



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Prevalencia y factores asociados a las viremias  
de bajo grado en pacientes que reciben  
tratamiento antirretroviral en CoRIS.**

**Alumno: Juan Francisco Laso Trillo**

**Tutor: Enrique Bernal Morell**

Curso: 2017-2018

Título:

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LAS VIREMIAS DE BAJO GRADO EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN CORIS.

Autor: Juan Francisco Laso Trillo

Tutor académico: Enrique Bernal Morell

Resumen:

ANTECEDENTES: Los grandes avances en el tratamiento antirretroviral (TAR) en los últimos años han conseguido alcanzar la supresión virológica mantenida en la mayoría de los pacientes VIH. No obstante, un pequeño porcentaje presentan fracaso virológico, es decir, la presencia mantenida de carga viral (CV) detectable ( $>50$  copias/ml) en dos o más determinaciones tras el inicio del TAR. La actitud ha sido controvertida en los pacientes con elevaciones de la CV por debajo de 500 copias (viremias de bajo grado, VGB) pues en muchos casos no se puede amplificar el material genético y otros han quedado con CV indetectable manteniendo el mismo tratamiento asegurando la adherencia. En los últimos años algunos estudios han demostrado que las VGB se asocian a un mayor riesgo de fracaso virológico con aparición de resistencias, mortalidad y sida. Aunque en muchas ocasiones estas elevaciones transitorias de la CV se deben a episodios transitorios de falta de adherencia, se desconocen cuales son los factores asociados. OBJETIVOS: Evaluar la prevalencia de VGB así como determinar cuales son los factores asociados. METODOLOGÍA: Se utilizarán los datos de la cohorte prospectiva CoRIS en la que se incluyen pacientes VIH procedentes de 42 centros españoles desde el año 2004, perteneciente a la Red Española de Investigación en SIDA (RIS), asociada a un repositorio de muestras biológicas (Biobanco). Se realizará un análisis retrospectivo sobre la cohorte prospectiva y mediante la aplicación de un modelo matemático predictivo se podrá elaborar un nomograma que permita detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar VGB.

## Abstract:

**BACKGROUND:** The great advances in antiretroviral treatment (ART) in recent years have managed to achieve sustained virological suppression in the most of HIV patients. However, a small percentage has virological failure, that is, the presence of detectable viral load (VL) ( $> 50$  copies / ml) in two or more samples after ART initiation. The attitude has been controversial in patients with VL elevations below 500 copies (low-level viremia, LLV) because in many cases the genetic material can't be amplified and others have been left with undetectable VL keeping the same treatment ensuring the adherence. In recent years, some studies have shown that LLV is associated with an increased risk of virological failure with the emergence of resistance, mortality and AIDS. Although in many cases these transient elevations of the VL are due to transient episodes of lack of adherence, the associated factors are unknown. **OBJECTIVES:** To evaluate the prevalence of LLV as well as to determine which are the associated factors. **METHODOLOGY:** Data from the CoRIS prospective cohort will be used, which includes HIV patients from 42 Spanish centers since 2004, and belongs to the Spanish AIDS Research Network (RIS), associated with a repository of biological samples (*Biobanco*). A retrospective analysis of the prospective cohort will be carried out and, through the application of a predictive mathematical model, a nomogram will be developed to detect those patients with greater risk of presenting LLV.

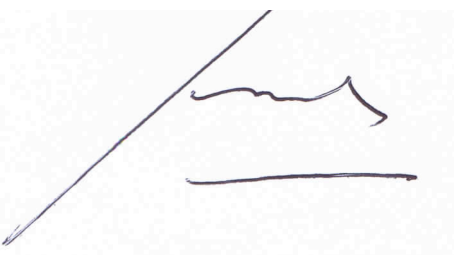
## Palabras clave

VIH, SIDA, carga viral, tratamiento antirretroviral alta actividad, viremia de bajo grado

## Keywords

HIV, AIDS, viral load, highly active antiretroviral therapy, low-level viraemia

Vº Bueno del tutor:

A handwritten signature in black ink, consisting of a long diagonal stroke followed by a series of horizontal and curved lines.

Firma del alumno:

A complex handwritten signature in black ink, featuring several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom.

## Índice:

1.- Introducción. Estado de la cuestión y revisión bibliográfica de la literatura. Justificación del interés científico. ....	1
1.1.- La infección VIH y el desarrollo del tratamiento antirretroviral. ....	1
1.2.- La cohorte CoRIS. ....	4
1.3.- Revisión bibliográfica y estado de la cuestión. ....	5
1.4.- Justificación del interés científico. ....	6
2.- Objetivos. ....	7
3.- Hipótesis. ....	8
4.- Metodología. ....	9
4.1.- Diseño del estudio: ....	9
4.2.- Sujetos (criterios de inclusión, exclusión, número y muestreo): ....	9
4.3.- Variables a estudio. ....	11
4.4.- Análisis de datos. ....	11
4.5.- Dificultades y Limitaciones. ....	12
5.- Plan de Trabajo. ....	13
5.2.- Cronograma. ....	13
6.- Aspectos Éticos a tener en cuenta. ....	14
7.- Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles. ....	15
8.- Presupuesto: ....	16
9. Bibliografía. ....	17
10. Anexos. ....	21

## **1.- Introducción. Estado de la cuestión y revisión bibliográfica de la literatura. Justificación del interés científico.**

### **1.1.- La infección VIH y el desarrollo del tratamiento antirretroviral.**

En 1981, el organismo estadounidense *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) publicó su informe semanal con una serie de casos de un tipo de infección pulmonar poco frecuente; se trataba de neumonía por *Pneumocystis carinii* (hoy *Pneumocystis jiroveci*) en cinco varones jóvenes homosexuales, previamente sanos. Dicho reporte supuso el primer informe oficial de lo que hoy conocemos como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)(1). A finales de 1981, había un total de 270 casos reportados de deficiencia inmunitaria grave entre hombres homosexuales, 121 de los cuales había fallecido(2). Poco después, en 1983, el equipo de Montagnier y poco después Gallo y sus colaboradores consiguieron aislar el virus responsable de la enfermedad.

No obstante, no fue hasta el año 1987 la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense aprobó el primer fármaco antiviral, la zidovudina o azidotimidina (ZDV o AZT), para su uso en el control de la replicación del VIH mediante inhibición de la actividad de la enzima transcriptasa inversa (3). A pesar de esta proliferación de opciones farmacológicas, la terapia antiviral estándar entre 1986 y 1995 se pautó en su mayoría como monoterapia, siendo su eficacia parcial. Además, se acompañaban de toxicidad importante y un número considerable de efectos adversos, lo que condicionaba mala adherencia a los mismos. Más adelante, el desarrollo de la clase de antirretrovirales conocidos como inhibidores de la proteasa, marcó el comienzo de una nueva era de tratamiento, pues la combinación de los inhibidores de la transcriptasa inversa con los inhibidores de la proteasa establece la denominada terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), consiguiendo un descenso espectacular en los datos de morbimortalidad asociada al VIH(4).

El SIDA causado por la infección crónica del VIH es una de las pandemias más devastadoras jamás registradas en la historia humana. Hasta la fecha, más de 40 millones de personas han muerto debido a causas relacionadas con el SIDA; sin

embargo, en la última década, gracias a los avances en prevención y tratamiento, la pandemia parece estabilizarse(5). La incidencia mundial ha disminuido de 3,1 millones de infecciones en el año 2000 a 2 millones de infecciones en 2014, lo que representa una disminución del 35% en nuevas infecciones. A pesar de ello, todavía hay un número elevado de nuevas infecciones por VIH y muertes relacionadas con el SIDA.

Gracias al TARGA y otros avances significativos en la comprensión de la naturaleza y etiopatogenia del VIH, hoy nos situamos en un escenario en el que la esperanza de vida de las personas infectadas, cuando son atendidas de forma temprana, es similar a la de la población general(6) y los profesionales perseguimos el objetivo de frenar por completo la replicación viral, cuando no aspirar a su curación(7).

La actualización más reciente de las guías del Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), establece que el TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH, independientemente de la clínica y del recuento de linfocitos CD4+(8). Todo ello gracias a dos grandes ensayos clínicos, que han inclinado la balanza hacia el inicio de tratamiento en todo paciente infectado: el ensayo clínico *Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment* (START)(9) y el ensayo clínico TEMPRANO(10).

La carga viral plasmática (CVP) del VIH se encuentra estrechamente relacionada con una mayor progresión a SIDA y muerte de los pacientes infectados(11). Por ello, el principal objetivo del TAR es alcanzar cifras indetectables de CVP, para así disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, preservar y/o recuperar el sistema inmunológico del paciente y prevenir la transmisión del virus(12). Por tanto, determinar la carga viral plasmática del VIH resulta fundamental para guiar el tratamiento y evaluar el curso de la infección. Históricamente, la supresión virológica se ha definido teniendo en cuenta los límites de detección de las distintas técnicas de análisis disponibles, que han mejorado desde el umbral de 400 copias/ml de los ensayos de primera generación, bajando después a 50 copias/ml y, actualmente, a 20 copias/ml.

La aparición de una nueva generación de técnicas, basada en la PCR en tiempo real (PCR-RT), ha ido sustituyendo a las anteriores debido a su mayor sensibilidad, rapidez y menor riesgo de contaminación(13). La mayor potencia de las técnicas PCR-RT ha

condicionado, desde su aparición, un aumento del número de pacientes tratados con CVP detectables de bajo grado, ya sea episódica o persistentemente(14).

Durante el seguimiento, en un porcentaje inferior al 10% de los pacientes infectados se detectarán rebotes de viremias previamente suprimidas, que obligarán al médico responsable a replantear su estrategia. Como veremos más adelante, la falta de consenso entre las guías de las distintas sociedades nacionales e internaciones nos muestra una amplia variabilidad existente a la hora de acotar las posibles situaciones.

El objetivo principal de este trabajo es arrojar luz sobre la denominada viremia de bajo grado (VBG), y para ello previamente debemos definir algunos conceptos respecto a los pacientes bajo TAR que alcancen la supresión viral:

- Fracaso virológico (FV): la incapacidad para lograr la supresión virológica o la aparición de un rebote virológico. La actualización del año 2018 del documento de consenso respecto al TAR del GeSIDA, estipula como FV la presencia de una CVP superior a 50 copias/ml, confirmada en una segunda muestra consecutiva, transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR(8).

- Viremia de bajo grado (VBG): Las guías GeSIDA contempla dos posibilidades de VBG: por un lado, la CVP entre 50 y 200 copias/ml y, por otro, la CVP entre 200 y 1.000 copias/ml(8). Sin embargo, el *Department of Health and Human Services* de Estados Unidos (DHHS) considera como tal cualquier determinación de CVP inferior a 200 copias/ml, criterio que coincide nuevamente con el de las guías británicas(15). Por su parte, la *European AIDS Clinical Society* (EACS) no realiza una definición específica de VBG, pero establece recomendaciones específicas para aquellos pacientes que se sitúan entre 50-500 copias/ml(16).

- Viremia de muy bajo grado (VMBG): Con la aparición de las técnicas más sensibles para la determinación de la CVP, algunas de las cuales son capaces de detectar hasta 1 copia/ml(17), se ha establecido el término de viremia de muy bajo grado (VMBG), definido como aquella carga viral cuantificable inferior a 50 copias/ml. Por tanto, se trata de pacientes que han alcanzado la supresión virológica según los criterios vigentes, pero mantienen cierto nivel de replicación viral.

- Blips: Entendemos como rebote transitorio de viremia o «blip» la determinación aislada de CVP por encima del límite superior de detección, precedida y seguida por una CVP indetectable. En función del documento o guía que consultemos el valor del «blip» en términos de CVP puede variar, aceptándose un amplio rango que oscila entre 50 y más de 1.000 copias/ml. Se desconoce su prevalencia e incidencia reales, entre otros motivos, porque muchas veces se incluye indistintamente en los grupos de VBG.

## **1.2.- La cohorte CoRIS.**

En 2003, el Instituto de Salud Carlos III, organismo adscrito actualmente al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, creó una serie de Redes de Investigación de Excelencia en materia de sanidad con la cofinanciación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). En este contexto, se creó la Red Española de Investigación en Sida (RIS). RIS es una estructura coordinada y organizada para la investigación en VIH/SIDA cuyo objetivo es garantizar una investigación multidisciplinar en materia de VIH/SIDA de gran calidad así como incentivar la mejora continua en los resultados del Sistema Nacional de Salud. En el marco de RIS, se creó una cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes VIH-positivos sin tratamiento antirretroviral previo, reclutados en 42 centros españoles (de 13 de las 17 Comunidades Autónomas), asociada a un repositorio de muestras biológicas (Biobanco), llamada CoRIS(18). Esta cohorte recopila un conjunto mínimo de datos según lo estipulado en el protocolo de cohortes, que incluye datos basales y de seguimiento de las variables sociodemográficas, inmuno-virológicas y clínicas de los pacientes incluidos en ella, incluido el TAR. Además, se invita a todos los centros a proporcionar datos sobre eventos incidentes no relacionados con el SIDA, incluidas neoplasias no definitivas de SIDA y eventos cardiovasculares, renales, hepáticos, psiquiátricos, óseos y metabólicos. Los pacientes son seguidos periódicamente de acuerdo con la práctica clínica de rutina. Todos los sujetos incluidos aceptaron participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado. Gracias a la cohorte CoRIS, en la que se incluyen más de 12.000 pacientes seguidos desde el año 2004, es posible describir el panorama de la infección por el VIH en los últimos años en España, sirviendo de plataforma para contestar nuevas preguntas de investigación de grupos de investigación epidemiológica, clínica y básica en VIH/SIDA.



### **1.3.- Revisión bibliográfica y estado de la cuestión.**

Desde que se introdujo la determinación de la carga viral para control de la infección por el VIH, la sensibilidad de la técnica ha ido aumentando considerablemente y con ella el nivel de aceptabilidad de control viral. De hecho, en la actualidad los niveles aceptables de control viral están incluso por encima de los valores de detección del laboratorio, es decir 20 copias/ml. Así, por ejemplo, las guías Europeas(19) y españolas(8) consideran como nivel óptimo de control de la replicación viral si los valores están por debajo de 50 copias/ml. En cambio, las Guías de la DHHS(20) consideran un valor aceptable de control por debajo de 200 copias/ml. La elección de estos límites no es arbitraria y se basa en estudios epidemiológicos donde se ha observado que los pacientes que tienen una carga viral por debajo estos límites tienen menos probabilidad de presentar eventos clínicos que aquellos pacientes que tienen cargas virales elevadas, sobre todo si estas sobrepasan las 1.000 copias/ml. Cuando un paciente presenta más de 2 determinaciones consecutivas por encima de 50 copias/ml(8) o por encima de 200 copias/ml(20) se considera que el paciente está en fracaso virológico y se debe realizar un cambio del TAR. El nuevo TAR se elige en función de la presencia de mutaciones acumuladas y del tratamiento previo. El problema surge cuando el fracaso ocurre con menos de 500 copias/ml donde la mayoría de los laboratorios son incapaces de ampliar el ARN y poder hacer un estudio de resistencias adecuado, por lo que en este caso se complica de forma notable el cambio. Existe un grupo de pacientes cuya frecuencia se desconoce pero que en algunas series pueden llegar hasta el 30%(21) donde presentan episodios de viremia de bajo grado (VBG) (>50 copias/ml pero inferiores a 1000 copias/ml) que pueden persistir más de 3-6 meses tras los cuales pueden quedar de forma espontánea indetectables sin cambiar el tratamiento o bien reaparecer en forma de blips (elevaciones transitorias de la carga viral que quedan indetectables en la siguiente determinación) o volver de nuevo en forma de VBG tras el cambio del TAR. En estas situaciones el clínico carece de las herramientas necesarias para tomar una decisión acertada (¿cambiar el tratamiento antirretroviral?, ¿mantener el mismo tratamiento y esperar?, ¿intensificar tratamiento?, ¿suspender el tratamiento y esperar?, ¿es un error de laboratorio por la técnica empleada?, etc). En el momento actual se desconocen cuáles son los factores que se asocian con la mayor frecuencia de VBG. Una de las hipótesis más aceptada es la

relación de los blips y VBG con episodios de baja adherencia(22–24). Uno de los factores que puede influir de forma más determinante es el tipo de técnica utilizada tal y como se ha encontrado cuando se compara la utilización de “Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan” con “Abbot Real Time” con mayor sensibilidad de la segunda(25). También influye el medio de transporte(26). Sin embargo, existe un número de pacientes no despreciable que presentan episodios de VBG con un grado de adherencia muy elevado y cuya técnica de determinación no difiere de otros pacientes que tienen carga viral indetectable. Por otro lado en un estudio reciente retrospectivo de casos y controles se ha observado que la carga viral elevada el inicio, el sexo masculino y presentar un correceptor CCR5 positivo fueron factores determinantes(14). También se ha relacionado con subtipos B del VIH(27) y con el grado de inmunoadactivación de los linfocitos T CD8+(28). Con respecto al TAR es muy importante tener en cuenta las interacciones como las que hay entre omeprazol y atazanavir o rilpivirina. Al parecer la monoterapia con inhibidores de la proteasa o las pautas potenciadas con inhibidores de la proteasa presentan con mayor frecuencia episodios de VBG que los pacientes tratados con triple terapia(23,29,30). Aunque existen resultados contradictorios, los pacientes con VBG tienen mayor probabilidad de fracaso terapéutico y aparición de resistencias que va a depender entre otros factores del grado y del tiempo de evolución de la misma. En general se ha observado que los pacientes con menos de 200 copias/ml o aquellos que presentan únicamente blips tienen menor probabilidad de fracaso y aparición de resistencias que aquellos con más de 400 copias/ml (22,31,32) Por otro lado no existen directrices claras con estos pacientes. Se desconoce si es mejor cambiar el tratamiento o esperar y continuar con el mismo. Y si se cambia el tratamiento y no se dispone de test de resistencias, ¿a qué pauta cambiar?

#### **1.4.- Justificación del interés científico.**

En la actualidad se desconocen cuáles son los factores asociados a VBG, y aunque en estudios previos se ha relacionado con determinados factores ya comentados previamente, no hay trabajos que evalúen estos factores en nuestro medio. Dado que estos pacientes tienen en general una mayor probabilidad de fracaso virológico, es necesario conocer la magnitud de este problema clínico y los factores que la contribuyen para identificar de forma precoz aquellos pacientes con riesgo de VBG y en la medida de lo posible poder evitarlas.

## **2.- Objetivos.**

Objetivo principal: Estudiar los factores asociados a la viremia de bajo grado en pacientes con infección VIH de la cohorte CoRIS que reciben tratamiento antirretroviral.

Objetivos específicos:

1. Estimar la prevalencia de viremia de bajo grado en pacientes con infección por VIH de la cohorte CoRIS (desde 2004 hasta el año 2017).
2. Evaluar cuales son los factores asociados de forma independiente a la presencia de VBG.
3. Desarrollar un nomograma predictivo que permita detectar con alta fiabilidad aquellos pacientes con riesgo de desarrollar VBG.



### **3.- Hipótesis.**

1. La prevalencia de viremia de bajo grado en los pacientes de la CoRIS no es elevada.
2. Existen factores relacionados con el VIH, características epidemiológicas y clínicas que se asocian con la presencia de viremia de bajo grado.
3. Mediante la aplicación de un modelo matemático predictivo se podrá elaborar un nomograma que permita detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar viremia de bajo grado.



## **4.- Metodología.**

### **4.1.- Diseño del estudio:**

Estudio prospectivo de cohortes con análisis retrospectivo de los pacientes VIH incluidos en la CoRIS.

### **4.2.- Sujetos (criterios de inclusión, exclusión, número y muestreo):**

Sujetos de estudio: Los pacientes de este estudio son adultos con infección por VIH de la cohorte nacional de la Red de Investigación en SIDA (RIS) (CoRIS).

Criterios de Inclusión:

En este estudio se pretende determinar la prevalencia de VBG y los factores asociados a su aparición en los pacientes VIH en tratamiento antirretroviral. Por ello, las personas elegibles serán pacientes sin tratamiento antirretroviral que inicien TAR y permanezcan en él durante al menos 6 meses, tengan 18 años o más y logren la supresión viral, definida como carga viral por debajo de 50 copias por mililitro, dentro de 3-9 meses después del inicio del TAR. Los pacientes sin seguimiento después de la supresión viral se excluirán del análisis.

Por tanto, se incluirán a todos los pacientes que presenten los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Haber iniciado TAR y haberlo recibido al menos durante 24 semanas.
3. Haber alcanzado una carga viral indetectable (< 50 copias/ml) en las 12-36 semanas después del inicio del TAR.
4. Continúen seguimiento después de la supresión viral.

Criterios de exclusión:

1. Presenten fracaso al tratamiento (2 determinaciones consecutivas con carga viral > 50 copias/ml y <500 copias/ml), cambien el TAR y queden indetectables 3 meses después del cambio.

2. Abandonen el tratamiento o el seguimiento.
3. Presenten una carga viral superior a 500 copias/ml.

Por tanto, se considerará fracaso terapéutico si la viremia en dos determinaciones consecutivas es superior a 500 copias/ml, pero aquellos pacientes con viremia inferior a 500 copias/ml que no cambien el TAR serán considerados dentro del grupo de VBG y serán incluidos en el estudio. También serán considerados como VBG si cambian el TAR pero persisten con viremias bajas (menos de 500 copias/ml). Se considerará fracaso y por tanto se excluirán del estudio si cambian el TAR y quedan indetectables o bien si presentan viremias superiores a 500 copias/ml. Si la elevación de la carga viral es transitoria y queda indetectable en la siguiente determinación sin cambio del TAR se denomina “blips” y tampoco se incluirán en el estudio.

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no de exclusión, serán clasificados en VBG o No VBG en función de si presentan o no viremias entre 50 y 499 copias/ml durante más de 3 meses. Los pacientes serán clasificados en 3 grupos:

- (1) No VBG: Pacientes con ninguna determinación de CV > 50 copias/ml durante el seguimiento.
- (2) VBG 50-199 copias/ml: Al menos 2 CV consecutivas entre 50-199 copias/ml durante al menos en un mes.
- (3) VBG 200-499 copias/ml: Al menos 2 CV consecutivas entre 50 y 499 copias/ml durante al menos en un mes, con al menos una de ellas entre 200 y 499 copias/ml.

Hemos utilizamos estas definiciones para ser coherentes con la literatura existente(33).

Se hará seguimiento de todos los pacientes que cumplan los criterios hasta fin del estudio o cumplimiento de algún criterio de exclusión.

Número de sujetos y muestreo: El tamaño muestral se ha calculado para determinar la prevalencia de viremia de bajo grado. Por análisis previos y tras revisión de la bibliografía, se estima que aproximadamente un 60% de los pacientes incluidos en la CoRIS podrán cumplir los criterios de inclusión y de ellos aproximadamente entre un 10 y un 30% de los pacientes tendrán VBG. Esto hace que puedan analizarse unos 4.200 pacientes de los que tendrán VBG unos 1.260 pacientes en el mejor de los casos. Por lo tanto para un nivel de confianza del 95%, una precisión del 3% y un proporción del 30% (la más elevada) se estima que se precisarán unos 846 pacientes. Si consideramos

un 5% de pérdidas, finalmente, el tamaño muestral mínimo que se espera incluir será de 890 pacientes.

Tipo de muestras: Se analizará plasma para determinación de la carga viral.

#### **4.3.- Variables a estudio.**

Variables principales:

1. Presencia de viremia de bajo grado (VBG) 50-500 copias/ml, que se dividirá en :

- (1) VBG50-199: N° y porcentaje de pacientes con CV 50-199 copias/ml.
- (2) VBG200-499: N° y porcentaje de pacientes con CV 200-499 copias/ml.

2. Variables explicativas, obtenidas de la base de datos de la cohorte CoRIS, que se analizarán como posibles factores asociados a VBG (Tabla 1):

- Sexo
- Edad
- Nivel educativo
- Forma de transmisión del VIH
- Recuento de CD4
- Carga viral al inicio del TAR
- Diagnóstico de SIDA
- Año de inicio del TAR
- Tipo de TAR
- Coinfección por VHB
- Coinfección por VHC

#### **4.4.- Análisis de datos.**

Se realizará un análisis descriptivo de las características de los pacientes al inicio del TAR utilizando tablas de frecuencia para variables categóricas, media y rango intercuartílico (RIQ) para variables continuas. Las diferencias en las características sociodemográficas y clínicas entre los pacientes que no experimenten VBG y los que experimenten VBG50-199 y VBG200-499 se evaluarán a través de la prueba de chi-cuadrado, y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para variables continuas. Posteriormente mediante un modelo de regresión logística multinomial multivariable se investigarán los factores sociodemográficos y clínicos asociados con VBG50-199 y VBG200-499 en comparación con los No VBG. Para el análisis de los datos se utilizará

Stata Software (versión 14, College Station, Texas, USA). Para el nomograma predictivo se utilizará el software libre de R y la librería “PredictABEL”.

#### **4.5.- Dificultades y Limitaciones.**

Una de las limitaciones es la definición de la viremia de bajo grado y su diferenciación del fracaso virológico con viremias bajas. Para evitar esta limitación se ha añadido una relación temporal (persistencia de más de 3 meses) y se han incluido en la definición de VBG aquellos que no cambian el TAR. Por lo tanto, podrían ocurrir dos situaciones: (1) que hubiera un mayor número de cambios del esperado del TAR ante la presencia de VBG, en esta ocasión estaríamos infraestimando el número de VBG, o bien (2) que hubiera un menor número de cambios del TAR, por lo que en esta ocasión se podría estar sobreestimando el número de VBG y realmente estar ante un fracaso virológico. La primera situación se ha intentado suplir permitiendo que tras el cambio se incluyera como VBG si continua con cargas virales elevadas, así no lo perderíamos del análisis. En la segunda situación tendríamos que asumir la sobrestimación.

Otra de las limitaciones viene derivada de la falta de información de la base de datos de CoRIS, ya que en ésta no se recogen datos sobre adherencia al TAR, interacciones, estudios de resistencia, los cambios de TAR o la técnica de cuantificación del ARN utilizada. Aunque como ya sabemos la técnica de cuantificación del ARN puede influenciar los valores de VBG, en todos los centros se utilizó un umbral de detección de 50 copias/ml. Además, puede existir un excesivo número de valores perdidos alguna de las variables de la base de datos de la CoRIS que nos impida obtener datos fiables.



## 5.- Plan de Trabajo.

- En primer lugar se solicitará a CoRIS-Biobanco RIS un proyecto para obtener las muestras de estudio y los datos clínicos asociados.
- Una vez sea aprobado el proyecto por la dirección de la CoRIS, durante los siguientes 12 meses se elaborará una base de datos en la que se buscará la presencia de viremia de bajo grado y se establecerán las diferentes categorías previamente definidas. Se implementarán variables clínicas, demográficas, relacionadas con el VIH, con el grado de inmunosupresión y tratamiento antirretroviral, y infecciones por VHB y VHC. Hay que tener en cuenta que todos los pacientes han sido ya previamente incluidos en la CoRIS y por lo tanto ya han firmado el consentimiento informado para participar en la cohorte prospectiva y para la obtención de muestras para biobanco. También han sido informados de que el manejo de datos se realizará conforme a la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).
- Durante los 6 meses siguientes se realizará el análisis de la base de datos.
- Tras el análisis definitivo de los datos se escribirán los manuscritos pertinentes y se procederá a la difusión de los resultados en los 2 años siguientes, mediante comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y publicación de artículos en revistas con factor de impacto.

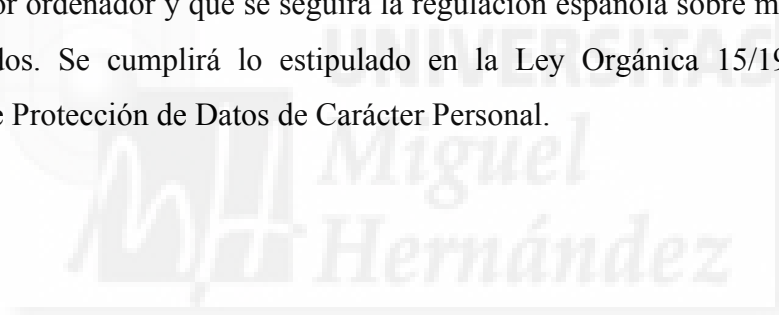
### 5.2.- Cronograma.



## **6.- Aspectos Éticos a tener en cuenta.**

El estudio estará sujeto a los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964) y posteriores revisiones. Se seguirán las normas de Buena Práctica Clínica dictadas por la Conferencia Internacional de Armonización de Directrices sobre Buena Práctica Clínica. Asimismo, se cumplirán los requisitos de las Autoridades Sanitarias Españolas establecidos en el Real Decreto 711/2002 de 19 de Julio.

Todos los pacientes han sido ya previamente incluidos en la CoRIS y por lo tanto ya han firmado el consentimiento informado para participar en la cohorte prospectiva y para la obtención de muestras para biobanco. A todos los pacientes, ya se les ha informado que su participación en el estudio no necesariamente se derivará un beneficio clínico y/o terapéutico directo para el paciente. Solo los investigadores tienen acceso a los datos. Los sujetos han sido informados de que los datos serán guardados y analizados por ordenador y que se seguirá la regulación española sobre manejo de datos computarizados. Se cumplirá lo estipulado en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.



## **7.- Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles.**

Este proyecto plantea por una parte evaluar la presencia de VBG en los pacientes con infección por VIH bajo tratamiento antirretroviral, y por otro lado cuales son los factores que la favorecen. La consecución de este estudio arrojará importante información sobre la magnitud de este problema clínico y de cuales son los factores que se asocian con la presencia de VBG en nuestro medio.

Dado que estos pacientes tienen en general una mayor probabilidad de fracaso virológico, los resultados de nuestro estudio contribuirán a que los clínicos que siguen estos pacientes identifiquen precozmente a aquellos con factores de riesgo de VBG, y en la medida de lo posible poder evitarlos. Con el desarrollo de un nomograma predictivo podremos detectar con una alta fiabilidad aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar VBG.

Además, la posibilidad de identificar pacientes con riesgo de aparición de VBG facilitará la evaluación de futuras estrategias para evitarlas y ayudará al diseño de nuevos ensayos dirigidos a estudiar el impacto clínico las VBG.

## 8.- Presupuesto:

**Euros**

### A. Gastos de Personal o Intensificado

En este proyecto no se precisa personal añadido.

### B. Gastos de Ejecución

#### 1) Adquisición de bienes y contratación de servicios:

- Análisis estadístico: 1.500

- Edición de Manuscritos: 1.500

#### 2) Gastos de Viajes

- Viajes a congresos: 2.000

---

**Total Solicitado: 5.000**

**Total + 21% Costes Indirectos: 6.050**



## 9. Bibliografía.

1. Gottlieb MS. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. Am J Public Health. 5 de junio de 2006;96(6):250-2.
2. Haverkos HW, Curran JW. The current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. CA Cancer J Clin. 32(6):330-9.
3. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. julio de 1987;317(4):185-91.
4. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet (London, England). 5 de julio de 2003;362(9377):22-9.
5. Becerra JC, Bildstein LS, Gach JS. Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic. Microb Cell. 5 de septiembre de 2016;3(9):450-74.
6. van Sighem AI, Gras LAJ, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F, ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. AIDS. 19 de junio de 2010;24(10):1527-35.
7. Barouch DH, Deeks SG. Immunologic strategies for HIV-1 remission and eradication. Science. 11 de julio de 2014;345(6193):169-74.
8. GeSIDA. Documento de consenso de GeSIDA/plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. [Internet]. [citado 18 de junio de 2018]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wpcontent/uploads/2018/01/gesida\\_TAR\\_Gesida\\_y\\_PNS\\_2018.pdf](http://gesida-seimc.org/wpcontent/uploads/2018/01/gesida_TAR_Gesida_y_PNS_2018.pdf)
9. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 27 de agosto de 2015;373(9):795-807.
10. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med. 27 de agosto de 2015;373(9):808-22.
11. Thiébaud R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercié P, Dabis F, et al.

- Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidémiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS*. 26 de mayo de 2000;14(8):971-8.
12. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. [Internet]. [citado 18 de Junio de 2018]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
  13. Aguilera A, Alba JMG, Lamas LM, Suárez MLM, Galán JC. [A review on new commercial methods for HIV-1 and HCV viral load determinations]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. enero de 2010;28 Suppl 1:62-7.
  14. Vancoillie L, Demecheleer E, Callens S, Vogelaers D, Vandekerckhove L, Mortier V, et al. Markers associated with persisting low-level viraemia under antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother*. abril de 2014;69(4):1098-103.
  15. Churchill D, Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015. *HIV Med*. agosto de 2016;17 Suppl 4:s2-104.
  16. European AIDS Clinical Society (EACS). Guías clínicas EACS 9.0. [Internet]. [citado 18 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/files/guidlines-9.0-spanish.pdf>
  17. Palmer S, Wiegand AP, Maldarelli F, Bazmi H, Mican JM, Polis M, et al. New real-time reverse transcriptase-initiated PCR assay with single-copy sensitivity for human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol*. octubre de 2003;41(10):4531-6.
  18. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczar D, Rubio R, et al. [Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. enero de 2007;25(1):23-31.
  19. European AIDS Clinical Society. Guías clínicas EACS 9.0. 2017.
  20. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.
  21. Ryscavage P, Kelly S, Li JZ, Harrigan PR, Taiwo B. Significance and Clinical Management of Persistent Low-Level Viremia and Very-Low-Level Viremia in

- HIV-1-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* julio de 2014;58(7):3585-98.
22. Nettles RE. Intermittent HIV-1 Viremia (Blips) and Drug Resistance in Patients Receiving HAART. *JAMA.* 16 de febrero de 2005;293(7):817.
  23. Leierer G, Grabmeier-Pfistershammer K, Steuer A, Geit M, Sarcelletti M, Haas B, et al. Factors Associated with Low-Level Viraemia and Virological Failure: Results from the Austrian HIV Cohort Study. Harrigan PR, editor. *PLoS One.* 13 de noviembre de 2015;10(11):e0142923.
  24. Konstantopoulos C, Ribaud H, Ragland K, Bangsberg DR, Li JZ. Antiretroviral Regimen and Suboptimal Medication Adherence Are Associated With Low-Level Human Immunodeficiency Virus Viremia. *Open Forum Infect Dis.* 14 de enero de 2015;2(1):ofu119-ofu119.
  25. Sire J-M, Vray M, Merzouk M, Plantier J-C, Pavie J, Maylin S, et al. Comparative RNA Quantification of HIV-1 Group M and Non-M With the Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 v2.0 and Abbott Real-Time HIV-1 PCR Assays. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* marzo de 2011;56(3):239-43.
  26. Portman M, Lacey C. Apparent low-level HIV RNA viraemia related to sample processing time. *HIV Med.* octubre de 2012;13(9):578-9.
  27. Saison J, Tardy J-C, Scholtes C, Icard V, Trabaud M-A, Perpoint T, et al. Low-level viremia is associated with non-B subtypes in patients infected with HIV with virological success following HAART introduction. *J Med Virol.* junio de 2013;85(6):953-8.
  28. Taiwo B, Hunt PW, Gandhi RT, Ellingson A, McKenna M, Jacobson JM, et al. CD8+ T-Cell Activation in HIV-1-Infected Patients Experiencing Transient Low-level Viremia During Antiretroviral Therapy. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* mayo de 2013;63(1):101-4.
  29. Ghosn J, Flandre P, Cohen-Codar I, Girard P-M, Chaix M-L, Raffi F, et al. Long-term (96-week) follow-up of antiretroviral-naïve HIV-infected patients treated with first-line lopinavir/ritonavir monotherapy in the MONARK trial. *HIV Med.* febrero de 2010;11(2):137-42.
  30. Pozniak A, Gupta RK, Pillay D, Arribas J, Hill A. Causes and Consequences of Incomplete HIV RNA Suppression in Clinical Trials. *HIV Clin Trials.* 6 de octubre de 2009;10(5):289-98.

31. Saison J, Ferry T, Demaret J, Maucort Boulch D, Venet F, Perpoint T, et al. Association between discordant immunological response to highly active anti-retroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol*. junio de 2014;176(3):401-9.
32. Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaud H, Haubrich R, Kuritzkes DR, et al. Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1–Infected Patients Experiencing Persistent Low-Level Viremia During First-Line Therapy. *J Infect Dis*. 15 de agosto de 2011;204(4):515-20.
33. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Vandenhende M-A, Ingle S, May M, Chene G, Zangerle R, et al. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS*. 28 de enero de 2015;29(3):373-83.





## 10. Anexos.

Sexo [n (%)]	Diagnóstico de SIDA <sup>d</sup> [n (%)]
Varón	No
Mujer	Si
Edad	Anticuerpos VHC <sup>e</sup> [n (%)]
Media [años (RIC <sup>a</sup> )]	No
<50	Si
≥50	Desconocido
Grupo de transmisión [n (%)]	Antígeno superficie VHB <sup>f</sup> [n(%)]
Homo/bisexual	No
UDVP <sup>b</sup>	Si
Heterosexual	Desconocido
Otro/desconocido	Tipo de TAR <sup>g</sup> [n (%)]
Nivel de educación [n (%)]	2 ITIAN <sup>h</sup> + 1 ITINN <sup>j</sup>
No o educación obligatoria	2 ITIAN <sup>h</sup> + 1 IP/r <sup>k</sup>
Secundaria o Universitaria	2 ITIAN <sup>h</sup> + 1 II <sup>m</sup>
Desconocida	Otro/No especificado
CD4+ recuento [n (%)]	Año inicio del TAR <sup>g</sup> [n (%)]
Mediana [células/ml (RIC <sup>a</sup> )]	2004 – 2007
<200	2008 – 2011
200-499	2012 – 2015
≥500	
Desconocido	
Carga viral VIH <sup>c</sup> [n (%)]	
<100000	
≥100000	
Desconocido	

Tabla 1. Variables explicativas.

<sup>a</sup>RIC, Rango intercuartílico; <sup>b</sup>UDVP, Usuario de drogas por vía parenteral; <sup>c</sup>VIH, virus de inmunodeficiencia humana; <sup>d</sup>SIDA, Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida; <sup>e</sup>VHC, virus de la hepatitis C; <sup>f</sup>VHB, virus de la hepatitis B; <sup>g</sup>TAR, tratamiento antirretroviral; <sup>h</sup>ITIAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos; <sup>j</sup> ITINN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; <sup>k</sup>IP/r, Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir; <sup>m</sup>II, Inhibidores de la Integrasa.