression analysis, the OR of NOS was 1.52 (IC95% [1.09, 2.14] $p = 0.014$).*

Conclusions. *No statistically significant differences were found on the CD4/CD8 ratio in relation to the different ARD families in our cohort. While PI/p patients showed a higher CD4 count increase than INI patients, these achieved VL control at 24 weeks earlier than PI/p patients.*

Key words: *CD4/CD8 ratio, immune recovery, AIDS, non-AIDS, INSTI, NNRTI, PI/p.*

2. Introducción

El tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha condicionado una reducción de la tasa de mortalidad a la mitad¹ a expensas de la disminución de la incidencia de las enfermedades definitorias de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)^{2,3}. También ha mejorado la calidad de vida autopercebida por los pacientes, siendo entre muy buena-buena en aquellos con carga viral (CV) suprimida⁴. Esta reducción de la mortalidad precoz ha transformado la infección por VIH en una enfermedad crónica. Sin embargo, pese al incremento progresivo de la esperanza de vida en los últimos años, los pacientes con infección por VIH (*Patients Living with HIV [PLHIV]*) de países desarrollados albergan un 89.1% de la esperanza de vida de la población general, siendo mayor la diferencia en vías de desarrollo⁵⁻⁷. Esto es debido a una mayor incidencia de eventos no definitorios de SIDA (ENOS) como son las neoplasias no-SIDA y la enfermedad cardiovascular, es decir, patología asociada al envejecimiento^{3,8-10}.

La etiología de este exceso de riesgo no está aclarado, pero en los últimos años se ha asociado a factores de riesgo clásicos atribuidos al estilo de vida, como el tabaquismo, junto la disregulación inmune que culmina con un estado de inmunosenescencia^{11,12}. Se ha observado que pacientes con respuesta virológica y respuesta inmunológica con linfocitos T CD4+ superior a 500 células/ul tras el inicio del TAR, presentan un estado de activación persistente de la inmunidad innata y un perfil inmunológico de inmunosenescencia. La inmunoactivación persistente podría ser debida a un bajo grado de replicación viral¹³, mayor grado de translocaciones bacterianas debido a la depleción de linfocitos CD4 en las mucosas¹⁴ y a la presencia de coinfecciones virales por virus de la hepatitis o citomegalovirus¹⁵⁻¹⁷. La activación persistente se caracteriza por un aumento de linfocitos CD8 circulantes lo cual induce una inversión del cociente CD4/CD8 y un aumento de citoquinas proinflamatorias producidas por monocitos (IFN α , TNF α , IL6, IL β , MCP-1, IL8, factor tisular)¹⁸ que se refleja en plasma con un aumento de niveles de biomarcadores como IL6, PCR ultrasensible y dímeros-D^{19,20}. Por un lado, esta inmunoactivación podría inducir una disminución de la capacidad regenerativa del sistema inmunológico y un mayor nivel de apoptosis celular causantes de la inmunosenescencia, siendo el perfil inmunológico similar a los sujetos no VIH^{17,21,22}. Y, por otro lado, el estado proinflamatorio podría alterar la homeostasis induciendo disfunción endotelial.

En los últimos años, existe una evidencia creciente sobre el valor predictor de un cociente CD4/CD8 bajo como indicador de mayor activación de linfocitos T CD8, senescencia y apoptosis del sistema inmunitario¹² y como factor de riesgo para complicaciones sida, ENOS y mortalidad^{11,21}

En la literatura, se han descrito diversos factores que influyen en la reconstitución inmune. Entre los factores asociados a la normalización del cociente CD4/CD8 destacan la edad, la modalidad de transmisión de la infección VIH, el recuento total de linfocitos CD4 previo al inicio del TAR, la cifra de CD4 nadir, el tiempo de evolución de la infección por VIH hasta el inicio del TAR, el inicio el TAR durante la infección aguda, el buen control virológico con CV suprimida y la presencia de coinfecciones por VHC y VHB^{17,23-27}. Pese a la creciente evidencia respecto los factores que influyen en la recuperación del cociente CD4/CD8, aún se desconoce el impacto de cada familia de fármacos antirretrovirales (FAR) en la reconstitución inmune existiendo datos discordantes.

Así, mientras que en el ensayo clínico aleatorizado de Blanco et al²⁸, en el cual se comparaba en pacientes VIH naïve pautas basadas en dos Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) con dolutegravir o efavirenz, este último alcanzó mayores tasas de reconstitución inmune a las 96 semanas; en el ensayo clínico aleatorizado del grupo de Hileman et al, elvitegravir mostró mayores tasas de recuperación frente a efavirenz²⁹. En los últimos años se han publicado múltiples cohortes con resultados no concluyentes. En las cohortes de Ambrosini et al²⁷ y en la de Milanés et al.³⁰, no se observaron diferencias significativas entre las tres familias de FAR, inhibidores de la integrasa (INI), inhibidores de la proteasa (IP) o inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa (ITINN). En las cohortes contemporáneas de Mussini et al.²⁴, Lagi et al.³¹, Mocroft et al.³², Alejos et al.³³, Serrano-Villar et al.³⁴ y Neesgard et al.³⁵ las pautas basadas en INI presentan mayores tasas de reconstitución inmune que las pautas basadas en IP o ITINN. En la misma línea, la cohorte de Santoro et al.³⁶, en la que comparaba pautas basadas en INI+IP frente a pautas basadas en IP en pacientes HIV-naïve con CV plasmática > 500.000copias/μl al diagnóstico, las pautas basadas en INI+IP mostraron mejor recuperación inmune respecto a las pautas de IP. En otras, como la de Herrera et al.³⁷, las pautas basadas en INI o ITINN alcanzan tasas superiores de recuperación inmune que las basadas en IP. Según la cohorte de Masiá et al.³⁸, las pautas de inicio basadas en ITINN fueron superiores respecto a los que iniciaron con pautas de IP/p. Pero paralelamente, en la cohorte de Ticanti et al.³⁹, en la cual se comparaban pautas

con dos ITIAN con efavirenz frente a darunavir, el darunavir mostró una reconstitución inmune más precoz pero sin diferencias a largo plazo.

En base a la evidencia disponible, nos planteamos si las pautas basadas en ITIAN + INI condicionan una reconstitución inmune más precoz y estable que las pautas basadas en ITIAN + IP/r o ITINN. En el presente estudio nos proponemos como objetivo evaluar el impacto del tercer fármaco de la pauta del TAR en la reconstitución inmune y la relación de ésta con la presencia de eventos SIDA y no-SIDA. Este trabajo generará resultados preliminares para plantear nuevos estudios con el objetivo de optimizar el TAR de inicio en pacientes VIH-naïve.

3. Objetivos

Objetivo principal:

Evaluar el impacto que tiene el TAR de inicio en la evolución del cociente CD4/CD8 a las 48 semanas de tratamiento.

Como objetivos secundarios:

- Evaluaremos la evolución de niveles de linfocitos CD4 totales, del cociente CD4/CD8 y la CV de VIH en plasma a las 24, 48, 96 y 144 semanas de tratamiento,
- Describiremos el tiempo medio hasta el cambio de TAR y el motivo del mismo,
- Evaluaremos la incidencia de eventos no-SIDA y su asociación con la evolución del cociente CD4/CD8,
- Evaluaremos la incidencia de eventos SIDA y su asociación con la evolución del cociente CD4/CD8.

4. Material y métodos

4.1. Diseño

Para dar respuesta a nuestros objetivos realizamos un estudio observacional retrospectivo realizando un muestreo de casos consecutivos según los siguientes criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron todos los pacientes con infección por el VIH naïve que iniciaron TAR entre enero de 2009 y diciembre de 2019, con edad igual o superior a 18 años,

atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Se excluyeron los pacientes con infección por VIH sin estudio basal de poblaciones linfocitarias y carga viral plasmática previo al inicio del TAR, los pacientes sin seguimiento igual o superior a 48 semanas y los pacientes con esquemas de tratamiento que no incluían pautas triples con 2 ITIAN + 1 IP/p o 1 ITINN o 1 INI. El protocolo del estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital La Fe el 21/07/2021.

4.2. Variables

El TAR de inicio se basa en la combinación de 2 ITIAN con INI, IP/p o ITINN. La variable de exposición fue la familia del tercer fármaco antirretroviral de inicio, es decir, aquel que se añade a la pauta basal de dos ITIAN. Las tres familias antirretrovirales aprobadas durante este período para la pauta de inicio fueron INI o IP/p o ITINN. Este se eligió según criterio médico siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas vigentes en cada momento en el período comprendido enero 2009 y diciembre 2019⁴⁰.

Como variable de interés se definió el aumento del cociente CD4/CD8, considerándose un aumento significativo un cociente CD4/CD8 > 0.3 células/ μ l o un aumento respecto el basal del 3%. La ratio CD4/CD8 se categorizó < 0.3, 0.3 – 0.99 células/ μ l y > 0.99 células/ μ l. Estos puntos de corte se seleccionaron según la evidencia disponible hasta el momento, pues se ha observado que la mortalidad de los pacientes con un cociente CD4/CD8 < 0.3 es superior a los pacientes con cociente > 0.45⁴¹, y que la normalización del cociente superior a 1 se ha asociado una reducción de la mortalidad en pacientes con infección por VIH y en pacientes no infectados^{24,42}.

Como variable secundaria se definió el recuento absoluto de linfocitos CD4 se categorizó en: CD4 totales < 200cel/ μ l, entre 200 - 499 células/ μ l y > 500 células/ μ l., y se categorizó en: CD4 totales < 200cel/ μ l, entre 200 - 499 células/ μ l y > 500 células/ μ l. Se consideró clínicamente significativo un recuento CD4 > 200células/ μ l o un aumento del 30% respecto el recuento basal, siguiendo la bibliografía revisada^{21,25,40}. El nadir de linfocitos CD4 en sangre periférica se definió como la cifra más baja registrada.

Como variable secundaria se definió respuesta virológica con replicación viral indetectable si la CV fue < 20 copias/ml. La CV de VIH se categorizó como viremia de bajo nivel

(VBN) ante una detección de CV entre 20 -1000 copias/ml y se consideró alta carga viral si la CV de VIH fue > 100.000 copias/ml.

Como variables secundarias adicionales se recogieron características demográficas como la edad al diagnóstico del VIH, sexo, nacionalidad de origen, raza, nivel educativo como indicador de nivel socioeconómico (pese a las limitaciones definitorias), categoría de riesgo para infección por VIH, hábitos tóxicos (tabaquismo, hábito etílico, dependencia de cannabis, dependencia de cocaína), tiempo de infección por VIH sin TAR y coinfección por VHB y/o VHC.

También se recogieron datos clínicos, al diagnóstico y durante el seguimiento a las 24, 48, 96 y 144 semanas, eventos no-sida (considerando la presencia de las siguientes comorbilidades: neoplasia no sida; diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, enfermedad renal crónica, eventos óseos [incluyendo déficit de vitamina D, osteoporosis y osteomalacia], EPOC, enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), cirrosis hepática por VHC y/o VHB, cirrosis hepática No VHC y VHB, trastornos neurocognitivos [incluyendo enfermedad cerebrovascular y trastornos neurocognitivos no asociados a VIH], todos ellos definidos en el Anexo 1. Así como los eventos SIDA según la clasificación de la CDC de 2014⁴³ al diagnóstico y durante el seguimiento (Anexo 2). Durante el seguimiento se registró el fallecimiento, si lo hubiese, recogiendo fecha de *exitus* y causa del mismo, si se conociese. La causa de la muerte fue definida como el evento principal que inició la secuencia de sucesos que resultó en muerte.

Durante el seguimiento, se registró el primer cambio de TAR si suponía un cambio en la familia del tercer fármaco y el motivo del mismo: 1) fracaso virológico definida previamente, 2) eventos adversos y/o intolerancia, 3) interacción farmacológica, 4) decisión del especialista por simplificación o por evitar toxicidad a largo plazo, 5) embarazo, 6) reinicio de tratamiento tras pérdida de seguimiento y 7) otras causas. En caso de cambio del tercer fármaco, el paciente fue censurado en el seguimiento, con excepción de aquellos pacientes en el que el cambio se realizó durante los 3 primeros meses tras inicio del TAR, en cuyo caso la nueva pauta pasó a considerarse el esquema de tratamiento inicial.

4.3. Recogida de variables

La recogida de variables se realizó mediante la revisión de la base de datos que la Unidad de Enfermedades Infecciosas utiliza de forma habitual para registrar la atención y seguimiento de los pacientes infectados por el VIH (ACyH) y la revisión de la historia clínica informatizada del hospital (Orion Clinic). Las variables clínico-analíticas se recogieron en el momento basal y durante el seguimiento. Se consideró el momento basal o 0 semanas la fecha de inicio de TAR dado que en los pacientes que se inició TAR durante los años 2009 a 2014 difería de la fecha del diagnóstico. En este período se incluyeron los eventos clínicos desde el diagnóstico hasta al inicio del TAR. Posteriormente se recogieron las variables inmuno- virológicas y clínicas a las 24, 48, 96 y 144 semanas desde el inicio del TAR, dando un margen de 12 semanas, siempre asegurando para cada paciente una diferencia mínima de 20 semanas en el período basal a las 24 semanas y de las 24 semanas a las 48 semanas; y una diferencia mínima de 40 semanas entre los períodos siguientes. Las variables se registraron mediante el software Microsoft Office Excel 2019 y Microsoft Office Access 2019.

4.4. Análisis de datos

Los datos fueron anonimizados para el análisis vinculando cada paciente a un número ordinal. Las características demográficas y el estado inmuno-virológico se describieron al inicio del tratamiento y en los diferentes tiempos de observación de todos los pacientes y por subgrupos según la familia del tercer fármaco antirretroviral del TAR de inicio: INI o IP/p o ITINN. En los pacientes que se realizó un cambio de familia en el tercer FAR durante los 3 primeros meses de seguimiento, éste pasó a considerarse la pauta de inicio. Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias absolutas (%) y las variables cuantitativas se expresaron como media (+SD) en caso de corresponder una distribución normal o mediana ([RIC], 1er y 3er cuartil) en caso de distribución no simétrica.

Para analizar los cambios de TAR de inicio en la cohorte se realizó un análisis descriptivo expresando frecuencias y porcentajes global, según tercer FAR y según causa que motivó el cambio: 1) fracaso virológico, 2) toxicidad directa FAR y 3) contraindicación por comorbilidad o interacción farmacológica. Además, se describe la mediana y rango intercuartílico ([RIC], 1er y 3er cuartil) del tiempo medio de duración del tratamiento hasta el primer cambio de la pauta de TAR inicial.

Para evaluar la evolución a lo largo de las semanas de las variables a estudio (cociente CD4/CD8, recuento CD4 y la CV) y si esta podría ser diferir entre los diferentes FAR, se ajustaron modelos de regresión lineal mixta. Se incluyeron en los modelos la interacción (semana:FAR) así como la edad al diagnóstico, sexo, grupo de riesgo para adquisición de VIH, nivel de estudios como indicador de socioeconómico, presencia coinfección VHB y VHC como covariables. Dado que se disponía de varias observaciones para un mismo paciente, se introdujo en los modelos el individuo como factor aleatorio para solucionar la no independencia de las observaciones. Se censuraron los pacientes que recibieron un cambio de familia del tercer FAR más allá de los tres meses de seguimiento. Se transformaron logarítmicamente las variables cociente CD4/CD8, recuento absoluto CD4 y CV para evitar la influencia de las observaciones muy elevadas. Dado que la interpretación de las interacciones hacía difícil de comprender los coeficientes estimados, la atención se ha centrado en las figuras de efectos condicionales junto con sus intervalos de confianza al 95%.

Para evaluar la incidencia de eventos SIDA, ENOS y muertes se realizó un análisis descriptivo estratificado por el cociente CD4/CD8 a las 0, 24, 48, 96 y 144 semanas. Con el objetivo de valorar la asociación de la aparición de SIDA y ENOS con el cociente CD4/CD8, se estimó la OR para los pacientes con un cociente < 0.3 respecto los pacientes con un cociente > 0.3 . Se realizó el análisis estratificado por semana de evolución y, posteriormente, se realizó el cálculo del riesgo mediante una regresión logística multivariante ajustada por las siguientes covariables: sexo, edad al diagnóstico, tiempo desde diagnóstico al inicio de TAR, CD4 nadir y semanas de evolución.

Todos los análisis se han realizado utilizando el programa estadístico R (v 4.0.3) y las librerías lme4(v 1.1-27.1), ggplot2(v 3.3.5), reprod(v 0.1.7) y clickR (v 0.7.35).

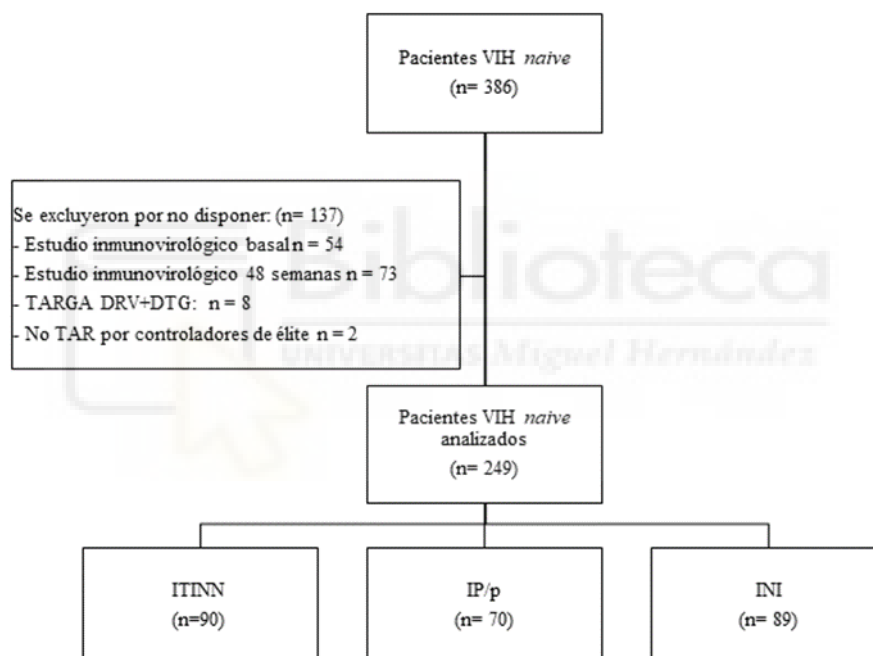
5. Resultados

Pacientes incluidos

Entre los años 2009 y 2019 se atendieron un total de 386 pacientes con diagnóstico de infección por VIH *naïve* en la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, y se registraron en la base de datos de seguimiento de consultas externas. Se excluyeron un total de 137 por no disponer de: pautas de inicio del

TAR basados en el esquema clásico de dos ITIAN junto a un tercer FAR de las familias ITINN, IP, INI (8); TAR de inicio en controladores de élite (2); ausencia del registro en la historia clínica informatizada del estudio inmuno-virológico basal previamente al inicio del TAR (56) por pertenecer a otro centro o realizarse dentro de ensayos clínicos; el control inmuno-virológico a las 48 semanas (73) por pérdidas temporales o definitivas de los pacientes o por no ajustarse la periodicidad de los controles a la indicada en los criterios de inclusión, siendo el total del número de pacientes finalmente incluidos de 249. Del total de los pacientes incluidos, 90 recibieron la pauta de TAR inicial basada en ITINN, 70 en IP/p y 89 en INI (Ilustración 1).

Ilustración 1. Diagrama de flujo



Análisis de calidad de datos

Previamente al análisis estadístico se analizaron la presencia de datos ausentes siendo del 31% para la raza, 2% en el código de riesgo, 14% en los niveles de estudios, 14% en la coinfección VHB, 0.8% en la coinfección VHC, 11% en el recuento de CD4, porcentaje de CD4 y CV del VIH en los diferentes momentos de observación a partir de las 48 semanas, y del 12% para el recuento de CD8 y el cociente CD4/CD8, siendo predominante en los pacientes incluidos a partir de 2018 por no disponer de 144 semanas de seguimiento completo (Ilustración 2).

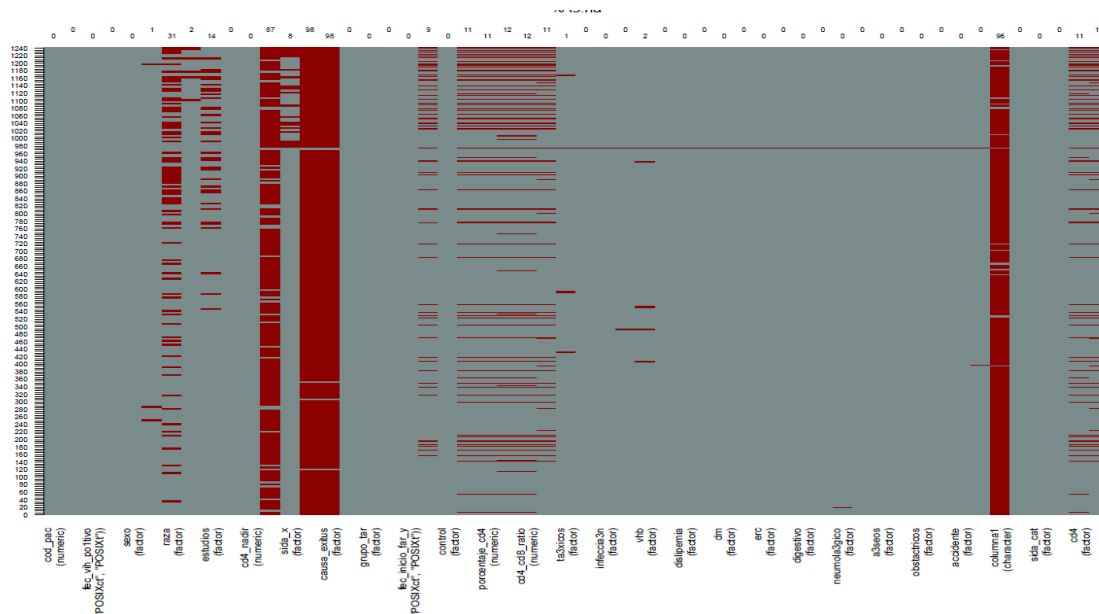


Ilustración 2. Proporción de datos ausentes. En la figura se observan las celdas con datos ausentes en rojo. Las columnas enteras de rojo corresponden a las variables tiempo del diagnóstico hasta inicio de TAR, edad al diagnóstico y tiempo entre diagnóstico hasta el *éxitus*. Estas se interpretan como datos ausentes ya que la introducción de los datos no es manual, sino que se cumplimenta de forma automatizada a través del cálculo de la diferencia entre dos fechas.

Características basales al inicio del TAR

De nuestra población a estudio el 83.53% (n= 208) eran varones y la mediana de edad al diagnóstico fue de 36.5 años con RIC 28 – 44 años. El 62.65% (n= 156) eran de nacionalidad española, siendo el 60.24% (n=150) caucásicos. El nivel de estudios alcanzado fue universitario en el 27.31% (n=68), estudios medios 24.5% (n=61), primarios 30.73% (n=79) y no disponían de estudios el 2.41% (n=6). Las vías de adquisición de la infección por VIH más frecuente fueron por contacto homosexual en el 51.01% de los casos (n=127) y por contacto heterosexual en el 40.16% de los casos (n=100), y el contagio por uso de drogas por vía parenteral (UDVP) se produjo en el 4.42% de los casos (n= 11). Previamente al inicio del TAR, el 37.75% tenían hábito tabáquico activo (n=94) y un consumo de riesgo de alcohol (> 30g/día) el 8.03% (n=20), resaltando un 9.64% de los pacientes (n=24) con dos o más hábitos tóxicos, con tabaquismo y/o enolismo y/o criterios de dependencia a cánnabis y/o cocaína.

El 3.61% (n=9) resultaron positivos para el VHB y el 13.25% (n=33) para el VHC. Clínicamente el 16.06% (n=40) desarrollaron enfermedad definitoria de SIDA antes de iniciar el TAR, siendo las más frecuentes la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (n=9, 22.5%).

Respecto al estudio inmuno-viroológico basal previo al inicio del TAR, el 30.9% (n = 77) de los pacientes mostraron un recuento de linfocitos T CD4 \leq 200 células/ μ l y el 42.6% (n=106) presentaron carga viral (CV) basal \geq 100.000 copias/ μ l. La mediana del recuento de linfocitos T CD4 resultó ser de 335 células/ μ l con un rango intercuartílico (RIC) 170 a 497 cel/ μ l, siendo la mediana de CD4 nadir de 293 células/ μ l (RIC 128.5 – 425.5 cel/ μ l). La mediana del cociente CD4/CD8 resultó ser de 0.33 con RIC de 0.17 a 0.51. La mediana de la CV previamente al inicio del TAR fue 75.660 copias/ μ l con RIC 29.031 a 250.000 copias/ μ l. En la tabla 1 se describen las características de los pacientes al inicio del TAR.

Tabla 1. Características basales al inicio del TAR

Variable		Total (n = 249)	INI (n = 89)	IP/p (n = 70)	ITINN (n = 90)
Edad al Dx VIH		36.5 (28, 44)	38 (28, 46)	37 (30.25, 44.75)	34 (27, 40.75)
Sexo	Hombre	208 (83.53%)	79 (88.76%)	55 (78.57%)	74 (82.22%)
	Mujer	41 (16.47%)	10 (11.24%)	15 (21.43%)	16 (17.78%)
Nacionalidad	ES	156 (62.65%)	54 (61.36%)	45 (65.22%)	57 (64.04%)
	No ES	87 (34.94%)	33 (37.08%)	23 (32.86%)	31 (34.45%)
Raza	Caucasiana	149 (60.24%)	38 (92.68%)	47 (85.45%)	65 (86.67%)
	Negra	14 (3.49%)	0 (0%)	8 (14.55%)	6 (8%)
	Otras	7 (2.81%)	3 (3.37%)	0 (0%)	4 (4.45%)
Categoría de riesgo	UDVP	11 (4.42%)	2 (2.38%)	5 (7.14%)	4 (4.44%)
	HSH	127 (51.01%)	51 (60.71%)	29 (41.43%)	47 (52.22%)
	Heterosexual	100 (40.16%)	27 (32.14%)	34 (48.57%)	39 (43.33%)
	Otros	6 (2.41%)	4 (4.76%)	2 (2.86%)	0 (0%)
Nivel de estudios	Sin estudios	6 (2.41%)	1 (1.56%)	3 (4.29%)	2 (2.23%)
	Primarios	79 (31.73%)	27 (42.19%)	24 (37.5%)	28 (32.56%)
	Medios	61 (24.5%)	10 (15.62%)	21 (32.81%)	30 (34.88%)
	Superiores	68 (27.31%)	26 (40.62%)	16 (25%)	26 (30.23%)
Hábitos tóxicos	Tabaquismo	94 (37.75%)	28 (31.46%)	31 (44.29%)	35 (38.89%)
	Enolismo	20 (8.03%)	10 (11.24%)	7 (10%)	3 (3.34%)
	Cánnabis	6 (2.41%)	1 (1.12%)	2 (2.86%)	3 (3.33%)
	Cocaína	7 (2.81%)	6 (6.74%)	1 (1.43%)	0 (0%)
	Policonsumo	24 (9.64%)	11 (12.36%)	8 (11.43%)	5 (5.56%)

Coinfección VHC	33 (13.3%)	13 (14.77%)	9 (12.86%)	11 (12.22%)
Coinfección VHB	9 (3.61%)	1(1.12%)	4 (5.71%)	4 (4.45%)
HTA	15 (6.02%)	4 (4.49%)	2 (2.86%)	9 (10%)
Dislipemia	7 (2.81%)	6 (6.74%)	0 (0%)	1 (1.11%)
Obesidad	4 (1.61%)	2 (2.25%)	1 (1.43%)	1 (1.11%)
DM	7 (2.81%)	6 (6.74%)	0 (0%)	1 (1.11%)
SIDA	40 (16.06%)	12 (13.48%)	11 (15.71%)	17 (18.89%)
CD4 Nadir	293 (128.5, 425.75)	381 (171, 489)	219 (76.25, 358.5)	289 (173.5, 392.25)
Recuento CD4	335 (170, 497)	394 (199, 528)	296.5 (89.5, 418.5)	317 (192.75, 477.5)
Pacientes CD4 < 200	77 (30.9%)	23 (25.84%)	27 (38.57%)	27 (30%)
Cociente CD4/CD8	0.33 (0.17, 0.51)	0.36 (0.21, 0.52)	0.28 (0.1, 0.47)	0.34 (0.18, 0.5)
Carga Viral VIH	75660 (29031, 250000)	72494 (29583, 238286)	83548.5 (36636.25, 280471.75)	60650 (20449.25, 228147.25)
Pacientes CV > 100.000	105 (42.17%)	39 (43.82%)	32 (45.71%)	34 (38.64%)

Abreviaturas incluidas en el listado inicial (página 7).

TAR de inicio y cambio del tercer fármaco

Los fármacos más utilizados en los pacientes que recibieron INI como TAR de inicio fueron: DTG (51.69%), EVG/COB (24.72%), RTG (15.73%) y BIC (7.87%), asociados junto a FTC/TDF en el 39.32%, seguido de FTC/TAF el 34.83% y 3TC/ABC en el 23.59% de los pacientes. En los casos que iniciaron el TAR con IP/p los más utilizados fueron: DRV/RTV (51.43%), ATV/RTV (18.57%), DRV/COB (14.29%) y LPV/RTV (14.29%), asociados a FTC/TDF el 70% y a 3TC/ABC el 15.71%, siendo el FTC/TAF minoritaria (5.71%). Y por último, en los pacientes que iniciaron el TAR basado en ITINN los fármacos más frecuentemente utilizados fueron: EFV (70%), RPV (26.67%), ETV (3.33%) siendo el la asociación de ITIAN más frecuente utilizada la de FTC/TDF en un 98.89% de los casos.

En 16 pacientes se cambió el TAR de inicio durante los 3 primeros meses de seguimiento, de forma que 5 seguían esquemas basados en IP/p y 9 en ITINN. En estos pacientes se consideró el TAR de inicio el segundo esquema de TAR y este cambio se excluyó del análisis descriptivo de los cambios.

Tabla 2. Cambios TAR de inicio

	Total N = 249	INI N = 89	IP/p N = 70	ITINN N = 90
Semanas DxVIH a inicio TAR	13.14 (5.07, 72.86)	9.43 (3.93, 25)	13.07 (4.75, 89.86)	23.29 (7.79, 108.79)
Cambio TAR	121 (48.59%)	40 (44.94%)	47 (67.14%)	34 (37.78%)
Cambio familia 3er FAR	37 (14.86%)	5 (5.62%)	14 (20%)	18 (20%)
Cambio FAR dentro la misma familia	42 (16.87%)	10 (11.24%)	20 (28.57%)	12 (13.34%)
Cambio ITIAN sin cambio 3rFAR	42 (16.87%)	25 (28.09%)	13 (18.57%)	4 (4.45%)
Motivo cambio de familia de 3rFAR				
Fallo virológico	13 (5.22%)	3 (3.37%)	3 (4.3%)	7 (7.78%)
Eventos adversos o intolerancia	7 (2.81%)	0 (0%)	3 (4.3%)	4 (4.45%)
Interacción medicamentosa	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (1.43%)	0 (0%)
Embarazo	3 (1.2%)	0 (0%)	2 (2.86%)	1 (1.12%)
Reinicio tras pérdida	4 (1.61%)	1 (1.12%)	2 (2.86%)	1 (1.12%)
Decisión especialista	7 (2.81%)	1 (1.12%)	3 (4.29%)	3 (3.36%)
Otros	2 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.24%)
Semanas hasta el primer cambio de familia de 3FAR	70.86 (30.71, 106.57)	70.57 (24.29, 92.71)	44.21 (26.96, 89.25)	80.5 (40.04, 146)

Abreviaturas incluidas en el listado inicial (página 7).

Durante las 144 semanas de seguimiento no se realizaron cambios en el TAR de inicio en 128 pacientes (51.41%). De los cambios realizados, supusieron cambio de familia del tercer FAR en un 14.86% de los pacientes (n = 37), siendo más frecuente en aquellos pacientes que iniciaron TAR basado en ITINN (n= 18, 20%) y en IP/p (n=14, 20%). En 15 pacientes (40,54%) el cambio de familia del tercer FAR asoció un cambio de la pauta de ITIAN. La mediana de semanas hasta el primer cambio en el TAR de inicio fue de 70.86 semanas con RIC de (30.71, 106.57), siendo inferior en los pacientes que iniciaron TAR con IP/p con una mediana de 44.21 semanas (RIC 26.96, 89.25). El motivo de cambio de familia del tercer FAR más frecuente fue por fallo virológico (n = 13, 5.22%) y por efectos adversos o intolerancia (n=7, 2.81%) siendo más frecuentes en los pacientes que iniciaron TAR con ITINN. En un 2.81% de los pacientes se realizó el cambio del TAR de inicio por decisión del especialista, incluyendo evitar toxicidad a largo plazo

(n=1) o simplificación (n=6), siendo igual de frecuente en los pacientes que iniciaron TAR con IP/p o ITINN (n=3).

De los cambios realizados durante las primeras 144 semanas de seguimiento en un 16.87% (n=42) se realizaron cambios dentro de la misma familia del tercer FAR del TAR de inicio, siendo los IP/p los FAR más frecuentemente intercambiados (n = 20, 28.57%). Por otro lado, en un 16.87% (n=42) de los pacientes se realizó un cambio en el esquema de ITIAN del TAR de inicio sin modificar el tercer FAR (Tabla 2).

Evolución cociente CD4/CD8 según el tercer FAR de inicio

Previamente al inicio del TAR, los pacientes que recibieron esquemas basados en INI presentaron una mediana del cociente CD4/CD8 de 0.36 (RIC 0.21, 0.52), estando el 56.18% de los pacientes en un cociente entre (0.3, 0.99). Los pacientes que recibieron ITINN como tercer FAR en el TAR de inicio tuvieron un cociente CD4/CD8 de 0.34 (0.18, 0.5), estando el 51.11% de los pacientes un cociente entre (0.3, 0.99). Los pacientes que iniciaron el TAR basado en IP/p mostraron una mediana del cociente CD4/CD8 de 0.27 (RIC 0.1, 0.47), situándose el 47.13% de los pacientes un cociente entre (0.3, 0.99). (Anexo 3, Tabla 6). El cociente CD4/CD8 basal de los pacientes con IP/p respecto los pacientes que iniciaron con INI fue significativamente menor en un -0.498 en escala logarítmica con IC 95% de (-0.76, -0,236, $p < 0.001$), es decir, un 60.77% menor con IC 95% (46.77% - 78.98%). En cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,922$) en el cociente CD4/CD8 basal entre los pacientes con ITINN respecto a los que iniciaron con INI. (Tabla 3).

El incremento porcentual del cociente CD4/CD8 no presentó diferencias relevantes entre las diferentes familias de FAR. A las 48 semanas la mediana del cociente CD4/CD8 en los pacientes que iniciaron TAR con INI era de 0,69 (RIC 0.47, 1.01), presentando un incremento porcentual en escala logarítmica del 0.716 (IC95% [0.581, 0.851] $p < 0.001$). Mientras que el incremento del cociente de los pacientes con ITINN fue del -0.079 (IC95% [-0.258, 0.101] $p = 0.39$) respecto el de los pacientes con INI; el incremento porcentual logarítmico de los pacientes que recibieron IP/p resultó ser superior en 0.182 (IC95% [-0.01, 0.375]) a los INI, estando muy cercanos a la significación estadística con $p = 0.067$ (Tabla 3).

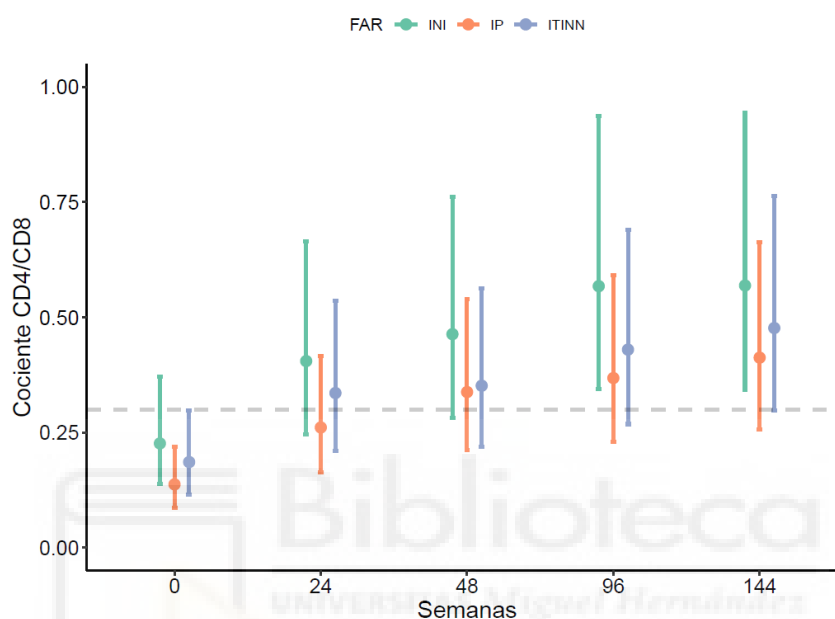
Tabla 3. Impacto FAR en cociente CD4/CD8 (modelo regresión lineal mixta)

Variables	Aumento % promedio	Error SD	LI IC95%	LS IC95%	P -valor
(Intercept)	-1.203	0.295	-1.769	-0.637	<0.001
INI 24s	0.582	0.071	0.444	0.719	<0.001
INI 48s	0.716	0.069	0.581	0.851	<0.001
INI 96s	0.919	0.078	0.768	1.069	<0.001
INI 144s	0.922	0.086	0.755	1.088	<0.001
IP 0s	-0.498	0.137	-0.76	-0.236	<0.001
ITINN 0s	-0.197	0.126	-0.439	0.046	0.121
Sexo: mujer	0.578	0.146	0.298	0.858	<0.001
Edad al dx	-0.008	0.004	-0.016	0.001	0.077
HSH	0.252	0.241	-0.21	0.714	0.298
Heterosexual	-0.044	0.242	-0.507	0.42	0.855
Otros	0.345	0.445	-0.507	1.197	0.439
E. Medios	0.339	0.118	0.113	0.566	0.005
E. Superiores	0.243	0.121	0.012	0.475	0.045
Coinfección VHB	0.083	0.105	-0.122	0.284	0.432
Coinfección VHC	-0.17	0.11	-0.381	0.045	0.122
IP 24s	0.059	0.1	-0.135	0.252	0.556
IP 48s	0.182	0.099	-0.01	0.375	0.067
IP 96 s	0.066	0.111	-0.149	0.281	0.553
IP 144s	0.177	0.119	-0.054	0.408	0.138
ITINN 24s	0.009	0.093	-0.171	0.19	0.922
ITINN 48s	-0.079	0.092	-0.258	0.101	0.39
ITINN 96s	-0.081	0.102	-0.278	0.118	0.428
ITINN 144 s	0.02	0.108	-0.189	0.231	0.854
AIC	1358.84				
Sd cod_pac(Intercept)	0.624				
Residual	0.375				

Abreviaturas incluidas en el listado inicial (página 7).

El incremento porcentual del cociente CD4/CD8 en los pacientes con INI presentó una deceleración entre las semanas 96 y 144 como se observa en la Ilustración 3, siendo de 0.919 (IC95% [0.768, 1.069] con $p < 0.001$) y 0.922 (IC95% [0.755, 1.088] con $p < 0.001$), respectivamente. Los pacientes con IP/p e ITINN se comportaron de forma similar sin diferencias significativas (Tabla 3).

Ilustración 3. Evolución del cociente CD4/CD8 según FAR.



Este modelo se ajustó según las covariables de: sexo, edad al diagnóstico, nivel de estudios, tiempo desde el diagnóstico a inicio del TAR, categoría de riesgo para adquirir infección por VIH, coinfección por VHB y VHC. Las mujeres exhibieron un incremento superior del cociente CD4/CD8 respecto los hombres del 0.578 en escala logarítmica (IC95% [0.298, 0.858]) con significación estadística $p < 0.001$. Por otro lado, los pacientes con nivel de estudios medios y superiores mostraron un incremento porcentual en escala logarítmica superior respecto los pacientes sin estudios, siendo dicho incremento del 0.339 (IC95% [0.113, 0.566] $p=0.005$) y del 0.243 (IC95% [0.012, 0.475] $p=0.045$), respectivamente. (Tabla 3).

Evolución del recuento CD4 según FAR de inicio

Previamente al inicio del TAR, los pacientes con IP/p tenían un recuento CD4 totales 296.5 células/ μ L (RIC 89.5, 418.5 células/ μ L), resultando menor en un -0.6 células/ml en escala logarítmica (IC95% [-0.885, -0.313], $p < 0.001$) respecto los pacientes que

iniciaron TAR con INI, siendo su mediana del recuento CD4 totales de 394 células/ μ L (RIC 199, 528 células/ μ L). Los pacientes con ITINN no presentaron diferencias relevantes (Anexo 3, Tabla 7), (Tabla 4).

El incremento porcentual de los linfocitos CD4 tras el inicio del TAR fue superior a las 24, 48 y 96 semanas en los pacientes que comenzaron el TAR con IP/p respecto los pacientes con INI con significación estadística. Los pacientes con IP/p demostraron un incremento porcentual superior en 0.277 en escala logarítmica (IC95% [0.048, 0.506] con $p=0.019$) respecto los paciente con INI en la semana 24; en 0.265 en escala logarítmica (IC 95% [0.036, 0.493] con $p=0.025$) en la semana 48 y alcanzaron una diferencia en el incremento de 0.32 en escala logarítmica (IC 95% [0.068, 0.572], $p=0.014$) en la semana 96. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con ITINN respecto los pacientes con INI (Tabla 4). De igual modo que ocurre con el incremento del cociente, en la ilustración 4 se observa una desaceleración en el incremento del cociente entre la semana 96 y 144 sin diferencias relevantes entre las familias FAR.

Este modelo se ajustó según las covariables de sexo, edad al diagnóstico, nivel de estudios, tiempo desde el diagnóstico a inicio del TAR, categoría de riesgo para adquirir infección por VIH, coinfección por VHB y VHC. Las mujeres exhibieron un aumento superior respecto los hombres en 0.429 en escala logarítmica (IC 95% [0.127, 0.731] $p=0.007$); mientras que un diagnóstico a mayor edad supuso un decremento inferior en -0.01 en escala logarítmica (IC95% [-0.018, -0.001] $p=0.034$). El resto de covariables no mostraron significación estadística (Tabla 4).

Ilustración 4. Evolución del recuento CD4 según FAR

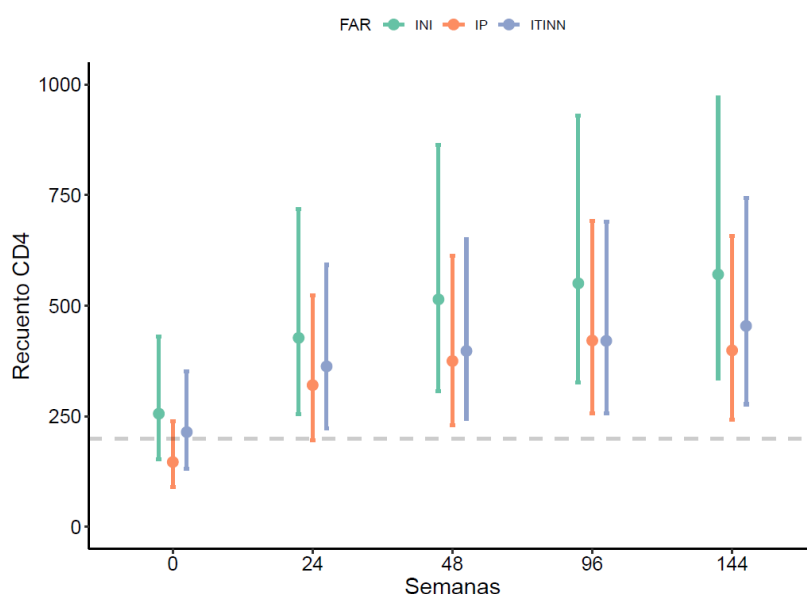


Tabla 4. Impacto FAR en el recuento CD4 (modelo regresión lineal mixta).

Variables	Aumento % promedio	Error SD	LI IC95%	LS IC95%	P - valor
(Intercept)	5.906	0.328	5.277	6.533	<0.001
INI 24s	0.51	0.083	0.349	0.67	<0.001
INI 48s	0.696	0.082	0.537	0.854	<0.001
INI 96s	0.759	0.09	0.584	0.934	<0.001
INI 144s	0.798	0.099	0.606	0.992	<0.001
IP 0s	-0.6	0.149	-0.885	-0.313	<0.001
ITINN 0s	-0.165	0.137	-0.428	0.098	0.229
Sexo: mujer	0.429	0.158	0.127	0.731	0.007
Edad al dx VIH	-0.01	0.005	-0.018	-0.001	0.034
HSH	0.175	0.268	-0.336	0.689	0.514
Heterosexual	-0.219	0.269	-0.734	0.297	0.416
Otros	0.308	0.475	-0.599	1.218	0.517
E medios	0.233	0.126	-0.008	0.474	0.066
E superiores	0.199	0.128	-0.046	0.443	0.121
Coinfección VHB	0.126	0.12	-0.109	0.354	0.294
Coinfección VHC	-0.198	0.126	-0.44	0.048	0.117
IP 24s	0.277	0.118	0.048	0.506	0.019
IP 48s	0.265	0.118	0.036	0.493	0.025
IP 96s	0.32	0.13	0.068	0.572	0.014
IP 144s	0.268	0.141	-0.008	0.541	0.059
ITINN 24s	-0.002	0.109	-0.213	0.21	0.985
ITINN 48s	-0.1	0.109	-0.31	0.112	0.358
ITINN 96s	-0.095	0.119	-0.325	0.138	0.427
ITINN 144s	-0.073	0.126	-0.318	0.172	0.562
AIC	1552.86				
Sd cod_pac(Intercept)	0.647				
Residual	0.44				

Abreviaturas incluidas en el listado inicial (página 7).

Evolución de CV de VIH en función de FAR de inicio

Previamente al inicio del TAR, los pacientes que recibieron esquemas basados en INI presentaron una mediana de CV de VIH de 72494 copias/ml (RIC 29583, 238286) sin presentar diferencias estadísticamente significativas respecto los pacientes con IP/p e ITINN (Anexo 3. Tabla 8), (Tabla 5).

A las 24 semanas, el descenso de la CV en los pacientes con IP/p e ITINN fue inferior respecto a los pacientes con INI. Esta diferencia resultó ser de 1.037 copias/ml en escala logarítmica (IC95 [0.33, 1.748] con $p = 0.005$) para los pacientes bajo esquemas de ITINN respecto los INI, y del 0.704 (IC95% [0.044, 1.373] $p=0.039$) para los pacientes con IP/p respecto los INI. En los controles posteriores, el descenso porcentual en la CV no mostró diferencias relevantes entre las 3 familias de FAR tal y como se observa en la Ilustración 5 y Tabla 5.

Este modelo se ajustó según las covariables de: sexo, edad al diagnóstico, nivel de estudios, tiempo desde el diagnóstico a inicio del TAR, categoría de riesgo para adquirir infección por VIH, coinfección por VHB y VHC, observándose efecto estadísticamente significativo en el factor de riesgo para adquisición de infección por VIH y el nivel de estudios. El comportamiento HSH o Heterososexual mostró un descenso mayor en la CV respecto será los UDVP de -1.088 (IC95% [-1.878, -0.283] $p = 0.01$) y del -1.059 (IC 95% [-1.852, -0.252] con $p = 0.012$), respectivamente. De similar modo al cociente CD4/CD8, los pacientes con estudios medios alcanzaron un descenso mayor en la CV respecto los pacientes sin estudios de -0.397 (IC 95% [-0.762, -0.028] $p=0.041$) (Tabla 5).

Ilustración 5. Evolución CV según FAR.

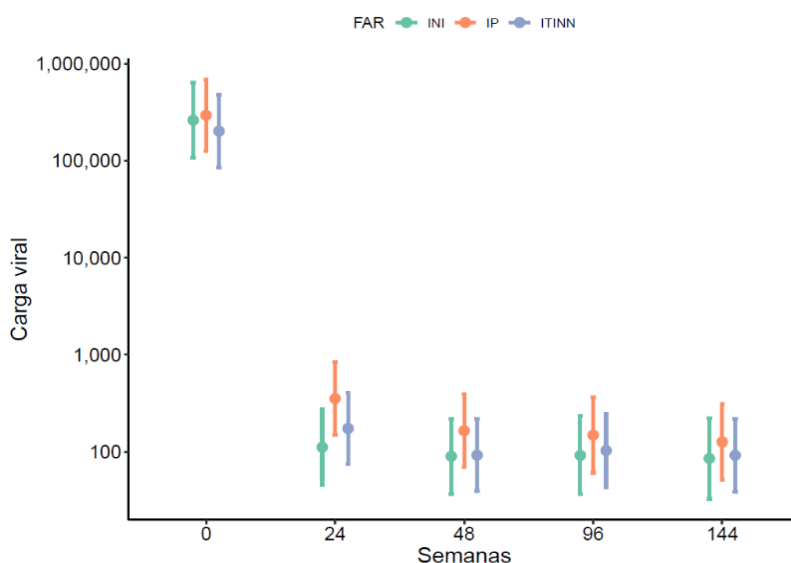


Tabla 5. Impacto FAR en CV VIH (modelo regresión lineal mixta).

Variables	Descenso % promedio	Error SD	LI IC95%	LS IC95%	P - valor
(Intercept)	12.521	0.536	11.491	13.537	<0.001
INI 24s	-7.763	0.259	-8.268	-7.259	<0.001
INI 48s	-7.979	0.254	-8.473	-7.485	<0.001
INI 96s	-7.956	0.282	-8.504	-7.409	<0.001
INI 144s	-8.03	0.308	-8.627	-7.427	<0.001
IP 0s	0.116	0.297	-0.454	0.687	0.695
ITINN 0s	-0.26	0.277	-0.793	0.271	0.347
Sexo: mujer	-0.082	0.239	-0.536	0.373	0.731
Edad al dx	-0.001	0.007	-0.014	0.012	0.89
HSH	-1.088	0.418	-1.878	-0.283	0.01
Heterosexual	-1.059	0.419	-1.852	-0.252	0.012
Otros	-1.242	0.747	-2.659	0.183	0.098
E medios	-0.397	0.193	-0.762	-0.028	0.041
E superiores	-0.257	0.197	-0.632	0.119	0.194
Coinfección VHB	-0.016	0.215	-0.424	0.396	0.942
Coinfección VHC	-0.031	0.248	-0.504	0.446	0.9
IP 24s	1.037	0.364	0.33	1.748	0.005
IP 48s	0.49	0.365	-0.219	1.201	0.18
IP 96s	0.364	0.398	-0.41	1.136	0.36
IP 144s	0.276	0.427	-0.561	1.099	0.518
ITINN 24s	0.704	0.341	0.044	1.373	0.039
ITINN 48s	0.287	0.338	-0.374	0.941	0.397
ITINN 96s	0.374	0.37	-0.348	1.09	0.312
ITINN 144s	0.335	0.391	-0.434	1.087	0.391
AIC	3257.52				
Sd cod_pac(Intercept)	0.8				
Residual	1.39				

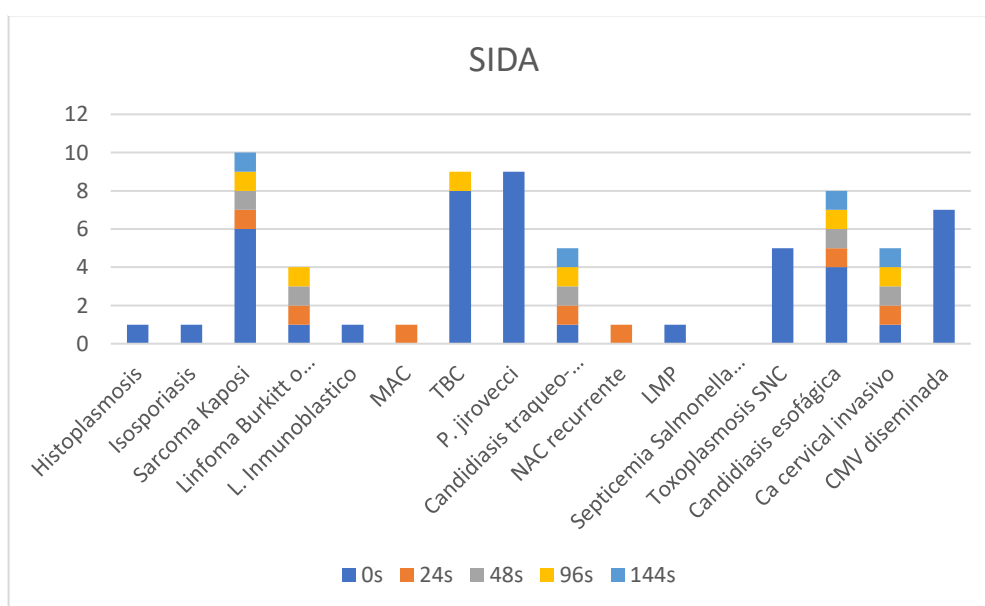
Abreviaturas incluidas en el listado inicial (página 7).

Incidencia de eventos SIDA y ENOS según cociente CD4/CD8

En el 18.47% de los pacientes aparecieron eventos definitorios de SIDA previamente al inicio del TAR. La frecuencia de SIDA en los períodos posteriores fue de 2.81% a las 24 semanas, 2% a las 48 semanas, 2.4% a las 96 semanas y del 1.6% a las 144 semanas. Las enfermedades más frecuentes antes del inicio del TAR fueron la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con 9 casos, seguida de infección por *Mycobacterium tuberculosis* con 8 casos, enfermedad por CMV diseminada con 7 casos y del Sarcoma de Kaposi con 6 casos. En los períodos posteriores las enfermedades definitorias de SIDA más frecuentes fueron candidiasis traqueo-bronquial y esofágica con 8 casos, el Sarcoma de Kaposi con 4 casos, el carcinoma cervical invasivo con 4 casos y linfoma de Burkitt o similares con 3 casos (ilustración 6).

La OR de SIDA para los pacientes con un cociente CD4/CD8 < 0.3 fue de 9.58 con IC95% de (5.33, 17.20). En el análisis estratificado por semanas de seguimiento, la OR disminuyó progresivamente siendo de 14.85 con (IC95% [5.07, 43.47] al inicio del TAR y de 6.79 (IC95% [1.21, 38.22] a la semana 24, sin presentar significación estadística a las 48, 96 y 144 semanas. En el análisis ajustado por sexo, edad al diagnóstico de VIH, tiempo desde el diagnóstico al inicio del TAR, CD4 nadir y semanas de evolución desde inicio del TAR sólo mostraron significación estadística los CD4 nadir ($p < 0.001$) y las semanas de evolución en todos los controles ($p < 0.001$). (Anexo 4. Tabla 10).

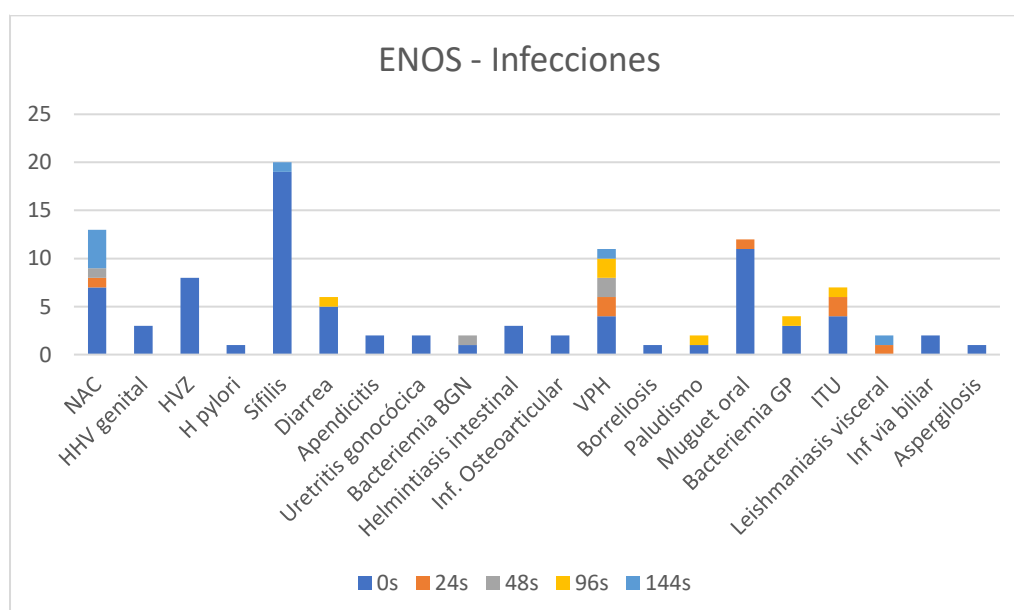
Ilustración 6. Incidencia de SIDA por periodos.



Las infecciones no sida afectaron al 33.73% de los pacientes previamente al inicio del TAR, 4.02% durante las 24 semanas de seguimiento, 1.6% hasta las 48 semanas, 3.2% hasta las 96 semanas y 2.81% hasta las 144 semanas. Las infecciones más frecuentes antes del TAR fueron las ITS con 22 casos (19 sífilis y 3 virus herpes tipo 2 genital), el muguet oral con 11 casos, seguido de herpes zóster con 8 casos y la neumonía adquirida en la comunidad con 7 casos. Tras el inicio del TAR las infecciones no-sida que más frecuentes resultaron ser la infección por VPH (n=7), neumonía adquirida en la comunidad (n=6), infecciones del tracto urinario complicadas (n=3), bacteriemia primaria (n=2) y leishmaniasis visceral (n=2). (Ilustración 7).

La OR de infección no sida en los pacientes con un cociente CD4/CD8 < 0.3 fue de 3.43 con IC95% (2.20, 5.35). En el análisis estratificado por tiempos de observación, el riesgo de estas infecciones sólo alcanzó significación estadística al diagnóstico siendo la OR de 1.96 (IC 95% [1.11, 3.49]). En el análisis ajustado por sexo, edad al diagnóstico de VIH, tiempo desde el diagnóstico al inicio del TAR, CD4 nadir y semanas de evolución sólo se observó significación estadística en los CD4 nadir ($p < 0.001$) y el tiempo de evolución ($p < 0.001$). La OR fue de 22.46 (IC 95% [8.01, 63.03] $p < 0.001$) a las 48 semanas respecto el diagnóstico, mientras que a las 24, 96 y 144 semanas resultó ser del 10.9 (IC95% [4.69, 21.71] $p < 0.001$), 10.23 (IC 95% [4.53, 23.01] $p < 0.001$) y 13.49 (IC 95% [5.28, 34.5] $p < 0.001$). respectivamente (Anexo 4. Tabla 12).

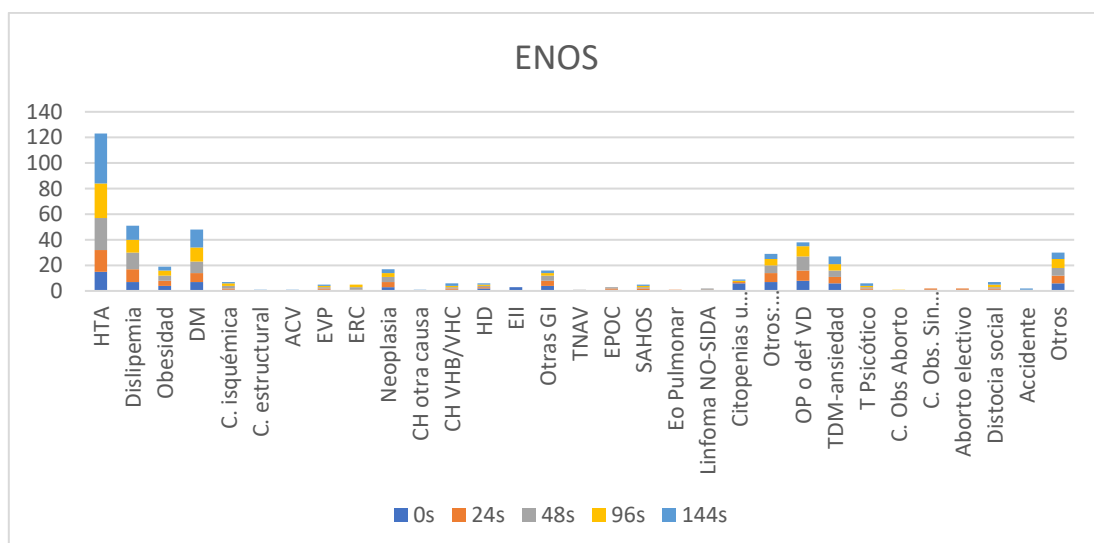
Ilustración 7. Incidencia de infecciones no sida por periodos.



La incidencia de ENOS fue del 34.54% antes del TAR, del 34.14% hasta la semana 24, del 40.16% hasta la semana 48, del 38.96% hasta la semana 96 y del 42.97% hasta la semana 144. Los ENOS más frecuentes fueron HTA, con 108 casos a partir de las 48 semanas, seguido de la DM tipo II y dislipemia con una distribución similar entre los diferentes períodos. Durante las 144 semanas de seguimiento, los ENOS más frecuentes tras los FRCV, fueron los eventos óseos incluyendo déficit de vitamina D y/o fracturas por fragilidad ósea con 38 casos en total; alteraciones hematológicas púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica autoinmune con 29 casos en total; y trastorno depresivo mayor y/o trastorno de ansiedad con 27 casos en total (Ilustración 8).

La OR de presentar ENOS en los pacientes con un cociente CD4/CD8 < 0.3 fue de 1.49 (IC95% de [1.11, 2.02]). En el análisis estratificado por períodos, el riesgo de presentar ENOS sólo obtuvo significación estadística al diagnóstico, siendo la OR de 1.81 (IC95% [1.01, 3.22]) y a las 96 semanas con una OR de 3.04 (IC95% [1.48, 7.85]). En el análisis ajustado por sexo, edad al diagnóstico de VIH, tiempo desde el diagnóstico al inicio del TAR, CD4 nadir y semanas de evolución, el cociente CD4/CD8 mantuvo la significación estadística presentando una OR de 1.52 (IC95% [1.09, 2.14] $p = 0.014$). La edad al diagnóstico presentó un efecto protector con una OR de 0.961 (IC95% [0.949, 0.973] $p < 0.001$) y el tiempo desde el diagnóstico al inicio del TAR supuso un factor de riesgo con OR de 1.003 (IC95% [1.001, 1.005] $p = 0.007$). En el análisis multivariante se modificaron los riesgos del tiempo de evolución desde el inicio del TAR, presentando un efecto protector con una OR 0.581 (IC95% [0.372, 0.905] $p=0.016$) a las 96 semanas y una OR 0.466 (IC95% [0.296, 0.734] $p < 0.001$) (Anexo 4. Tabla 14).

Ilustración 8. Incidencia de ENOS por periodos.



El número de eventos SIDA, infecciones no sida y ENOS según cocientes de CD4/CD8 en los diferentes controles se describe en la Anexo 4 Tabla 15.

De los pacientes incluidos en el estudio, 4 fueron resultaron *éxitus letalis* siendo las causas respectivas de la muerte el sarcoma de Kaposi, carcinoma bronquial, muerte súbita y en un caso no se dispone de datos al respecto. La mediana del tiempo desde el inicio del TAR hasta la muerte fue de 4.66 años con RIC de (2.51, 7.35 años).

6. Discusión

Las características basales de nuestra cohorte son similares a las cohortes contemporáneas, con una edad media entre la tercera y cuarta década de la vida, siendo predominante el grupo de varones respecto a mujeres, y la vía de adquisición de la infección VIH predominante las relaciones HSH respecto al resto de categorías de riesgo. Según los resultados en nuestra cohorte, el estado inmunológico basal, el recuento de CD4 y cociente CD4/CD8, es peor en los pacientes que inician TAR basados en IP/p respecto a los pacientes que inician TAR con INI. El tiempo entre el diagnóstico y el inicio de TAR no parece justificar esta diferencia, ya que en los pacientes que iniciaron pautas con ITINN es superior y su estado inmunológico no resultó inferior.

El incremento porcentual promedio del recuento de linfocitos CD4 y cociente CD4/CD8 resultó ser mayor durante los primeros meses observándose una ralentización de la mejoría a partir de las 96 semanas. Este enlentecimiento probablemente esté relacionado con la expansión del compartimento CD8 a pesar de una correcta adherencia al tratamiento por parte de los pacientes con infección por VIH como se ha descrito en la literatura^{24,44-46}.

El incremento porcentual promedio del cociente CD4/CD8 de los diferentes controles respecto el basal fue significativo estadísticamente en los pacientes que iniciaron el TAR con INI sin observarse diferencias con relevancia estadística respecto el resto de familias. Estos resultados son similares a las cohortes de Ambrosioni et al²⁷ y en la de Milanés et al.³⁰, en las cuales no se observaron diferencias significativas entre las tres familias de FAR. A destacar que los pacientes que iniciaron TAR basado en IP/p alcanzaron un incremento porcentual promedio de dicho cociente superior respecto a los INI en la

semana 48, estando cerca de la significación estadística, por lo que es posible que con una muestra mayor de pacientes se confirmarse dicha tendencia o diferencia.

Respecto el incremento porcentual promedio del recuento de CD4 fue superior en los pacientes que iniciaron TAR con IP/p respecto a los que iniciaron con INI, de forma estadísticamente significativa. Estos resultados son similares a los de la cohorte de Ticanti et al³⁹, en la cual se observó una restauración precoz en los linfocitos T CD4 al inicio del TAR en los pacientes que comenzaron con DRV/r frente a EFV, pero sin mostrar diferencias al año de seguimiento ya que el tamaño muestral resultó ser pequeño (n =34). Por otro lado, estos hallazgos también siguen la dirección de los resultados del meta-análisis de Nyambuya et al⁴⁷, en el cual los IP/p presentan mayores tasas de reconstitución inmune respecto el resto de familias de FAR.

Esta disociación entre el incremento del recuento de CD4 y del cociente CD4/CD8, podría justificarse por una mayor expansión en el recuento de CD8 asociada, induciendo en dichos pacientes un estado inflamatorio persistente. En el modelo de regresión se incluyeron variables que pudiesen estar asociadas a dicho estado proinflamatorio, como la coinfección por VHC y/o VHB, pero no se obtuvo significación estadística. En próximos estudios sería interesante valorar la expansión del compartimento CD8 en función de los diferentes FAR y considerar como covariables para el ajuste de efectos la coinfección por CMV, VHC y/o VHB, en función de su grado de actividad junto al grado de VBN de VIH para identificar un posible efecto deletéreo.

Por otro lado, en nuestro estudio se ha valorado el incremento porcentual promedio en el cociente CD4/CD8 y el recuento de linfocitos CD4 absoluto, que son variables subrogadas de la reconstitución inmunológica que se define por un recuento linfocitario CD4 > 200 y/o cociente CD4/CD8 > 0.3, por lo que este estudio no es suficiente para recomendarlo como pauta de inicio. Además, los resultados son distintos a otras cohortes contemporáneas^{24,31,33-35} de mayor potencia estadística y metodológica, por lo que se requieren futuros estudios que como objetivo principal definan una variable combinada de ambas.

De forma similar a otras cohortes, los INI mostraron una supresión de la CV del VIH más rápida que los IP/p e ITINN, siendo significativamente mayor el descenso porcentual promedio a las 24 semanas respecto a los pacientes que iniciaron con IP/p e ITINN. Estos resultados son similares a los hallados en las cohortes de Jacobson et al⁴⁸. y Veil et al⁴⁹..

En nuestra cohorte, en el grupo de los pacientes que iniciaron TAR con INI resultaron ser más frecuentes los cambios de tercer FAR dentro de la misma familia y/o de la pauta de ITIAN asociada, más que el cambio de una familia por otra. Ninguno de los casos de cambios de INI a otra familia estuvo motivado por eventos adversos o intolerancia ni interacciones. Esto puede considerarse como un dato indirecto de buena tolerabilidad y seguridad. El motivo de indicación de cambio de INI a otra familia más frecuente fue el fallo virológico, pero sólo se dio en 3 pacientes, que corresponde al 3.34% del total de los que iniciaron con INI. Esto asociado a un control precoz de la CV comentado previamente, resulta indicador de su eficacia en el control de la replicación viral.

De forma similar a los INI, en los IP/p también se realizaron cambios intrafamiliares y de la asociación de ITIAN con más frecuencia que los cambios de familia. Aun así, el cambio de familia resultó ser más frecuente que en los INI y similar a los ITINN, ya que ambos se cambiaron en el 20% de los pacientes. En los pacientes con IP/p las causas principales del cambio de familia fueron el fallo virológico afectando al 4.3% de los pacientes y los efectos adversos o intolerancia afectando también al 4.3%. Por último, los pacientes que iniciaron TAR con ITINN el principal motivo de cambio resultó ser el fallo virológico (7.78%), seguido de los efectos adversos o intolerancia (4.45%). Estos hallazgos difieren de la cohorte de Ambrosioni, en la cual la discontinuación fue más frecuente en los paciente con ITINN²⁷.

La mediana de tiempo de cambio fue inferior en los IP/p respecto los INI e ITINN, pudiendo ser debido tanto a la presencia de eventos adversos como a la de fallo virológico. Pese a que el diseño metodológico y las variables no son comparables directamente, estos hallazgos son similares a la cohorte española de De la Torre-Lima et al⁵⁰, en la cual se observó una mayor durabilidad de los pacientes que iniciaron TAR con ITINN respecto los que iniciaron con IP/p, siendo de 43 meses vs 21 meses con $p=0.001$. En cambio, en la cohorte turca de Korten et al⁵¹, en la que los pacientes que iniciaban TAR con IP/p o ITINN presentaron Hazard Ratio (HR) de 4.4 (IC95% 3 -6.4) y 4.3 (IC95% 3.1 -6) respectivamente, con una $p < 0.0001$ para discontinuación del TAR durante el primer año respecto a los pacientes que iniciaron con INI. La principal causa de discontinuación fueron toxicidad y efectos secundarios, seguidos del fallo virológico, a diferencia de nuestra cohorte, que el motivo principal de cambio resultó ser el fallo virológico, aunque con una baja tasa del mismo. Ambas cohortes valoraron el cambio en cualquiera de los fármacos de la pauta de inicio. En cambio, la cohorte POLCA de Kowalska et al⁵², valoró

el cambio en el tercer FAR del TAR de inició, detectando la edad como unos de los principales factores de riesgo para el cambio. En esta observaron que los pacientes mayores de 50 años exhibieron mayor riesgo de cambio del mismo por toxicidad o fallo virológico, mientras que en los pacientes menores de 30 años la principal causa fue por baja adherencia al tratamiento. Por lo que en próximas revisiones sería interesante ajustarlo en función de la edad. En nuestra cohorte, el cambio por baja adherencia puede estar infraestimado ya que los pacientes con un seguimiento inferior a 48 semanas fueron excluidos. Respecto a otras cohortes clásicas, como la italiana ICONA de Cicconi et al⁵³, los resultados no son comparables ya que respecto al TAR no valoran el cambio del tercer FAR y las pautas de inicio que evalúan son basadas en ITINN e IP, puesto que el seguimiento se realizó previamente al año 2009, entre los años 1997 -2007.

La incidencia de los eventos SIDA y ENOS en nuestra cohorte es menor respecto a otras de similares características basales. Esto podría explicarse por un tamaño muestral menor respecto otras series y a limitaciones metodológicas de la recogida de datos, la cual se realizó mediante la revisión de diagnósticos codificados en la historia clínica informatizada, pudiendo estar algunas enfermedades crónicas infracodificadas o dispersas en su codificación. En el análisis univariante, los pacientes con un cociente $CD4/CD8 < 0.3$ obtuvieron mayor riesgo de desarrollar eventos clínicos: SIDA, infección no sida y ENOS, que los pacientes con un cociente superior, de forma estadísticamente significativa. En cambio, en el análisis multivariante el cociente <0.3 perdió la significación estadística para el desarrollo de SIDA e infecciones no-sida, pero la mantuvo para ENOS con una OR de 1.52 (IC95% [1.09, 2.14] $p = 0.014$). La asociación entre un cociente $CD4/CD8$ bajo y la presencia de ENOS sigue es similar a los resultados de las grandes cohortes contemporáneas^{8,42,54}. La pérdida de significación de la asociación con los eventos SIDA e infecciones no-sida podría ser debido a la baja potencia estadística por un tamaño muestral pequeño. En el análisis multivariante para valorar la asociación de ENOS y un cociente $CD4/CD8 < 0.3$, pese a que la edad al diagnóstico se expuso como factor protector con significación estadística, la significación clínica resulta dudosa por ser ínfima la medida de impacto y cercana al 1 (0.961 [IC95% (0.949, 0.973)] $p < 0.001$). Respecto al tiempo de evolución, su efecto también resulta dudoso ya que en el análisis univariante se mostró como factor de riesgo a las 96 semanas y sin efecto a las 144, y en el multivariante sin efecto a las 96 y como factor protector a las 144 semanas, lo que deja en entredicho su significación clínica. La incidencia de ENOS de etiología infecciosa y

de factores de riesgo cardiovascular fueron los más frecuentes de forma similar a otras cohortes publicadas hasta el momento^{3,42}. En cambio, la incidencia de neoplasias no sida resultó inferior a cohorte de Hasse et al⁸. Esto podría deberse a que disponemos de un tiempo de seguimiento y a un tamaño muestral inferior.

En nuestra cohorte la tasa de mortalidad fue inferior respecto a otras series contemporáneas^{3,8,42}. Esto puede deberse a una reducción en la mortalidad progresiva como se observó en la cohorte de López et al³, del periodo 2005-2011 al previo 1998-2004, teniendo en cuenta que nuestra cohorte es posterior. De todos modos, la mortalidad precoz durante el primer año de seguimiento puede estar infraestimada por estar excluidos de la cohorte los pacientes con un seguimiento inferior a las 48 semanas.

Limitaciones

Pese a obtener resultados con significación estadística el estudio presenta limitaciones metodológicas inherentes al propio diseño de cohorte histórica. La asignación del tratamiento se realizó en función de las recomendaciones de las guías clínicas vigentes del momento pudiendo incurrir en un sesgo de atrición. Además, el número de pacientes por grupo de tratamiento es pequeño condicionando la potencia de nuestra cohorte en el análisis global. Pese a considerar en el análisis multivariante las diferencias en el estado inmunoviroológico basal y diferentes covariables, pueden existir sesgos asociados a subgrupos con menor representación y otros factores confusores que no se pudieron incluir en el mismo.

Conclusión

En conclusión, en nuestra cohorte de pacientes VIH *naïve* se observó que los enfermos que iniciaron TAR con IP/p alcanzaron un aumento del recuento de CD4 hasta la semana 96 ligeramente superior a los que comenzaron con INI. Respecto al cociente CD4/CD8, el incremento a las 48 semanas también resulta superior en los pacientes con IP/p, pero sin significación estadística, por lo que se requiere de futuros estudios con mayor potencia metodológica para confirmar diferencias relevantes entre las familias de FAR en el TAR de inicio. En cambio, los pacientes que iniciaron TAR con INI presentaron un descenso más precoz a las 24 semanas respecto el resto de pacientes. Los pacientes con IP/p e

ITINN presentan mayor tasa de cambio de familia que los pacientes con INI, siendo la mediana de tiempo hasta el primer cambio inferior en los pacientes bajo tratamiento con IP/p.

Respecto la incidencia de SIDA, infecciones no-sida y ENOS observamos que predominan en el período entre el diagnóstico de la infección VIH e inicio de TAR, mientras que la aparición del resto de ENOS aumenta a lo largo del seguimiento, siendo los factores de riesgo cardiovascular los más frecuentes. En nuestra cohorte un cociente CD4/CD8 < 0.3 se mantuvo como factor de riesgo para la aparición de ENOS, pero no para SIDA e infecciones no-sida posiblemente por disponer de una muestra con suficiente potencia estadística.

7. Bibliografía

1. HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JA, Hernández-Díaz S, Robins JM, Sabin C, Bansi L, van Sighem A et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010 Jan 2;24(1):123-37. doi:10.1097/QAD.0b013e3283324283
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-860. doi:10.1056/NEJM199803263381301
3. López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el sida en pacientes con infección por el VIH: Un estudio de 14 años (1998-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(4):222-227. doi:10.1016/j.eimc.2015.04.010
4. Ruiz-Algueró M, Hernando V, Marcos H, et al. Self-rated health among people living with HIV in Spain in 2019: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12879-021-05815-3
5. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;300(1):51-59. doi:10.1001/jama.300.1.51
6. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and

- Canada. Okulicz JF, ed. PLoS One. 2013;8(12):e81355. doi:10.1371/journal.pone.0081355
7. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: Comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(5):492-500. doi:10.1097/COH.0000000000000298
 8. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. *CID*. 2011; 53(11): 1130-9. doi:10.1093/cid/cir626
 9. Hernando V, Alejos B, Monge S, et al. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997-2010. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):382. doi:10.1186/1471-2334-13-382
 10. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-248. doi:10.1016/S0140-6736(14)60604-8
 11. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLoS Pathog*. 2014; 10(5): e1004078. doi:10.1371/journal.ppat.1004078
 12. Hove-Skovsgaard M, Zhao Y, Tingstedt JL, et al. Impact of Age and HIV Status on Immune Activation, Senescence and Apoptosis. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.583569
 13. Younas M, Psomas C, Reynes C, et al. Residual Viremia Is Linked to a Specific Immune Activation Profile in HIV-1-Infected Adults Under Efficient Antiretroviral Therapy. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.663843
 14. Younas M, Psomas C, Reynes C, et al. Microbial Translocation Is Linked to a Specific Immune Activation Profile in HIV-1-Infected Adults With Suppressed Viremia. *Front Immunol*. 2019; 10:2185. doi:10.3389/fimmu.2019.02185
 15. Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG. Immune Activation And Hiv Persistence: Implications For Curative Approaches To Hiv Infection. *Immunol*

Rev. 2013;254(1):326-342. doi:10.1111/imr.12065

16. Naeger DM, Martin JN, Sinclair E, et al. Cytomegalovirus-Specific T Cells Persist at Very High Levels during Long-Term Antiretroviral Treatment of HIV Disease. Unutmaz D, ed. PLoS One. 2010;5(1):e8886. doi:10.1371/journal.pone.0008886
17. Zheng L, Taiwo B, Gandhi RT, et al. Factors associated with CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients on long-term antiretroviral therapy. In: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. Vol 67. Lippincott Williams and Wilkins; 2014:153-160. doi:10.1097/QAI.0000000000000286
18. van den Dries L, Claassen MAA, Groothuisink ZMA, van Gorp E, Boonstra A. Immune activation in prolonged cART-suppressed HIV patients is comparable to that of healthy controls. Virology. 2017;509:133-139. doi:10.1016/j.virol.2017.06.014
19. Grund B, Baker J V., Deeks SG, et al. Relevance of interleukin-6 and D-dimer for serious non-AIDS morbidity and death among HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy. PLoS One. 2016;11(5): e0155100. doi:10.1371/journal.pone.0155100
20. Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, et al. Interleukin 6 Is a Stronger Predictor of Clinical Events Than High-Sensitivity C-Reactive Protein or D-Dimer during HIV Infection. J Infect Dis. 2016;214(3):408-416. doi:10.1093/infdis/jiw173
21. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV NCT00411983 NCT 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. AIDS Res Ther. 2018;15(1). doi:10.1186/s12981-018-0200-4
22. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Palella FJ, et al. Partial Normalization of Biomarkers of Inflammation and Immune Activation among Virally Suppressed Men with HIV Infection and High ART Adherence. Open Forum Infect Dis. 2020;7(4). doi:10.1093/ofid/ofaa099
23. De Salvador-Guillouët F, Sakarovitch C, Durant J, et al. Antiretroviral regimens and CD4/CD8 ratio normalization in HIV-infected patients during the initial year of treatment: A cohort study. PLoS One. 2015;10(10). doi:10.1371/journal.pone.0140519

24. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: An observational cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2(3):e98-e106. doi:10.1016/S2352-3018(15)00006-5
25. Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, et al. Determinants of a low CD4/CD8 ratio in HIV-1-infected individuals despite long-term viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1297-1303. doi:10.1093/cid/ciw076
26. Yang X, Su B, Zhang X, Liu Y, Wu H, Zhang T. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *J Leukoc Biol*. 2020;107(4):597-612. doi:10.1002/JLB.4MR1019-189R
27. Ambrosioni J, Farrera J, de Lazzari E, et al. Immunological and virological efficacy of different antiretroviral regimens initiated during acute/recent HIV infection. *AIDS*. 2020; 34(15):2269-2274. doi:10.1097/QAD.0000000000002685
28. Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(8):900-907. doi:10.1016/j.cmi.2017.11.016
29. Hileman CO, Kinley B, Scharen-Guivel V, et al. Differential Reduction in Monocyte Activation and Vascular Inflammation with Integrase Inhibitor-Based Initial Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis*. 2015;212(3):345-354. doi:10.1093/infdis/jiv004
30. Milanés-Guisado Y, Gutiérrez-Valencia A, Muñoz-Pichardo JM, et al. Is immune recovery different depending on the use of integrase strand transfer inhibitor-, non-nucleoside reverse transcriptase- or boosted protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-naive HIV-infected patients? *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(1):200-207. doi:10.1093/jac/dkz421
31. Lagi F, Baldin G, Colafigli M, et al. Viro-immunological efficacy and tolerability of dolutegravir-based regimens compared to regimens based on other integrase strand inhibitors, protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with acute HIV-1 infection: A multicenter retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(4):487-490. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.06.003
32. Mocroft A, Neesgaard B, Zangerle R, et al. Treatment outcomes of integrase

- inhibitors, boosted protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve persons starting treatment. *HIV Med.* 2020;21(9):599-606. doi:10.1111/hiv.12888
33. Alejos B, Suarez-Garcia I, Rava M, et al. Effectiveness and safety of first-line antiretroviral regimens in clinical practice: A multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(10):3004-3014. doi:10.1093/jac/dkaa246
 34. Serrano-Villar S, Martínez-Sanz J, Ron R, et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study. *Lancet HIV.* 2020;7(8):e565-e573. doi:10.1016/S2352-3018(20)30202-2
 35. Neesgaard B, Mocroft A, Zangerle R, et al. Virologic and immunologic outcomes of treatment with integrase inhibitors in a real-world setting: The RESPOND cohort consortium. *PLoS One.* 2020;15(12): e0243625. doi:10.1371/journal.pone.0243625
 36. Santoro MM, Di Carlo D, Armenia D, et al. Viro-immunological response of drug-naïve HIV-1-infected patients starting a first-line regimen with viraemia >500,000 copies/ml in clinical practice. *Antivir Ther.* 2017;23(3):249-257. doi:10.3851/imp3197
 37. Herrera S, Fernandez-Felix BM, Hunt PW, et al. Impact of first-line antiretroviral therapy regimens on the restoration of the CD4/CD8 ratio in the CNICS cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2021;75(6):1604-1610. doi:10.1093/JAC/DKAA024
 38. Masiá M, Padilla S, Barber X, et al. Comparative impact of suppressive antiretroviral regimens on the CD4/CD8 T-cell ratio: A cohort study. *Med (United States).* 2016;95(11). doi:10.1097/MD.00000000000003108
 39. Tincati C, Savoldi A, Cannizzo ES, et al. T-cell phenotype and function following a first cART regimen containing either a protease inhibitor or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in HIV-infected late presenters: Results from a retrospective, ex vivo study. *Antivir Ther.* 2016;21(2):133-142. doi:10.3851/IMP2990
 40. Martínez E, Arribas J.R, Polo R et al. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia Humana. GeSIDA. 2020.
 41. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in

- Early Asymptomatic HIV Infection. *NEJM*. 2015; 373(95): 795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
42. Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One*. 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0085798
 43. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Moran JS, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Ed Board*. 2014; 63(3).
 44. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and Clinical Significance of CD8⁺ T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis*. 2015;211(11):1726-1734. doi:10.1093/infdis/jiu669
 45. Trickey A, May MT, Schommers P, et al. CD4:CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):959-966. doi:10.1093/cid/cix466
 46. Tinago W, Coghlan E, Macken A, et al. Clinical, Immunological and Treatment-Related Factors Associated with Normalised CD4⁺/CD8⁺ T-Cell Ratio: Effect of Naïve and Memory T-Cell Subsets. Mosley RL, ed. *PLoS One*. 2014;9(5):e97011. doi:10.1371/journal.pone.0097011
 47. Nyambuya TM, Dlodla P V., Mxinwa V, Nkambule BB. The effect of successful antiretroviral therapy on immune activation and reconstitution in HIV infected adults: A systematic review and meta-analysis. *AIDS Rev*. 2020; 22(4):1-16. doi:10.24875/AIDSRev.20000039
 48. Jacobson K, Ogbuagu O. Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naïve human immunodeficiency virus-infected patients compared to non-nucleoside and protease inhibitor-based regimens in a real-world clinical setting: A retrospective cohort study. *Med (United States)*. 2018;97(43). doi:10.1097/MD.00000000000013016
 49. Veil R, Poizot-Martin I, Reynes J, et al. Virological and immunological impact of integrase inhibitor-based regimens initiated during primary HIV-1 infection.

2020; 34: 493-500. doi:10.1097/QAD.0000000000002447

50. De la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Pérez I, Moreno F, Santamaría S, del Arco A, Nuño E et al. Primera pauta de tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Durabilidad y factores asociados a su modificación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(7): 416-22. doi:10.1157/13125638
51. Korten V, Gökengin D, Eren G, et al. Trends and factors associated with modification or discontinuation of the initial antiretroviral regimen during the first year of treatment in the Turkish HIV-TR Cohort, 2011–2017. *AIDS Res Ther.* 2021;18(1):1-13. doi:10.1186/s12981-020-00328-6
52. Kowalska JD, Kubicka J, Siwak E, Pulik P, Firlag-Burkacka E, Horban A. Factors associated with the first antiretroviral therapy modification in older HIV-1 positive patients. *AIDS Res Ther.* 2016;13(1):2. doi:10.1186/s12981-015-0084-5
53. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2010;11(2):104-113. doi:10.1111/j.1468-1293.2009.00750.
54. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV NCT00411983 NCT 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *AIDS Res Ther.* 2018;15(1). doi:10.1186/s12981-018-0200-4

8. Anexos

Anexo 1. Definición de hábitos tóxicos, coinfección e infección activa de virus hepatotrópos y eventos no-SIDA

- **Tabaquismo** definido como hábito de consumo tabáquico esporádico o crónico por su médico tratante.
- **Habito etílico** definido como tal por el médico asistente en base a los criterios de la OMS de consumo > 30g/día con una frecuencia de entre 1 a más de 5 días a la semana o ingesta de más 171g/día en un solo día o antecedentes de asistencia médica por intoxicación etílica o síndrome de abstinencia.
- **Coinfección por VHC** definida por la positividad de anticuerpos frente VHC y/o RNA-VHC detectable.
- **Coinfección por VHB** definida por la positividad de Ag de superficie (HbSAG) o anticuerpos tipo IgM/IgG anti-core (antiVHBc) con DNA viral detectable.
- **Obesidad** definida como un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30. El IMC fue calculado como el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado.
- **Hipertensión arterial** definida por valores de tensión arterial sistólica mayor o igual 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica mayor o igual 90 mmHg y/o tratamiento habitual de fármacos antihipertensivos.
- **Diabetes Mellitus** definida como tal por el médico tratante en base a los criterios de la OMS de presencia de glucosa plasmática en ayunas superior > 126mg7dl y/o HbA1sc igual o superior a 6.5% y/o glucemia plasmática a las 2h del test de tolerancia oral a la glucosa superior a 200mg/dl o tratamiento habitual con fármacos antidiabéticos orales o insulinización.
- **Dislipemia** definida como tal por el médico tratante por la presencia de niveles de colesterol total y/o niveles de LDL que condicionen un aumento de riesgo de Enfermedad Cardiovascular según las guías vigentes y/o niveles de triglicéridos elevados o tratamiento habitual con fármacos antilipemiantes.
- **Enfermedad renal crónica** definida como una disminución del filtrado glomerular < 60ml/min durante > 3 meses y/o filtrado glomerular > 60ml/min asociado sedimento patológico o definida como tal por el médico asistente responsable o seguimiento por especialista de nefrología y/o necesidad de tratamiento sustitutivo renal. El filtrado glomerular se calculará según la fórmula CKD-EPI basada en los niveles de creatinina sérica, sexo, edad y la etnia o por la fórmula abreviada de Cockcroft-Gault o MDRD.
- **Cardiopatía isquémica o cardiopatía estructural** definida como tal por su médico asistente o por especialista en Cardiología o por la presencia de clínica compatible con

síndrome coronario agudo, angina crónica, necesidad de angioplastia o cirugía de revascularización o insuficiencia cardíaca asociada a alteraciones en la ecocardiografía y/o tratamiento médico habitual.

- **EPOC o enfermedad pulmonar por otra causa** definido como tal por el médico asistente o especialista en Neumología en base a la presencia de pruebas de función respiratoria alteradas y/o radiología con patrón enfisematoso o fibrosis intersticial y/o tratamiento médico habitual con broncodilatadores o necesidad de oxigenoterapia domiciliaria o ventilación mecánica no invasiva crónica.
- **Eventos óseos** incluyendo déficit de vitamina D, fracturas óseas, osteoporosis o osteomalacia.
 - **Déficit de vitamina D** definida como tal por el médico tratante y/o niveles de vitamina D 25(OH) inferiores a 30 ng/ml y/o tratamiento habitual sustitutivo de vitamina D.
 - **Fractura ósea** definida como tal por el médico tratante, antecedentes personales de tratamiento conservador o quirúrgico de una fractura ósea traumática o atraumática en contexto de osteoporosis, osteomalacia o osteonecrosis epífisis.
 - **Osteoporosis** definida como masa ósea reducida por el médico tratante o por presencia de fracturas tras traumatismo de baja energía con densitometría con un valor T-score < -2.5 DE en pacientes posmenopáusicas o Z-score < -2DE en paciente premenopáusicas y/o tratamiento habitual con fármacos como bifosfonatos, teripatida, denosumab...
 - **Osteomalacia** definida como mineralización inadecuada por el médico tratante por presencia de fracturas óseas tras traumatismos de baja energía con perfil del metabolismo fosfocálcico y/o gammagrafía compatible o tratamiento médico habitual.
- **Enfermedad de hígado graso no Alcohólico (EHGNA)** definida como tal por el médico tratante o especialista en hepatología en base a la presencia de esteatosis hepática que afecta a más del 5% del parénquima hepático ya sea por hallazgos compatibles ecográficos y/o elastografía con rigidez hepática >14kPa en pacientes con ausencia de consumo etílico.
- **Cirrosis hepática por VHC y/o VHB** definida como tal por el médico tratante o especialista de Hepatología en base a la presencia de enfermedad hepática crónica progresiva e irreversible con biopsia con presencia de fibrosis y nódulos de regeneración o ecografía con alteraciones estructurales compatibles junto elastografía con rigidez hepática > 14kPa y alteraciones analíticas compatibles, en pacientes con infección por VHB y/o VHC.

- **Cirrosis hepática por otras causas NO VHC y/o VHB** definida como tal por el médico tratante o especialista de Hepatología en base a la presencia de enfermedad hepática crónica progresiva e irreversible con biopsia con presencia de fibrosis y nódulos de regeneración o ecografía con alteraciones estructurales compatibles junto la elastografía con rigidez hepática > 14kPa y alteraciones analíticas compatibles, de etiología no vírica.
- **Trastornos neurocognitivos.** En este grupo se incluyeron los Trastornos Neurocognitivos **asociados a VIH** y enfermedad cerebrovascular.
 - **Trastornos Neurocognitivos asociados a VIH** definidos como tal por el médico asistente en base a la alteración de las funciones cognitivas superiores como la memoria, atención y/o funciones ejecutivas con impacto en la vida laboral y/o actividades básicas de la vida diaria del paciente según los criterios de Frascati de 2007, una vez descartada patología orgánica cerebral.
 - **Enfermedad cerebrovascular** definidos como tal por el médico asistente o especialista de Neurología en base a la presencia de focalidad neurológica y/o alteración del nivel de consciencia y/o alteración de funciones superiores con posterior recuperación o no y/o con necesidad de trombólisis urgente o angioplastia de troncos superiores.
- **Neoplasia No-SIDA** definida como tal por el médico asistente o médico especialista en Oncología Médica en base a la presencia de proceso neoplásico diagnosticado mediante pruebas radiológicas con estudio confirmatorio anatomopatológico o no o que recibieron tratamiento con quimioterapia o radioterapia o se realizó cirugía de resección, excluyendo las neoplasia definatorias de SIDA: carcinoma de cérvix invasivo, sarcoma de Kaposi, linfoma tipo Burkitt o inmunoblástico, linfoma cerebral primario y displasia intraepitelial cervical.

Anexo 2. Enfermedades definatorias de SIDA

Condiciones definatorias de SIDA de la clasificación CDC 1993 revisada⁴³

- Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes (sólo en menores de 6 años de edad).
- Candidiasis traqueo-bronquio-pulmonar
- Candidiasis esofágica
- Cáncer cervical invasivo
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Criptosporidiosis crónica intestinal con evolución > 1 mes
- Citomegalovirus con enfermedad diseminada (exceptuando afectación hepática, esplénica y ganglionar)
- Retinitis por citomegalovirus
- Encefalopatía por VIH
- Herpes simple: úlceras crónicas de más de 1 mes de duración o neumonitis o esofagitis (en mayores de 1 mes de vida)
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Isosporiasis crónica intestinal con evolución > 1 mes
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkkit o equivalente
- Linfoma inmunoblástico o equivalente
- Linfoma cerebral primario
- *Mycobacterium avium* complex o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis*
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia recurrente por *Salmonella spp.*
- Toxoplasmosis cerebral (sólo en paciente > 1 año de edad)
- Síndrome de *wasting* por VIH

Anexo 3. Evolución inmunoviroológica: análisis descriptivo

Tabla 6. Evolución cociente CD4/CD8 según FAR

	CD4/CD8	INI	IP/p	ITINN
Basal	M (RIC)	0.36 (0.21, 0.52)	0.28 (0.1, 0.47)	0.34 (0.18, 0.5)
	0 – 0.3	33 (37.08%)	36 (51.43%)	40 (44.44%)
	0.3, 0.99	50 (56.18%)	33 (47.14%)	46 (51.11%)
	>0.99	6 (6.74%)	1 (1.43%)	4 (4.44%)
24 semanas	M (RIC)	0.6 (0.42, 0.92)	0.41 (0.2, 0.66)	0.56 (0.35, 0.79)
	0 – 0.3	14 (18.42%)	23 (37.1%)	15 (18.75%)
	0.3, 0.99	49 (64.47%)	31 (50%)	52 (65%)
	>0.99	13 (17.11%)	8 (12.9%)	13 (16.25%)
48 semanas	M (RIC)	0.69 (0.47, 1.01)	0.52 (0.34, 0.87)	0.54 (0.39, 0.88)
	0 – 0.3	14 (16.09%)	16 (23.19%)	14 (15.91%)
	0.3, 0.99	51 (58.62%)	40 (57.97%)	57 (64.77%)
	>0.99	22 (25.29%)	13 (18.84%)	17 (19.32%)
96 semanas	M (RIC)	0.79 (0.51, 1.08)	0.57 (0.31, 0.83)	0.67 (0.51, 1.04)
	0 – 0.3	7 (10.45%)	12 (21.82%)	8 (10.67%)
	0.3, 0.99	38 (56.72%)	35 (63.64%)	46 (61.33%)
	>0.99	22 (32.84%)	8 (14.55%)	21 (28%)
144 semanas	M (RIC)	0.88 (0.5, 1.14)	0.6 (0.39, 0.89)	0.79 (0.58, 1.07)
	0 – 0.3	2 (4.26%)	9 (16.36%)	3 (3.85%)
	0.3, 0.99	29 (61.7%)	34 (61.82%)	49 (62.82%)
	>0.99	16 (34.04%)	12 (21.82%)	26 (33.33%)

M = mediana, RIC = rango intercuartílico, porcentaje pacientes por rango.

Tabla 7. Evolución del recuento de CD4 según FAR.

	CD4	INI	IP/p	ITINN
Basal	M (RIC)	394 (199, 528)	296.5 (89.5, 418.5)	317 (192.75, 477.5)
	0 – 200	23 (25.84%)	27 (38.57%)	27 (30%)
	200, 499	38 (42.7%)	31 (44.29%)	42 (46.67%)
	>500	28 (31.46%)	12 (17.14%)	21 (23.33%)
24 semanas	M (RIC)	547.5 (356.75, 788.25)	449 (260.5, 591)	526.5 (318, 739.75)
	0 – 200	10 (12.82%)	11 (17.46%)	12 (14.63%)
	200, 499	23 (29.49%)	26 (41.27%)	26 (31.71%)
	>500	45 (57.69%)	26 (41.27%)	44 (53.66%)
48 semanas	M (RIC)	639 (394.5, 852.5)	504.5 (327.75, 735)	561 (324, 827)
	0 – 200	6 (6.82%)	7 (10%)	8 (8.99%)
	200, 499	25 (28.41%)	27 (38.57%)	31 (34.83%)
	>500	57 (64.77%)	36 (51.43%)	50 (56.18%)
96 semanas	M (RIC)	649 (393, 926)	556 (393, 759.5)	541.5 (382.5, 807)
	0 – 200	3 (4.35%)	3 (5.08%)	6 (7.69%)
	200, 499	16 (23.19%)	21 (35.59%)	28 (35.9%)
	>500	50 (72.46%)	35 (59.32%)	44 (56.41%)
144 semanas	M (RIC)	757 (513, 1084)	553 (385, 665)	592 (380, 807)
	0 – 200	2 (4.08%)	5 (9.09%)	4 (4.94%)
	200, 499	9 (18.37%)	18 (32.73%)	26 (32.1%)
	>500	38 (77.55%)	32 (58.18%)	51 (62.96%)

M = mediana, RIC = rango intercuartílico, porcentaje pacientes por rango.

Tabla 8. Evolución CV VIH según FAR.

	CV VIH	INI	IP/p	ITINN
Basal	M (RIC)	72494 (29583, 238286)	83548.5 (36636.25, 280471.75)	60650 (20449.25, 228147.25)
	(0, 19]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	(19,1000]	3 (3.37%)	1 (1.43%)	3 (3.41%)
	(>1000]	86 (96.63%)	69 (98.57%)	85 (96.59%)
24 semanas	M (RIC)	19 (19, 25)	42 (19, 164)	19 (19, 68)
	(0, 19]	54 (70.13%)	21 (33.33%)	45 (54.88%)
	(19,1000]	20 (25.97%)	36 (57.14%)	33 (40.24%)
	(>1000]	3 (3.9%)	6 (9.52%)	4 (4.88%)
48 semanas	M (RIC)	19 (19, 19)	20.5 (19, 65)	19 (19, 19)
	(0, 19]	75 (84.27%)	33 (48.53%)	69 (77.53%)
	(19,1000]	13 (14.61%)	33 (48.53%)	18 (20.22%)
	(>1000]	1 (1.12%)	2 (2.94%)	2 (2.25%)
96 semanas	M (RIC)	19 (19, 19)	19 (19, 26)	19 (19, 19)
	(0, 19]	55 (79.71%)	40 (66.67%)	60 (77.92%)
	(19,1000]	13 (18.84%)	16 (26.67%)	16 (20.78%)
	(>1000]	1 (1.45%)	4 (6.67%)	1 (1.3%)
144 semanas	M (RIC)	19 (19, 19)	19 (19, 38.5)	19 (19, 19)
	(0, 19]	40 (80%)	40 (71.43%)	66 (81.48%)
	(19,1000]	9 (18%)	13 (23.21%)	12 (14.81%)
	(>1000]	1 (2%)	3 (5.36%)	3 (3.7%)

M = mediana, RIC = rango intercuartílico, porcentaje pacientes por rango.

Anexo 4. Incidencia y OR de eventos clínicos: SIDA, infecciones-ENOS y ENOS.

Tabla 9. SIDA según semanas de evolución.

SIDA	0s	24s	48s	96s	144s
Histoplasmosis	1	0	0	0	0
Isosporiasis	1	0	0	0	0
Sarcoma Kaposi	6	1	1	1	1
Linfoma Burkitt o equivalente	1	1	1	1	0
L. Inmunoblastico	1	0	0	0	0
MAC	0	1	0	0	0
TBC	8	0	0	1	0
P. jirovecii	9	0	0	0	0
Candidiasis traqueo-pulmonar	1	1	1	1	1
NAC recurrente	0	1	0	0	0
LMP	1	0	0	0	0
Septicemia <i>Salmonella</i> spp.	0	0	0	0	0
Toxoplasmosis SNC	5	0	0	0	0
Candidiasis esofágica	4	1	1	1	1
Ca cervical invasivo	1	1	1	1	1
CMV diseminada	7	0	0	0	0
Total	46	7	5	6	4

Tabla 10. OR SIDA ajustada según cociente CD4/CD8, sexo, edad al diagnóstico, tiempo de inicio, CD4 nadir y semanas de evolución.

	E.S	Wald	p-valor	OR	LI IC95%	LS IC95%
Step 1°						
sexo(1)	.412	.621	.431	1.383	.617	3.098
Edad_DxVIH	.014	.102	.750	1.005	.977	1.033
Timepo_inicio	.001	.863	.353	1.001	.999	1.004
CD4_NADIR	.001	25.556	<.001	1.007	1.005	1.010
RatioCat(1)	.402	1.764	.184	1.705	.776	3.745
Control		36.111	<.001			
Control(1)	.480	17.420	<.001	7.421	2.895	19.019
Control(2)	.564	18.594	<.001	11.384	3.769	34.389
Control(3)	.503	12.362	<.001	5.872	2.189	15.752
Control(4)	.607	11.103	<.001	7.548	2.299	24.786
Constant	.657	.268	.605	.712		
Step 2°						
sexo(1)	.411	.594	.441	1.372	.614	3.069
Timepo_inicio	.001	.768	.381	1.001	.999	1.003
CD4_NADIR	.001	25.438	<.001	1.007	1.004	1.010

RatioCat(1)	.396	1.672	.196	1.668	.768	3.624
Control		36.621	<.001			
Control(1)	.480	17.539	<.001	7.462	2.913	19.115
Control(2)	.563	18.751	<.001	11.473	3.802	34.617
Control(3)	.502	12.606	<.001	5.943	2.222	15.896
Control(4)	.606	11.280	<.001	7.647	2.333	25.068
Constant	.288	.278	.598	.859		
Step 3°						
Timepo_inicio	.001	.651	.420	1.001	.999	1.003
CD4_NADIR	.001	24.981	<.001	1.007	1.004	1.010
RatioCat(1)	.394	1.813	.178	1.700	.785	3.681
Control		36.470	<.001			
Control(1)	.479	17.404	<.001	7.370	2.884	18.839
Control(2)	.562	18.587	<.001	11.301	3.753	34.032
Control(3)	.501	12.399	<.001	5.831	2.185	15.558
Control(4)	.604	11.354	<.001	7.645	2.342	24.959
Constant	.274	.093	.760	.920		
Step 4°						
CD4_NADIR	.001	25.126	<.001	1.007	1.004	1.010
RatioCat(1)	.394	1.710	.191	1.673	.773	3.621
Control		36.829	<.001			
Control(1)	.478	17.397	<.001	7.346	2.878	18.750
Control(2)	.562	18.703	<.001	11.371	3.778	34.221
Control(3)	.500	12.586	<.001	5.891	2.212	15.694
Control(4)	.603	11.593	<.001	7.781	2.388	25.348
Constant	.268	.014	.905	.969		
Step 5°						
CD4_NADIR	.001	43.696	<.001	1.008	1.006	1.011
Control		54.184	<.001			
Control(1)	.468	20.708	<.001	8.409	3.361	21.041
Control(2)	.549	22.459	<.001	13.477	4.596	39.513
Control(3)	.470	18.241	<.001	7.447	2.964	18.714
Control(4)	.552	18.595	<.001	10.820	3.666	31.937
Constant	.269	.039	.844	.949		

Tabla 11. Infecciones - ENOS según las semanas de evolución.

Infecciones - ENOS	0s	24s	48s	96s	144s
NAC	7	1	1	0	4
HHV genital	3	0	0	0	0
HVZ	8	0	0	0	0
<i>H. pylori</i>	1	0	0	0	0
Sífilis	19	0	0	0	1
Diarrea	5	0	0	1	0
Apendicitis	2	0	0	0	0
Uretritis gonocócica	2	0	0	0	0
Bacteriemia BGN	1	0	1	0	0
Helmintiasis intestinal	3	0	0	0	0
Inf. Osteoarticular	2	0	0	0	0
VPH	4	2	2	2	1
Borreliosis	1	0	0	0	0
Paludismo	1	0	0	1	0
Muguet oral	11	1	0	0	0
Bacteriemia GP	3	0	0	1	0
ITU	4	2	0	1	0
Leishmaniasis visceral	0	1	0	0	1
Inf via biliar	2	0	0	0	0
Aspergilosis	1	0	0	0	0
Total	84	10	4	8	7

Tabla 12. OR Infección - ENOS ajustada según cociente CD4/CD8, sexo, edad al diagnóstico, tiempo de inicio, CD4 nadir y semanas de evolución.

	E.S.	Wald	p-valor	OR	LI IC95%	LS IC95%
Step 1°						
sexo(1)	.341	.447	.504	1.256	.644	2.450
Edad_DxVIH	.011	.069	.793	1.003	.981	1.026
Timepo_inicio	.001	.295	.587	.999	.998	1.001
CD4_NADIR	.001	6.667	.010	1.002	1.000	1.004
RatioCat(1)	.316	.074	.785	1.090	.586	2.027
Control		82.730	<.001			
Control(1)	.398	33.141	<.001	9.905	4.537	21.622
Control(2)	.535	33.499	<.001	22.070	7.740	62.930
Control(3)	.430	28.599	<.001	9.980	4.295	23.190
Control(4)	.502	26.130	<.001	12.984	4.858	34.699
Constant	.525	.254	.615	1.303		
Step 2°						
sexo(1)	.341	.437	.508	1.253	.642	2.443

Timepo_inicio	.001	.391	.532	.999	.998	1.001
CD4_NADIR	.001	6.648	.010	1.002	1.000	1.004
RatioCat(1)	.312	.055	.815	1.076	.583	1.985
Control		83.400	<.001			
Control(1)	.398	33.254	<.001	9.936	4.553	21.683
Control(2)	.534	33.604	<.001	22.152	7.772	63.141
Control(3)	.430	28.832	<.001	10.041	4.326	23.304
Control(4)	.501	26.383	<.001	13.091	4.906	34.928
Constant	.242	2.540	.111	1.472		
Step 3°						
sexo(1)	.340	.458	.499	1.259	.646	2.451
Timepo_inicio	.001	.395	.530	.999	.998	1.001
CD4_NADIR	.001	11.100	<.001	1.002	1.001	1.003
Control		98.307	<.001			
Control(1)	.391	34.969	<.001	10.111	4.696	21.767
Control(2)	.527	35.079	<.001	22.632	8.061	63.535
Control(3)	.414	31.694	<.001	10.312	4.577	23.234
Control(4)	.479	29.578	<.001	13.546	5.296	34.651
Constant	.242	2.642	.104	1.481		
Step 4°						
sexo(1)	.338	.564	.453	1.289	.665	2.498
CD4_NADIR	.001	11.050	<.001	1.002	1.001	1.003
Control		98.268	<.001			
Control(1)	.391	34.977	<.001	10.108	4.696	21.759
Control(2)	.526	35.016	<.001	22.537	8.032	63.242
Control(3)	.414	31.653	<.001	10.279	4.565	23.146
Control(4)	.479	29.467	<.001	13.446	5.262	34.364
Constant	.234	2.329	.127	1.430		
Step 5^a						
CD4_NADIR	.001	10.793	.001	1.002	1.001	1.003
Control		98.233	<.001			
Control(1)	.391	34.938	<.001	10.086	4.687	21.705
Control(2)	.526	34.962	<.001	22.466	8.008	63.027
Control(3)	.414	31.543	<.001	10.226	4.543	23.017
Control(4)	.479	29.563	<.001	13.499	5.283	34.495
Constant	.225	3.303	.069	1.504		

Tabla 13. ENOS según semanas de evolución.

ENOS	0s	24s	48s	96s	144s
HTA	15	17	25	27	39
Dislipemia	7	10	13	10	11
Obesidad	4	4	4	4	3
DM	7	7	9	11	14
Cardiopatía isquémica	1	1	2	2	1
cardiopatía estructural	0	0	0	0	1
ACV	0	0	0	0	1
EVP	1	1	1	1	1
ERC	0	1	2	2	0
Neoplasia no- sida	3	4	4	3	3
CH otra causa	0	0	0	0	1
CH VHB/VHC	1	1	1	1	2
HD	2	1	1	1	1
EII	3	0	0	0	0
Otras GI	4	4	4	2	2
TNAV	0	0	1	0	0
EPOC	1	1	1	0	0
SAHOS	0	2	1	1	1
Eosinofilia pulmonar	0	1	0	0	0
Linfoma NO-SIDA	0	1	1	0	0
Citopenias u otros	6	1	0	1	1
Otros: hemofilia, PTI, AHAI	7	7	6	5	4
OP o def VD	8	8	11	8	3
TDM-ansiedad	6	5	5	5	6
T Psicótico	1	1	1	1	2
Comp. Obs con aborto	0	0	0	1	0
Comp. Obs sin aborto	1	1	0	0	0
Aborto electivo	1	1	0	0	0
Distocia social	1	1	1	2	2
Accidente	0	0	1	0	1
Otros	6	6	6	7	5
Total	86	85	100	97	107

Tabla 14. OR ENOS ajustada según cociente CD4/CD8, sexo, edad al diagnóstico, tiempo de inicio, CD4 nadir y semanas de evolución.

	E.S	Wald	p-valor	OR	LI IC95%	LS IC95%
Step 1°						
sexo(1)	.184	.420	.517	.888	.620	1.272
Edad_DxVIH	.006	38.958	<.001	.961	.949	.973
Timepo_inicio	.001	6.750	.009	1.003	1.001	1.005
o						
CD4_NADIR	.000	.237	.626	1.000	.999	1.001
RatioCat(1)	.193	5.804	.016	1.590	1.090	2.320
Control		14.329	.006			
Control(1)	.224	.446	.504	.861	.555	1.336
Control(2)	.219	1.657	.198	.754	.491	1.159
Control(3)	.229	5.999	.014	.571	.365	.894
Control(4)	.235	11.023	<.001	.459	.289	.727
Constant	.330	47.958	<.001	9.838		
Step 2°						
sexo(1)	.183	.401	.527	.890	.622	1.275
Edad_DxVIH	.006	38.751	<.001	.961	.949	.973
Timepo_inicio	.001	6.666	.010	1.003	1.001	1.005
o						
RatioCat(1)	.172	6.022	.014	1.525	1.089	2.136
Control		14.104	.007			
Control(1)	.223	.386	.534	.871	.563	1.347
Control(2)	.218	1.543	.214	.763	.498	1.169
Control(3)	.227	5.792	.016	.579	.371	.904
Control(4)	.232	10.793	.001	.467	.296	.735
Constant	.324	48.468	<.001	9.539		
Step 3°						
Edad_DxVIH	.006	38.666	<.001	.961	.949	.973
Timepo_inicio	.001	7.187	.007	1.003	1.001	1.005
o						
RatioCat(1)	.172	5.997	.014	1.524	1.088	2.135
Control		14.155	.007			
Control(1)	.223	.387	.534	.871	.563	1.347
Control(2)	.218	1.539	.215	.763	.498	1.169
Control(3)	.227	5.751	.016	.581	.372	.905
Control(4)	.232	10.865	<.001	.466	.296	.734
Constant	.322	48.137	<.001	9.309		

Tabla 15. ENOS y SIDA según cociente CD4/CD8 y semanas de evolución.

		SIDA	Infección- ENOS	ENOS
Basal	< 0.3 (n= 109)	42 (38.53%)	53 (48.62%)	47 (43.12%)
	0.3 – 0.99 (n=129)	4 (3.11%)	30 (23.26%)	37 (28.68%)
	>0.99 (n=11)	0 (0%)	1 (9.09%)	2 (18.18%)
24 semanas	< 0.3 (n=52)	5 (9.61)	3 (5.77%)	28 (53.85%)
	0.3 – 0.99 (n= 132)	2 (1.52%)	6 (4.55%)	37 (28.03%)
	>0.99 (n= 34)	0 (0%)	1 (2.94%)	20 (58.82%)
48 semanas	< 0.3 (N= 44)	2 (4.55%)	0 (0%)	32 (72.73%)
	0.3 – 0.99 (N= 148)	3 (2.03%)	4 (2.7%)	49 (33.11%)
	>0.99 (n=52)	0 (0%)	0 (0%)	19 (36.54%)
96 semanas	< 0.3 (n= 27)	1 (3.7%)	3 (11.11%)	31 (114.81%)
	0.3 – 0.99 (N= 119)	5 (4.2%)	3 (2.52%)	32 (26.89%)
	>0.99 (n= 51)	0 (0%)	2 (3.92%)	34 (66.67%)
144 semanas	< 0.3 (n=14)	0 (0%)	1 (7.14%)	12 (85.71%)
	0.3 – 0.99 (n=112)	4 (3.56%)	5 (4.46%)	63 (56.25%)
	>0.99 (n=54)	0 (0%)	1 (1.85%)	32 (59.26%)

