

## ASPECTOS PRELIMINARES

TÍTULO DEL TRABAJO: Impacto del TAR inicial en el cociente CD4/CD8 en el primer año de tratamiento

AUTOR: Ander Goitia Leizaola

TUTOR ACADÉMICO: Marta Montero Alonso

### RESUMEN:

La inversión del cociente CD4/CD8 se ha vinculado con un exceso de morbimortalidad en los pacientes infectados por VIH, pudiendo persistir invertido durante largos periodos pese a la recuperación de linfocitos T CD4+. Recientemente ha ganado interés el impacto de los fármacos antirretrovirales sobre este cociente. Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, infectados por VIH-1 naïve que iniciaron TAR entre enero de 2007 y febrero de 2017, y se analizaron sus características demográficas, epidemiológicas e inmunoviológicas a lo largo del primer año de tratamiento entre grupos categorizados según la familia del “tercer fármaco” del TARGA y su relación con el cociente CD4/CD8, así como la aparición de eventos clínicos y los cambios de TAR. Se incluyeron 142 pacientes en el análisis, de los cuales 63 recibieron ITINN, 49 IP potenciados y 30 II. Al inicio de tratamiento, la mediana del cociente CD4/CD8 fue de 0.22 (RIC=0.08 – 0.40), mientras que fue de 0.48 (RIC=0.22 – 0.85) en la semana 48 de tratamiento, sin diferencias entre grupos. Nuestro estudio no pudo demostrar diferencias en la recuperación del cociente CD4/CD8 a las 48 semanas de tratamiento entre los grupos de fármacos, posiblemente por las limitaciones de diseño y tamaño muestral. Se necesita de más evidencia para aclarar la relación entre la recuperación del cociente CD4/CD8 y los fármacos antirretrovirales.

### ABSTRACT:

The inversion of the CD4/CD8 ratio has been linked with an excess of morbimortality in HIV-infected patients, often remaining during long periods of time despite of CD4+ T-lymphocytes recovery. Recently, the impact of antiretroviral drugs on this ratio has gained interest. We conducted an observational, retrospective study on patients treated

in the Infectious Disease Unit in Hospital Universitari I Politècnic La Fe, which were infected with HIV-1, treatment-naïve, and which started ART between January 2007 and February 2017. Their demographic, epidemiologic and immunovirologic features during first year of treatment were analyzed, according to the family of the “third drug” of HAART and its association with CD4/CD8 ratio, and so were the incidence of clinical events and treatment modifications. 142 patients were included in the analysis, of which 63 received NNRTIs, 49 boosted-PIs and 30 INSTIs. Before treatment start, median CD4/CD8 ratio in our population was 0.22 (IQR=0.08 – 0.40), while it was 0.48 (IQR=0.22 – 0.85) at week 48 of treatment, without statistically significant differences between groups. Our study failed to demonstrate differences in CD4/CD8 recovery at 48 weeks of treatment between drug groups, possibly because of limitations of design and sample size. More evidence is needed to clarify the association between ARV drugs and CD4/CD8 ratio recovery.



## ÍNDICE

|                         |    |
|-------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN.....       | 4  |
| OBJETIVOS.....          | 6  |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 7  |
| RESULTADOS.....         | 10 |
| DISCUSIÓN.....          | 17 |
| BIBLIOGRAFÍA.....       | 21 |



## INTRODUCCIÓN

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), se ha producido una drástica reducción de la morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>1-3</sup> A medida que se ha generalizado su implementación, se ha observado una disminución en la incidencia de enfermedades definitorias del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), responsable de dicho cambio clínico, y permitiendo progresivamente a estos sujetos alcanzar una esperanza de vida similar a la de la población no infectada.<sup>4,5</sup> Sin embargo, se ha hecho evidente que pese a esta clara mejoría en el pronóstico de la infección, los pacientes infectados continúan sufriendo una mayor carga de morbilidad y mortalidad que el resto de la población, fundamentalmente debida a eventos no definitorios de SIDA (ENOS), condiciones que frecuentemente se relacionan con el envejecimiento.<sup>6-17</sup>

El inicio del enfoque clínico de la infección por VIH se vio marcado por la evidencia de que el virus produce una depleción de linfocitos T CD4+, responsable en su mayor parte de los fenómenos infecciosos y neoplásicos vinculados al SIDA.<sup>18,19</sup> Por ello, las estrategias de tratamiento y seguimiento de los pacientes se han orientado fundamentalmente a conseguir la recuperación de este compartimento celular – buscando cifras de linfocitos T CD4+ superiores a las 500 células/microlitro (cel/ $\mu$ L) – y la disminución de la carga viral (CV) en sangre periférica por debajo de los límites de detección de las pruebas de amplificación disponibles. Sin embargo, se ha hecho patente que muchos de los ENOS ocurren en pacientes con niveles de linfocitos T CD4+ superiores al dintel de 500 cel/ $\mu$ L y con CV indetectables, justificando las diferencias en el pronóstico de los pacientes infectados frente a la población no infectada.<sup>20-22</sup> Por ello, es necesario encontrar nuevos biomarcadores que permitan estimar el impacto de las estrategias terapéuticas en la infección y funcionen como marcadores pronósticos, especialmente en aquellos pacientes que consiguen alcanzar la recuperación del compartimento CD4.

Además de la grave inmunodepresión celular producida por la depleción de linfocitos T CD4+ en las fases avanzadas de la enfermedad, se ha hallado evidencia de que en la infección por VIH ocurre un estado de inflamación persistente que perdura aún después de la recuperación inmunológica.<sup>13,23-33</sup> En relación con este fenómeno, se ha hecho

evidente desde el inicio del estudio de la infección por VIH que, en paralelo con la depleción del compartimiento de linfocitos T CD4+, se produce una expansión de los linfocitos T CD8+, lo cual redundaría en la inversión del cociente CD4/CD8.<sup>9,34-36</sup> Este cociente es un marcador claro del estado de pérdida de la regulación inmune en sujetos infectados por el VIH, y su inversión frecuentemente persiste por largos períodos de tiempo tras la recuperación de linfocitos T CD4+ en pacientes adherentes al TARGA.<sup>35,36-40</sup> Por ende, el cociente CD4/CD8 ha ido ganando progresivamente interés en la investigación, y ello se ha reflejado en el creciente número de trabajos que analizan su impacto y relación con diferentes eventos clínicos. Se ha establecido que cocientes CD4/CD8 <1 predicen mayor mortalidad y se relacionan con fenómenos de inmunosenescencia en adultos mayores no infectados por VIH,<sup>41-43</sup> y se asocian con la aparición de enfermedad arterial coronaria;<sup>44</sup> por otra parte, en pacientes infectados por VIH, cocientes inferiores a 1 también se han vinculado a mayor mortalidad e incidencia de ENOS,<sup>20,38,45-47</sup> y a la progresión del índice íntima-media carotídeo,<sup>48</sup> también se ha vinculado la reducción del cociente a afectación neurocognitiva.<sup>49</sup> Asimismo se ha establecido que el cociente CD4/CD8 se relaciona de manera independiente con la progresión a SIDA.<sup>50,51</sup>

Pese a la creciente evidencia de que el cociente CD4/CD8 tiene gran relevancia clínica, aún existen grandes dudas sobre los factores que se relacionan con su recuperación y sobre los posibles enfoques terapéuticos que pudiesen acelerarla. Recientemente ha ganado interés el esclarecimiento de si distintos fármacos antirretrovirales (FAR) pudiesen tener un impacto sobre la normalización del cociente CD4/CD8.<sup>37,38,52,53</sup>

Progresivamente va creciendo la evidencia que demuestra los efectos diferenciales de distintos FAR sobre diversos ámbitos que trascienden la replicación viral.<sup>25,54-60</sup> Por ello, esclarecer su posible impacto sobre la recuperación del cociente CD4/CD8 se convierte en una incógnita de gran relevancia.

## OBJETIVOS

### Objetivo principal:

Estudiar la relación entre la elección del “tercer fármaco antirretroviral” (aquel que se añade a los dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos [ITIAN]) y la evolución del cociente CD4/CD8 en pacientes infectados por VIH naïve a lo largo del primer año de seguimiento.

### Objetivos secundarios:

- Describir la evolución inmunoviológica de los pacientes incluidos en el estudio a las 24 y 48 semanas de haber iniciado TAR.
- Evaluar la aparición de eventos clínicos, tanto definitorios como no definitorios de SIDA, en los pacientes de nuestra cohorte, y su situación inmunoviológica al momento de la presentación del evento.
- Determinar la incidencia de cambio de TAR en los sujetos estudiados, detallando información acerca del tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el cambio, si éste involucra un cambio de familia de “tercer fármaco” y los motivos que justifican el cambio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño y ámbito del estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo observacional realizado mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, España, en el periodo comprendido entre enero del 2007 y febrero de 2017.

### Selección de pacientes:

Se seleccionaron todos los pacientes infectados por VIH-1 naïve para tratamiento que iniciaron tratamiento antirretroviral (TAR) desde enero del 2007 hasta febrero del 2017, siguiendo el esquema de TARGA recomendado por GESIDA en cada momento: 2 ITIAN y un tercer fármaco que podía pertenecer a cualquiera de las siguientes tres familias: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa (IP) potenciados e inhibidores de la integrasa (II). Los pacientes que iniciaron pautas de tratamiento distintas a estas fueron excluidos del estudio. Asimismo, se excluyeron a los pacientes de los cuales no disponíamos de cociente CD4/CD8 previo al inicio del TARGA, y a aquellos sin nuevos datos inmunoviroológicos durante el primer año de seguimiento.

### Variables del estudio:

Se recabó información acerca del sexo de los pacientes, su país de procedencia, raza, nivel de estudios completados, categoría de riesgo para la infección por VIH, edad al diagnóstico de la infección por VIH. Además se recopiló información sobre su situación inmunoviológica basal (previo al inicio del TARGA), con niveles y porcentaje de linfocitos T CD4+, cociente CD4/CD8 y CV, así como controles de estos parámetros a las 24 y 48 semanas de tratamiento. Se permitió que entre el momento de extracción de la muestra para el análisis inmunoviroológico y los puntos de corte del estudio (semanas 24 y 48 tras el inicio del TAR) existiera una diferencia máxima de 3 meses. Además de los vales netos del cociente CD4/CD8, se realizó una categorización de la variable en función de si el cociente era  $<0.3$ , se encontraba comprendido entre 0.3-0.99 o era  $\geq 1$ . Estos puntos de corte fueron seleccionados en función de evidencia previa que sugiere que la mortalidad de los pacientes con cociente  $<0.3$  es superior a aquellos con cociente  $>0.45$ ,<sup>61</sup> y que el cociente superior a 1 representa la normalidad y se ha vinculado con

reducción de la mortalidad, tanto en pacientes no infectados como infectados por VIH.<sup>20,38,41-43,45-47</sup> Una vez categorizado el cociente CD4/CD8, se determinó si hubo mejoría cualitativa (es decir, paso de una categoría a una con mejor cociente) a las 24 y 48 semanas de tratamiento respecto al cociente categorizado basal.

Se recopilaron también datos epidemiológicos tales como la presencia de tabaquismo (definido como consumo frecuente de tabaco durante el seguimiento o al menos durante el año previo al inicio del TARGA), consumo de alcohol (siguiendo un criterio similar al del hábito tabáquico), la presencia de hipertensión (definida como valores de presión arterial >140/90 mmHg o uso habitual de fármacos antihipertensivos), diabetes mellitus (definida como tal por el especialista encargado de la atención del paciente, o como uso de medicación antidiabética), dislipemia (definida como tal por el médico tratante o por uso de fármacos hipolipemiantes), infección por virus de hepatitis B (VHB) (definida como la presencia de HBsAg previo al inicio del TARGA) y por el virus de la hepatitis C (VHC) (definida como la presencia de anti-VHC previo al inicio del TARGA; en caso de haber alcanzado respuesta viral sostenida tras haber recibido tratamiento, si lo hubiesen recibido, se consideraban dentro del grupo sin infección por VHC). Se recopiló información sobre la aparición de la primera enfermedad definitoria de SIDA (en caso de haberla), así como de la situación inmunoviológica del paciente al momento de su diagnóstico; del mismo modo, se describieron eventos clínicos relevantes no definitorios de SIDA (neoplásicos, vasculares, renales, óseos, etc.) con su respectiva situación inmunológica al momento de su aparición. Se recabó también la ocurrencia de fallecimiento a lo largo del seguimiento, si lo hubo, y de su causa, si era conocida.

Se describió el primer cambio de TAR durante el seguimiento del paciente, especificando si suponía un cambio en la familia del tercer fármaco, y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el cambio. En caso de cambio del tercer fármaco, el paciente fue censurado en el seguimiento, con excepción de aquellos pacientes en que el cambio fue muy precoz (previo a los 3 meses del inicio del TARGA), en cuyo caso el nuevo esquema pasaba a considerarse el régimen de tratamiento inicial.

### Análisis estadístico:

El análisis estadístico descriptivo y comparativo de las variables, así como la gestión de datos, son responsabilidad del investigador y los tutores del presente estudio.

Para la gestión de datos, se creó una base informatizada utilizando el software Microsoft Office Excel 2007. El análisis estadístico descriptivo y comparativo fue realizado mediante el software SPSS versión 22.

En los análisis descriptivos, las variables cualitativas fueron descritas en términos de frecuencia y porcentajes, las cuantitativas con distribución normal en función de media y desviación estándar (DE) y las cuantitativas con distribución no normal en términos de mediana y rango intercuartílico (RIC). Para comparar la normalidad en la distribución de las variables numéricas, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Para la comparación de variables cuantitativas con distribución normal se usó la prueba t de Student para muestras apareadas o independientes según la naturaleza de la medida, mientras que para las variables que no tenían distribución normal se utilizaron la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes y la prueba de McNemar para muestras apareadas. La asociación entre variables cualitativas se evaluó usando la prueba de X cuadrado de Mantel-Haenszel cuando la muestra era de suficiente tamaño o mediante la prueba exacta de Fisher en caso contrario. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas si la  $p$  resultó menor a 0.05, como es habitual.

## RESULTADOS

De los pacientes incluidos nuestra cohorte, 196 cumplían los criterios de inclusión. Tras aplicar los criterios de exclusión, un total de 142 pacientes eran elegibles para el estudio. De esta población, el 75.4% (n=107) correspondía a varones, el 54.9% (n=78) de los sujetos eran españoles y el 79.3% (n=73) de los pacientes eran de raza caucásica. Los niveles de estudios completados más frecuentes fueron primarios (n=55, 38.7%), medios (n=29, 20.4%) y superiores (n=25, 17.6%). La edad media al diagnóstico era de 37.82 ( $\pm 11.69$ ) años, con las edades comprendidas en un rango entre los 14 y los 75 años. La mitad de los pacientes (n=71, 50%) había adquirido la infección por contacto sexual heterosexual, el 33.8% (n=48) eran hombres que mantienen sexo con hombres (HSH) y el 6.3% (n=9) de los sujetos se habían infectado por ser usuarios de drogas venoparenterales. Previo al inicio de tratamiento, el 46.5% (n=66) era fumadores, un 12% (n=16) presentaban hábito enólico, el 9.9% (n=14) eran hipertensos, el 4.9% (n=7) diabéticos y el 7% (n=10) dislipémicos. Un 15.5% (n=22) presentaban coinfección con VHC y el 4.2% (n=6) con VHB.

De la muestra seleccionada, 63 pacientes (44.4%) iniciaron TARGA con un ITINN como tercer fármaco, mientras que 49 (34.5%) lo hicieron con un IP potenciado y 30 (21.1%) con un II. Entre los ITINN, el 87.3% (n= 55) correspondía a efavirenz (EFV), el 11.11% (n=7) a rilpivirina (RPV) y el 1.5% (n=1) a nevirapina (NVP). Respecto a los IP, el 55.1% (n=27) recibieron darunavir/ritonavir (DRVr), 26.5% (n=13) lopinavir/ritonavir (LPVr) y 18.3% (n=9) atazanavir/ritonavir (ATVr). De los II, un 56.6% (n=17) iniciaron dolutegravir (DTG), 26.6% (n=8) elvitegravir/cobicistat (EVGc) y 16.6% (n=5) raltegravir (RTG). Los 3 grupos eran similares en sus características generales excepto en la edad al diagnóstico, siendo mayores los pacientes que iniciaron II frente a los que recibieron ITINN (42.26 vs 37.82,  $p=0.046$ ); no se observaron diferencias a este respecto entre ITINN e IP, ni entre IP e II.

En la tabla 1 se resumen las características de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1: Características de los pacientes

| Variable                               | Total = 142 (100)    | ITINN = 63 (44.4)    | IP = 49 (34.5)       | II = 30 (21.1)       | p         |          |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------|----------|
| Sexo masculino                         | 107 (75.4)           | 48 (76.2)            | 35 (71.4)            | 24 (80.0)            | 0.677     |          |
| Estudios                               | Analfabeto           | 1 (0.7)              | 1 (1.9)              | 0                    | 0.250     |          |
|  | Sin estudios         | 5 (3.5)              | 3 (5.8)              | 1 (2.3)              |           |          |
|  | Primarios            | 55 (38.7)            | 24 (46.2)            | 24 (54.5)            |           | 7 (36.8) |
|  | Medios               | 29 (20.4)            | 12 (23.1)            | 14 (31.8)            |           | 3 (15.8) |
|  | Superiores           | 25 (17.6)            | 12 (23.1)            | 5 (11.4)             |           | 8 (42.1) |
| Españoles                              | 78 (54.9)            | 29 (46.0)            | 30 (61.2)            | 19 (63.3)            | 0.339     |          |
| Raza caucásica                         | 73 (79.3)            | 33 (78.6)            | 30 (78.9)            | 10 (83.3)            | 0.935     |          |
| Edad al diagnóstico: media ( $\pm$ DE) | 37.82 ( $\pm$ 11.69) | 35.84 ( $\pm$ 11.20) | 37.65 ( $\pm$ 10.54) | 42.26 ( $\pm$ 13.55) | 0.046     |          |
| Categoría de riesgo                    | HSH                  | 48 (33.8)            | 21 (34.4)            | 14 (31.1)            | 13 (56.5) | 0.293    |
|  | UDVP                 | 9 (6.3)              | 6 (9.8)              | 3 (6.7)              | 0         |          |
|  | Heterosexual         | 71 (50)              | 33 (54.1)            | 28 (62.2)            | 10 (43.5) |          |
|  | Vertical             | 1 (0.7)              | 1 (1.6)              | 0                    | 0         |          |
| Tabaco                                 | 66 (46.5)            | 30 (47.6)            | 25 (51.0)            | 11 (36.7)            | 0.449     |          |
| Alcohol                                | 16 (12.0)            | 5 (9.1)              | 6 (12.5)             | 5 (16.7)             | 0.586     |          |
| HTA                                    | 14 (9.9)             | 5 (7.9)              | 6 (12.2)             | 3 (10.0)             | 0.750     |          |
| DM                                     | 7 (4.9)              | 3 (4.8)              | 2 (4.1)              | 2 (6.7)              | 0.873     |          |
| DL                                     | 10 (7.0)             | 3 (4.8)              | 3 (6.1)              | 4 (13.3)             | 0.305     |          |
| VHB                                    | 6 (4.2)              | 2 (3.2)              | 3 (6.1)              | 1 (3.3)              | 0.717     |          |
| VHC                                    | 22 (15.5)            | 10 (15.9)            | 8 (16.3)             | 4 (13.3)             | 0.932     |          |

Las variables cualitativas están representadas en términos de frecuencia y proporción, las cuantitativas en términos de mediana y rango intercuartílico, a menos que se indique lo contrario.

La mediana del tiempo entre el diagnóstico de la infección y el inicio del tratamiento fue de 1.61 meses (RIC=0.63 – 8.95), sin diferencias entre grupos de tratamiento. La mediana de nadir de linfocitos T CD4+ fue de 157 células/ $\mu$ L (RIC=45 – 315). La mediana de linfocitos T CD4+ basal fue de 208 cel/ $\mu$ L (RIC=58 – 381) con una mediana de porcentaje de porcentaje de 14% (RIC=5 – 22). La mediana del cociente CD4/CD8 basal de la muestra fue de 0.22 (RIC=0.08 – 0.40), con un 62% (n=88) situándose por debajo de 0.30 y un 4.9% (n=7) con valores iguales o superiores a 1, mientras que el 33.1% (n=47) se encontraban en el rango intermedio. La CV plasmática previa al inicio del tratamiento tenía una mediana de 104081 copias/mL (n=31301 – 299367), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Previo al inicio del tratamiento, los pacientes que recibieron II presentaban niveles basales y nadires de linfocitos T CD4+, porcentaje de linfocitos T CD4+ y cocientes CD4/CD8, desde el punto de vista cualitativo, mejores que los que recibieron ITINN e IP, sin observar diferencias entre estos últimos. En el cociente CD4/CD8 categorizado solo presentaban diferencias significativas con los ITINN ( $p=0.003$ ), si bien la diferencia con los IP estaba cercana a la significación estadística ( $p=0.065$ ).

Tras 24 semanas de tratamiento, la CV plasmática se redujo a una mediana de 37 copias/mL (RIC=19 – 73), la mediana de linfocitos T CD4+ ascendió a 382 cel/ $\mu$ L (RIC=183 – 599), alcanzando un 20.5% (RIC=12 – 30), y con una mediana de cociente

CD4/CD8 de 0.40 (0.18 – 0.70), incremento estadísticamente significativo respecto al basal ( $p<0.001$ ). El 46.7% ( $n=64$ ) de los pacientes tenían un cociente comprendido entre 0.30 y 0.99, y un 15.3% ( $n=21$ ) presentaban valores normales ( $\geq 1$ ); la proporción de pacientes con mejores cocientes CD4/CD8 en la semana 24 fue superior respecto a las mediciones basales ( $p<0.001$ ). El 35% ( $n=48$ ) de los sujetos consiguieron mejorar su cociente CD4/CD8 de manera cualitativa.

En este punto, los pacientes tratados con II mantenían mejores niveles de linfocitos T CD4+ (518 vs 346 vs 320,  $p=0.009$ ), porcentajes de los mismos (30 vs 19 vs 18,  $p<0.001$ ), cocientes CD4/CD8 (0.70 vs 0.37 vs 0.37,  $p=0.002$ ) y cocientes CD4/CD8 categorizados ( $p=0.005$ ) que los que recibieron ITINN e IP. No se observaron diferencias en la mejoría cualitativa del cociente entre grupos. Los pacientes en tratamiento con IP tenían CV ligeramente mayores que los que recibieron ITINN e II (55 vs 49 vs 19,  $p=0.002$ ), sin diferencias entre estos últimos ( $p=0.13$ ). Estas CV ligeramente superiores en los pacientes tratados con IP solo superaron las 1000 copias/mL en 2 sujetos, solo se consideró fallo virológico en uno de los casos, correspondiendo el otro a fallo de adherencia.

A las 48 semanas de tratamiento – tras las cuales disponíamos de datos inmunoviroológicos de 106 sujetos, bien por pérdida o por censura en el seguimiento – la mediana de la CV se situaba en 19 copias/mL (RIC=19 – 49), con 22 pacientes que no alcanzaron CV indetectables, variando entre 50 y 1090 copias/mL, 4 de ellos fueron formalmente considerados fallos virológicos (mayoritariamente se consideraron problemas de adherencia). En este momento, la mediana de linfocitos T CD4+ era de 439 cel/ $\mu$ L (RIC=271 – 728), con una mediana de porcentaje de 23% (RIC=13 – 32). La mediana del cociente CD4/CD8 se situó en 0.48 (RIC=0.22 – 0.85), mostrando mejoría respecto al cociente CD4/CD8 de la semana 24 ( $p=0.01$ ). Un 49.1% ( $n=52$ ) de individuos presentaba cocientes CD4/CD8 entre 0.30 y 0.99 y un 16% ( $n=17$ ) cocientes  $\geq 1$ ; la proporción de pacientes con mejores cocientes CD4/CD8 fue superior respecto a las mediciones basales ( $p<0.001$ ), pero no respecto a las mediciones en semana 24 de tratamiento ( $p=0.819$ ). El 40.6% de los pacientes había conseguido mejorar cualitativamente respecto a su cociente CD4/CD8 basal, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas con los que habían alcanzado la mejoría cualitativa a las 24 semanas ( $p=0.774$ ).

En este punto, los pacientes que recibieron II presentaban CV plasmáticas ligeramente menores que los tratados con ITINN e IP (19 vs 23 vs 49,  $p=0.003$ ), pero no se observaron diferencias entre grupos de tratamiento en los niveles de linfocitos T CD4+, porcentaje de linfocitos T CD4+, cociente CD4/CD8, cociente CD4/CD8 categorizado ni mejoría cualitativa del cociente.

Los datos sobre la evolución inmunoviológica de los pacientes se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Evolución inmunoviológica de los pacientes

| Variable                                 | Total = 142 (100%)      | ITINN = 63 (44.4)       | IP = 49 (34.5)          | II = 30 (21.1)         | p      |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------|
| Tiempo del dx al inicio de tto en meses  | 1.61 (0.63 – 8.95)      | 1.73 (0.70 – 9.93)      | 1.33 (0.63 – 11.68)     | 2.35 (0.46 – 5.92)     | 0.789  |
| Nadir de CD4                             | 157 (45 – 315)          | 105 (45 – 285)          | 110 (27 – 282)          | 308 (143 – 480)        | 0.001  |
| CD4 basal                                | 208 (58 – 381)          | 159 (45 – 342)          | 120 (28 – 344)          | 335 (154 – 523)        | 0.002  |
| %CD4 basal                               | 14 (5 – 22)             | 11 (5 – 19)             | 11 (3.5 – 22)           | 20 (14.75 – 27.25)     | 0.001  |
| Cociente CD4/CD8 basal                   | 0.22 (0.08 – 0.40)      | 0.18 (0.08 – 0.32)      | 0.17 (0.06 – 0.39)      | 0.37 (0.22 – 0.67)     | 0.002  |
| Cociente CD4/CD8 basal                   | <0.30                   | 88 (62)                 | 46 (73.0)               | 31 (63.3)              | 0.019  |
|  | 0.30 – 0.99             | 47 (33.1)               | 15 (23.8)               | 16 (32.7)              |        |
|  | ≥1                      | 7 (4.9)                 | 2 (3.2)                 | 2 (4.1)                |        |
| CV basal                                 | 104081 (31301 – 299367) | 104001 (40517 – 320464) | 113432 (57722 – 290405) | 80549 (11674 – 330636) | 0.725  |
| CD4 s24                                  | 382 (183 – 599)         | 346 (180 – 531)         | 320 (159 – 587)         | 518 (321 – 771)        | 0.009  |
| %CD4 s24                                 | 20.5 (12 – 30)          | 19 (10.75 – 29.25)      | 18 (8 – 26)             | 30 (22 – 41)           | <0.001 |
| Cociente CD4/CD8 s24                     | 0.40 (0.18 – 0.70)      | 0.37 (0.18 – 0.70)      | 0.37 (0.16 – 0.56)      | 0.70 (0.41 – 1.19)     | 0.002  |
| Cociente CD4/CD8 s24                     | <0.30                   | 52 (38.0)               | 27 (43.5)               | 20 (40.8)              | 0.005  |
|  | 0.30 – 0.99             | 64 (46.7)               | 28 (45.2)               | 25 (51.0)              |        |
|  | ≥1                      | 21 (15.3)               | 7 (11.3)                | 4 (8.2)                |        |
| Mejoría cualitativa cociente CD4/CD8 s24 | 48 (35)                 | 22 (35.5)               | 14 (28.6)               | 12 (46.2)              | 0.314  |
| CV s24                                   | 37 (19 -73)             | 49 (19 – 50)            | 55 (19 – 195)           | 19 (19 -36)            | 0.002  |
| CD4 s48                                  | 439 (271 – 728)         | 419 (256 – 649)         | 482 (276 – 743)         | 492 (318 – 805)        | 0.589  |
| %CD4 s48                                 | 23 (13 – 32)            | 22 (13 – 31)            | 21.5 (12 – 31.5)        | 29 (15 – 42)           | 0.247  |
| Cociente CD4/CD8 s48                     | 0.48 (0.22 -0.85)       | 0.48 (0.20 – 0.77)      | 0.40 (0.22 – 0.85)      | 0.53 (0.22 – 1.25)     | 0.423  |
| Cociente CD4/CD8 s48                     | <0.30                   | 37 (34.9)               | 17 (33.3)               | 15 (39.5)              | 0.195  |
|  | 0.30 – 0.99             | 52 (49.1)               | 27 (52.9)               | 19 (50.0)              |        |
|  | ≥1                      | 17 (16.0)               | 7 (13.7)                | 4 (10.5)               |        |
| Mejoría cualitativa cociente s48         | 43 (40.6)               | 23 (45.1)               | 12 (31.6)               | 8 (47.1)               | 0.367  |
| CV s48                                   | 19 (19 – 49)            | 23 (19 – 49)            | 49 (19 – 129)           | 19 (19 – 19)           | 0.003  |

Las variables cualitativas están representadas en términos de frecuencia y proporción, las cuantitativas en términos de mediana y rango intercuartílico, a menos que se indique lo contrario.

Como se refleja en la tabla 3, en la muestra estudiada 62 pacientes (43.7%) desarrollaron eventos SIDA, con una edad promedio al momento de la presentación de 38.78 ( $\pm 11.69$ ) años, con un rango abarcado entre 32 y 67 años. Las enfermedades definitorias de SIDA fueron neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en 17 casos, infección por *Mycobacterium tuberculosis* en 17 casos (más un caso reportado de diagnóstico simultáneo de ambos eventos), toxoplasmosis cerebral en 6 casos, sarcoma de Kaposi en 5 casos, linfoma no Hodgkin en 3 casos, enfermedad por CMV en 3 casos, caquexia asociada a SIDA en 2 casos, candidiasis esofágica en 2 casos y casos individuales de

candidiasis traqueal, leucoencefalopatía multifocal progresiva, histoplasmosis diseminada, infección por *Mycobacterium genavense*, bacteriemia recurrente por *Salmonella* e infección diseminada por virus herpes simple tipo 2. En el momento del diagnóstico de SIDA, la mediana de linfocitos T CD4+ era de 49 cel/ $\mu$ L (RIC=17 – 108), la mediana del porcentaje de los mismos de 5.95% (RIC=3 – 9), la mediana del cociente CD4/CD8 de 0.08 (RIC=0.05 – 0.16), con el 85.2% (n=52) de los pacientes con cocientes CD4/CD8 <0.30, y la mediana de CV plasmática de 150421 copias/mL (RIC=55201 – 326230).

Tabla 3: Eventos en la cohorte de pacientes

| Variable                          | Total = 142 (100%)         | ITINN = 63 (44.4)          | IP = 49 (34.5)             | II = 30 (21.1)           | p     |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|-------|
| SIDA                              | 62 (43.7)                  | 33 (52.4)                  | 25 (51.0)                  | 4 (13.3)                 | 0.001 |
| Edad SIDA: media ( $\pm$ DE)      | 38.78 ( $\pm$ 11.69)       | 36.51 ( $\pm$ 12.24)       | 40.43 ( $\pm$ 10.19)       | 47.24 ( $\pm$ 16.13)     | 0.156 |
| CD4 SIDA                          | 49 (17 – 108)              | 47 (20 – 85)               | 50 (14 – 112)              | 146 (34 – 314)           | 0.481 |
| %CD4 SIDA                         | 5.95 (3 – 9)               | 5 (3 – 8)                  | 6 (2 – 9.5)                | 18 (5.75 – 33.25)        | 0.208 |
| Cociente CD4/CD8 SIDA             | 0.08 (0.05 – 0.16)         | 0.09 (0.05 – 0.15)         | 0.07 (0.04 – 0.17)         | 0.29 (0.08 – 1.00)       | 0.283 |
| Cociente CD4/CD8 SIDA             | <0.30                      | 52 (85.2)                  | 30 (93.8)                  | 20 (83.3)                | 0.059 |
|                                   | 0.30 – 0.99                | 6 (9.8)                    | 2 (6.3)                    | 3 (12.5)                 |       |
|                                   | $\geq$ 1                   | 2 (3.3)                    | 0                          | 1 (4.2)                  |       |
| CV SIDA                           | 150421<br>(55201 – 326230) | 100000<br>(33598 – 341663) | 159652<br>(92790 – 409000) | 93531<br>(4827 – 244311) | 0.314 |
| ENOS                              | 14 (9.9)                   | 6 (9.5)                    | 7 (14.3)                   | 1 (3.3)                  | 0.283 |
| CD4 ENOS                          | 242 (97 – 651)             | 371 (211 – 651)            | 242 (66 – 676)             | 97 (97 – 97)             | 0.611 |
| %CD4 ENOS                         | 18 (8 – 31)                | 18 (8 – 26)                | 26 (12 – 34)               | 6 (6 – 6)                | 0.442 |
| Cociente CD4/CD8 ENOS             | 0.28 (0.13 – 0.77)         | 0.29 (0.13 – 0.67)         | 0.55 (0.15 – 0.89)         | 0.10 (0.10 – 0.10)       | 0.456 |
| Cociente CD4/CD8 ENOS             | <0.30                      | 8 (50.0)                   | 4 (57.1)                   | 3 (42.9)                 | 0.582 |
|                                   | 0.30 – 0.99                | 6 (37.5)                   | 2 (28.6)                   | 4 (57.1)                 |       |
|                                   | $\geq$ 1                   | 1 (6.3)                    | 1 (14.3)                   | 0                        |       |
| CV ENOS                           | 1194.5<br>(19 – 177069)    | 49<br>(19 – 324276)        | 1353<br>(19 – 457250)      | 51991<br>(51991 – 51991) | 0.808 |
| Exitus                            | 6 (4.2)                    | 2 (3.2)                    | 3 (6.1)                    | 1 (3.3)                  | 0.717 |
| Edad al exitus: media ( $\pm$ DE) | 48.33 ( $\pm$ 12.12)       | 43.38 ( $\pm$ 15.41)       | 37.65 ( $\pm$ 10.54)       | 40.53 ( $\pm$ 0)         | 0.595 |

Las variables cualitativas están representadas en términos de frecuencia y proporción, las cuantitativas en términos de mediana y rango intercuartílico, a menos que se indique lo contrario.

Los pacientes que recibieron II presentaron una menor incidencia de SIDA respecto a los tratados con ITINN o IP, sin observarse diferencias entre estos dos últimos; no se observaron diferencias por grupos en cuanto a la situación inmunoviológica al momento del diagnóstico de SIDA.

Respecto a los eventos no definitorios de SIDA, se reportó su aparición en 14 pacientes (9.9%). Se describieron 2 casos de adenocarcinoma pulmonar, y sendos casos de carcinoma epidermoide de lengua, carcinoma epidermoide de vulva, ictus isquémico, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), trombosis venosa profunda (TVP), nefropatía asociada a VIH (HIVAN), síndrome hemofagocítico asociado a VIH, necrosis avascular de cabeza femoral, leishmaniasis visceral, debut de enfermedad de Crohn, neumonía eosinofílica y vasculitis leucocitoclástica. No se

observaron diferencias entre grupos de tratamiento respecto a estos eventos ni a la situación inmunoviológica al momento de su aparición.

Respecto a los ENOS, los eventos definitorios de SIDA presentaban de forma significativa niveles más bajos de linfocitos T CD4+ ( $p<0.001$ ), menores porcentajes de linfocitos T CD4+ ( $p<0.001$ ) y menores cocientes CD4/CD8 ( $p<0.001$ ), si bien la mitad ( $n=8$ , 50%) de los pacientes que presentaron ENOS mantenían cocientes CD4/CD8 menores a 0.30. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la CV en ambos grupos de eventos.

Del total de la población estudiada (ver tabla 1) se produjeron 6 *exitus letalis* (4.2%), con una edad media de 48.33 ( $\pm 12.12$ ) años, estando comprendidas entre 32 y 67 años. Como causas de fallecimiento, se identificaron 2 casos de insuficiencia hepática en el seno de cirrosis por VHC, así como casos individuales de neoplasia pulmonar, linfoma no Hodgkin (LNH), sepsis bacteriana en el contexto de complejo demencia-SIDA y un caso en el cual no pudimos recabar la causa del fallecimiento.

Como aparece reportado en la tabla 4, el 66.9% ( $n=95$ ) de los pacientes experimentaron un cambio de tratamiento respecto a su régimen inicial; de éstos, el 51.6% ( $n=49$ ) representó un cambio de familia del 3º fármaco en el primer cambio de tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio del TARGA y el primer cambio fue de 28.36 meses (RIC=10.73 – 53.63). La causa más frecuente de cambio de tratamiento fue la aparición de intolerancia o efectos adversos ( $n=33$ , 34.7%), seguida de la simplificación ( $n=17$ , 17.9%), la prevención de toxicidad futura ( $n=15$ , 15.8%), el fallo virológico ( $n=13$ , 13.7%), el reinicio tras la suspensión voluntaria por parte del paciente ( $n=6$ , 6.3%) y las interacciones medicamentosas ( $n=3$ , 3.2%). En 8 casos no se correspondía con ninguno de los motivos anteriores: 3 fueron por embarazo o deseo de embarazo, en 1 se añadió raltegravir por la aparición de demencia asociada a SIDA, 1 caso fue por fallo inmunológico, 1 caso por riesgo de abandono terapéutico/sospecha de mala adherencia y en 2 casos no se consiguió información sobre el motivo del cambio. No se detectaron diferencias entre grupos por motivo de cambio ( $p=0.086$ ) El grupo más representado entre los nuevos fármacos cuando se realizó cambio de familia fueron los II ( $n=36$ , 37.9%), seguidos de los IP ( $n=30$ , 31.5%) y los ITINN ( $n=29$ , 30.5%).

Tabla 4: Cambios de tratamiento

| Variable                                   |  | Total = 142 (100%)  | ITINN = 63 (44.4)   | IP = 49 (34.5)      | II = 30 (21.1)     | <i>p</i> |
|--|--|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------|
| Cambio TAR                                 |  | 95 (66.9)           | 45 (71.4)           | 39 (79.6)           | 11 (36.7)          | <0.001   |
| Cambio de familia                          |  | 49 (51.6)           | 27 (60.0)           | 21 (53.8)           | 1 (9.1)            | 0.010    |
| Motivo del cambio                          | Fallo virológico                                 | 13 (13.7)           | 7 (15.6)            | 5 (12.8)            | 1 (9.1)            | 0.086    |
|  | Intolerancia/Eventos adversos                    | 33 (34.7)           | 18 (40.0)           | 12 (30.8)           | 3 (27.3)           |          |
|  | Simplificación                                   | 17 (17.9)           | 2 (4.4)             | 12 (30.8)           | 3 (27.3)           |          |
|  | Interacción medicamentosa                        | 3 (3.2)             | 1 (2.2)             | 2 (5.1)             | 0                  |          |
|  | Prevención de toxicidad futura                   | 15 (15.8)           | 9 (20.0)            | 2 (5.1)             | 4 (36.4)           |          |
|  | Reinicio tras suspensión voluntaria del paciente | 6 (6.3)             | 3 (6.7)             | 3 (7.7)             | 0                  |          |
|  | Otros/desconocido                                | 8 (8.4)             | 5 (11.1)            | 3 (7.7)             | 0                  |          |
| Tiempo entre primer y segundo TAR en meses |  | 28.36 (10.73–53.63) | 38.27 (10.58–73.53) | 25.90 (13.33–35.13) | 10.60 (3.27–25.17) | 0.015    |

Las variables cualitativas están representadas en términos de frecuencia y proporción, las cuantitativas en términos de mediana y rango intercuartílico, a menos que se indique lo contrario.

En nuestra población, los pacientes que iniciaron tratamiento con II requirieron menos cambios de tratamiento respecto a los que recibieron ITINN o IP (11 vs 45 vs 39,  $p < 0.001$ ), con menos cambios de familia del tercer fármaco en caso de que hubieran cambiado tratamiento ( $p = 0.01$ ) y presentaron cambios de tratamiento más precoces (tiempo entre primer y segundo TAR en meses = 10.60 vs 38.27 vs 25.90,  $p = 0.015$ ).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio no se pudieron demostrar diferencias entre los distintos grupos de tratamiento respecto a la mejoría cualitativa del cociente. Dado que los tres grupos no eran similares de manera basal en cuanto a sus características inmunoviológicas (los pacientes que iniciaron pautas con II partían de mejores cifras de linfocitos T CD4+ y cocientes CD4/CD8), tampoco pueden extraerse conclusiones respecto a las diferencias encontradas entre los grupos a las 24 semanas de tratamiento. De manera llamativa, además, no se encontraron diferencias en los datos inmunoviológicos a la semana 48 desde el inicio del tratamiento, con la excepción de la CV plasmática, en que se favorecía ligeramente al grupo que recibió II.

Las diferencias basales entre grupos de tratamiento podrían estar relacionadas con el momento de inicio de tratamiento por año de calendario. En nuestra población, la mediana del año de inicio de tratamiento para los pacientes que recibieron ITINN fue 2009 (2008-2012), 2011 (2009-2013) para los que recibieron IP y 2015 (2015-2016) para los que recibieron II. Asimismo, el año de inicio de tratamiento también mostró asociación positiva con los niveles de linfocitos T CD4+ basales ( $p < 0.001$ ). Por ende, los pacientes en tratamiento con II tenían más probabilidades de presentar linfocitos T CD4+ basales más altos que sus contrapartes, además de que la asignación de tratamiento no era aleatoria sino por decisión del especialista, lo cual facilita la aparición de sesgos en la muestra. La relación entre el año de inicio de tratamiento y los niveles de linfocitos T CD4+ basales podría estar en relación con menor cantidad de diagnósticos tardíos en los años más recientes, pero sobre todo con la recomendación de iniciar TAR de manera universal a los pacientes infectados por VIH, independientemente de sus niveles de linfocitos T CD4+, a raíz de los resultados del estudio START.<sup>62</sup>

En nuestra muestra, como era de esperar, se apreció una mejoría de los cocientes CD4/CD8 tras el inicio del TARGA, pero la mayor parte de esta mejoría ocurrió durante los primeros 6 meses del seguimiento. Muestra de ello es la ausencia de diferencias significativas en las proporciones del cociente CD4/CD8 categorizado y de la mejoría cualitativa del mismo entre las semanas 24 y 48 desde el inicio del tratamiento. A esta ralentización en la mejoría en fases tan precoces como las 48 semanas de tratamiento

probablemente puede atribuirse la lenta recuperación del cociente CD4/CD8 hasta cifras normales que se reporta en la literatura,<sup>35-40</sup> y está probablemente relacionada con la persistente expansión del compartimiento CD8 en pacientes infectados por VIH, aún a pesar de correcta adherencia al tratamiento.

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre las mejorías cualitativas del cociente CD4/CD8 por grupos de tratamiento en nuestro estudio podría estar relacionada con un tamaño muestral bajo, que le resta potencia estadística para detectar diferencias. Adicionalmente, el intervalo de seguimiento estudiado es relativamente corto (48 semanas), especialmente tomando en cuenta la lenta recuperación del cociente CD4/CD8 a la que ya se ha hecho referencia. También cabe mencionar que el diseño de la variable (categorizada en función de intervalos de cociente CD4/CD8 relativamente amplios) podría dificultar la aparición de diferencias en el período de tiempo estudiado.

En consonancia con las diferencias observadas en el cociente CD4/CD8, la comparación de cocientes en la semana 24 de tratamiento favorecía al grupo que recibió II frente a los otros dos. A pesar de ello, fue llamativa la ausencia de diferencias estadísticamente significativas de cociente CD4/CD8 a la semana 48 de tratamiento, pese a que se partían de valores con diferencias estadísticamente significativas. Más que a una verdadera equiparación de los cocientes entre grupos, esta ausencia de diferencias podría estar relacionada con la caída del tamaño muestral a la semana 48, tanto por pérdidas como por censuras de seguimiento. En este punto, la muestra constaba únicamente de 106 sujetos (51 recibiendo ITINN, 38 en el grupo de IP y 17 en tratamiento con II), limitando claramente la capacidad discriminatoria de las pruebas de significación estadística.

A diferencia de nuestro estudio, otros autores sí han encontrado asociaciones entre la recuperación del cociente CD4/CD8 y el régimen de tratamiento utilizado. Masiá et al. demostraron que la recuperación del cociente es más lenta en los pacientes que reciben IP frente a los que son tratados con ITINN.<sup>52</sup> Asimismo, De Salvador-Guillouët et al. reportaron la asociación del uso de II con mayor proporción de normalización del cociente CD4/CD8 durante el primer año de tratamiento.<sup>53</sup> A diferencia de estos estudios, en el nuestro se seleccionaron solo pacientes naïve y los cambios de familia del tercer fármaco fueron censurados del seguimiento, con la intención de evitar

introducir el efecto residual de fármacos previos como factor de confusión, pero limitando nuestro tamaño muestral. Dado que el tamaño de la muestra constituye una de las principales limitaciones de nuestro trabajo, sería deseable reproducir estudios con un diseño similar con mayores poblaciones de pacientes, para añadir datos al cuerpo de evidencia que ya han aportado otros autores, y esclarecer el papel del TAR en la evolución del cociente CD4/CD8.

Respecto a los eventos clínicos en nuestra cohorte, fue destacable el hecho de que se reportaron pocos pacientes que presentaron eventos no definitorios de SIDA (14 sujetos). Ello puede deberse a la posible pérdida de información al recopilar los datos de manera retrospectiva mediante la revisión de historias clínicas, y dado que solo se incluyeron eventos en los cuales se dispusiera de información inmunoviológica cercana al momento de su aparición ( $\pm 3$  meses). Un diseño prospectivo, junto con una definición más rigurosa de los eventos a recabar, podrían paliar este problema y apartar información más precisa del perfil de eventos clínicos en una cohorte de pacientes.

También cabe mencionar que si bien los eventos definitorios de SIDA en nuestra cohorte ocurrieron en una situación inmunoviológica peor a aquella en la cual se presentaron los ENOS, estos últimos ocurrieron hasta en la mitad de los casos en presencia de cocientes CD4/CD8 inferiores a 0.30, lo cual es congruente con la evidencia disponible acerca de la relación entre ambas variables.<sup>20,38,45-47</sup>

En lo nuestra cohorte, los pacientes que recibieron II requirieron menos cambios de tratamiento que los otros grupos, y a su vez, menor proporción de cambios de familia, lo cual podría ser un dato favorable respecto a su seguridad, eficacia y comodidad. Sin embargo, dado que tanto en la elección inicial de TAR como en la de fármaco tras cambio del tratamiento intervienen una cantidad considerable de factores, no pueden extraerse conclusiones rotundas con estos datos, especialmente en una muestra de tamaño limitado como la nuestra. En los casos en que los pacientes que iniciaron II, los cambios de tratamiento parecían más precoces que en los otros dos grupos, pero esta diferencia no se acompañó de mayor proporción de fallo virológico ni de efectos adversos en el grupo que recibió II.

En conclusión, si bien en nuestro estudio no se pudieron demostrar diferencias en la recuperación del cociente CD4/CD8 según el tercer fármaco del régimen inicial durante el primer año de tratamiento, son necesarias nuevas investigaciones con mayor potencia metodológica para aportar información sobre esta posible relación.



## BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 853–860.
2. Ray M, Logan R, Sterne JA, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* 2010; 24: 123–37.
3. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 1130–9.
4. 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* 2008; 300: 51–59.
5. 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. *PLoS One* 2013; 8: e81355.
6. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 262–70.
7. Freiberg MS, Chang C-CH, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 614–22.
8. Justice AC, McGinnis KA, Skanderson M, et al. Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of “non-HIV” biomarkers. *HIV Med*. 2010; 11: 143–51.
9. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis. *Blood* 2011; 117: 5142–51.
10. Nordell AD, McKenna M, Borges AH, et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000844.
11. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Associations of inflammatory markers with AIDS and non-AIDS clinical events after initiation of antiretroviral therapy: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 167–74.
12. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009; 338: a3172.

13. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 141–55.
14. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS Lond Engl.* 2009; 23(9): 1059–67.
15. Hunt PW. Th17, gut, and HIV: therapeutic implications. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010; 5(2): 189–93.
16. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, et al., Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008; 118: e29–e35.
17. Boccara F, Lang S, Meuleman C, et al., HIV and coronary heart disease: time for a better understanding, *J.Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 511–523.
18. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Int Med* 1995; 122: 573–579.
19. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167–1170.
20. 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
21. Lucero T, Torres B, Leon A, et al. Rate and predictors of non-AIDS events in a cohort of HIV-infected patients with a CD4 T cell count above 500 cells/mm<sup>3</sup>. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 993–99.
22. Stephan C, Hill A, Xi N, van Delft Y, Moecklinghoff C. Is monitoring for CD4 counts still needed for management of patients with long-term HIV-RNA suppression? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61: 73–75.
23. Guihot A, Dentone C, Assoumou L, et al. Residual immune activation in combined antiretroviral therapy-treated patients with maximally suppressed viremia. *AIDS* 2016; 30: 327–30.
24. Guihot A, Bourgarit A, Carcelain G, Autran B. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. *Trends Immunol* 2011; 32: 131–7.

25. Kelesidis T, Tran TT, Stein JH, et al. Changes in inflammation and immune activation with atazanavir-, raltegravir-, darunavir-based initial antiviral therapy: ACTG 5260s. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 651–60.
26. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12: 1365–71.
27. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis* 2009; 199: 1177–85.
28. Crane M, Avihingsanon A, Rajasuriar R, et al. Lipopolysaccharide, immune activation, and liver abnormalities in HIV/hepatitis B Virus (HBV)-coinfected individuals receiving HBV-active combination antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2014; 210: 745–51.
29. 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. *PLoS One* 2010; 5: e8886.
30. Yurochko AD, Huang ES. Human cytomegalovirus binding to human monocytes induces immunoregulatory gene expression. *J Immunol* 1999; 162: 4806–16.
31. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, et al. HIV-infected individuals receiving effective antiviral therapy for extended periods of time continually replenish their viral reservoir. *J Clin Invest* 2005; 115: 3250–5.
32. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 2307–12.
33. Sainz T, Serrano-Villar S, Diaz L, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS*. 2013; 27(9): 1513–6.
34. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* 2008; 214: 231–41.
35. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, et al. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc* 2015; 18: 20052.
36. Plana M, Garcia F, Gallart T, et al. Immunological benefits of antiretroviral therapy in very early stages of asymptomatic chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 1921–1933.

37. Leung V, Gillis J, Raboud J, et al. Predictors of CD4:CD8 ratio normalization and its effect on health outcomes in the era of combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013; 8: e77665.
38. 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: e98–e106.
39. 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. *PLoS One* 2014; 9: e97011.
40. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, et al. Course and Clinical Significance of CD8 Counts in a Large HIV Cohort. *J Infect Dis* 2015; 211(11): 1726-34.
41. Hadrup SR, Strindhall J, Kollgaard T, et al. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol* 2006; 176: 2645–53.
42. Wikby A, Johansson B, Ferguson F, Olsson J. Age-related changes in immune parameters in very old population of Swedish people: a longitudinal study. *Exp Gerontol* 1994; 29: 531–41.
43. Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B, Ferguson FG. Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. *Mech Ageing Dev* 1998; 102: 187–98.
44. Gao P, Rong HH, Lu T. The CD4/CD8 ratio is associated with coronary artery disease (CAD) in elderly Chinese patients. *International Immunopharmacology*. 2017; 42: 39–43.
45. Serrano-Villar S, Perez-Elias 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): e85798
46. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med*. 2014; 15(1): 40–9.
47. Cervero M, Torres R, Agud JL, Pastor S, Jurdado JJ. Envejecimiento e influencia de la inversión del cociente CD4/CD8 en la incidencia de las comorbilidades y mortalidad

de una cohorte de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2016; 146: 189–193.

48. Bernal E, Serrano J, Muñoz A, et al. The CD4/CD8 ratio is inversely associated with cIMT progression in HIV infected patients on antiretroviral treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016; 32(7): 648–53.

49. Vassallo M, Fabre R, Durant J et al. A decreasing CD4/CD8 ratio over time and lower CSF-penetrating antiretroviral regimens are associated with a higher risk of neurocognitive deterioration, independently of viral replication. *J Neurovirol*. 2017; 23(2): 216-225.

50. Margolick JB, Gange SJ, Detels R, et al. Impact of inversion of the CD4/CD8 ratio on the natural history of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 620–6.

51. Guiguet M, Kendjo E, Carcelain G, et al. CD4+ T-cell percentage is an independent predictor of clinical progression in AIDS-free antiretroviral-naïve patients with CD4+ T-cell counts >200 cells/mm<sup>3</sup>. *Antivir Ther* 2009; 14: 451–7.

52. Masiá M, Padilla S, Barber X et al. Comparative Impact of Suppressive Antiretroviral Regimens on the CD4/CD8 T-Cell Ratio. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(11): e3108.

53. De Salvador-Guillouët F, Sakarovich 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): e0140519.

54. Hileman C, 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): 345-54.

55. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010; 24: 1697–707.

56. Ofotokun I, Ribaud H, Na L, et al. Darunavir or atazanavir vs raltegravir lipid changes are unlinked to ritonavir exposure: ACTG 5257 [abstract 746]. In: Program and abstracts of the 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston). San Francisco: International Antiviral Society-USA 2014; 485–6.

57. Patterson KB, Prince HA, Stevens T, et al. Differential penetration of raltegravir throughout gastrointestinal tissue: implications for eradication and cure. *AIDS* 2013; 27: 1413–9.
58. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Inflammation markers after randomization to abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with efavirenz or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 2012; 26: 1371-85.
59. Martinez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM, et al. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS* 2012; 26: 2315-26.
60. Serrano-Villar S, Sainz T, Ma Z et al. Effects of Combined CCR5/Integrase Inhibitors-Based Regimen on Mucosal Immunity in HIV-Infected Patients Naïve to Antiretroviral Therapy: A Pilot Randomized Trial. *PLoS Pathog.* 2017; 13(5): e1006368.
61. 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 May 15;62(10):1297-1303.
62. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 795-807.