

# Influencia sobre la evolución del cociente CD4/CD8 de la utilización de distintas pautas de tratamiento antirretroviral

**-PROYECTO DE INVESTITACIÓN-**

**Máster en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional  
Universidad Miguel Hernández  
Septiembre 2015**

ALUMNA: Gertrudis Terol Esclapez.

TUTORA: Mar Masià Canuto. Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de Elche. Profesora asociada al departamento de Medicina UMH.

## **Abstract:**

**BACKGROUND:** CD4/CD8 ratio is a potential marker of immune activation and risk of developing non-AIDS events. A low ratio is associated with persistent chronic immune dysfunction, T cell activation and immune senescence. An optimal response to antirretroviral (AVR) therapy requires normalization of CD4/CD8 ratio, but this only occurs in a minority of patients.

**END POINT:** To determine the evolution of CD4/CD8 ratio in HIV patients on effective AVR therapy in relation to the different ARV regimens used and whether there are differences among them or not.

**METHODS:** A cohort of HIV patients from 1980-2014 is analyzed, receiving suppressor regimens based on non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTI), Protease Inhibitors (PI) or integrase inhibitors (II) with a duration of at least 6 months and a CD4/CD8 ratio  $\leq 1$ , at the beginning of the different each regimen.

**RESULTS:** There were 880 treatment regimens studied, including 502 patients with a mean age of 41.95 years, mostly men (78.49%) of Spanish nationality (81.28%). The HIV infection risk factors were: 46.02% users of intravenous drugs, 23.51% homosexuals and 22.51% heterosexuals. Hepatitis C co-infection, was found in %. Broadly, with each treatment regimen, there is a trend towards and increase of the CD4 / CD8 ratio during the follow up, and a minority of patients have achieved the goal of normalization (ratio  $\geq 1$ ). The different treatment regimens, seem to determine a different evolution of the cd4/cd8 ratio, observing a better trend with the II regimen, but these data are yet to be analyzed.

**CONCLUSIONS:** Finding differences among ARV regimens, could contribute to develop better therapies targeting immune restoration in HIV patients.

## **1. INTRODUCCIÓN**

En la infección crónica por VIH, clásicamente se produce una disminución temprana de los linfocitos naive CD4+, CD8+, así como de linfocitos de memoria CD4+ (1,2,3) y por el contrario, una expansión de linfocitos CD8+ que se traduce finalmente en un agotamiento del pool de linfocitos CD4+, a expensas de un aumento del pool de linfocitos CD8+ (4,5). Esto se relaciona directamente con progresión a SIDA y mortalidad.

En la actualidad, el tratamiento antirretroviral (TARV) permite la supresión viral y la normalización del recuento de los linfocitos CD4+, y ambos son los marcadores principales de control de la infección VIH en la práctica diaria. Pero la normalización de linfocitos CD4+ en pacientes con buen control inmunoviológico, no indica necesariamente un sistema inmunológico normal. De hecho, los pacientes VIH con TARV efectiva, presentan un mayor riesgo de morbimortalidad y desarrollo de eventos no sida que suponen una disminución de la esperanza de vida, al compararlos con individuos de la población general de la misma edad (6,7,8). Los mecanismos responsables de este aumento de riesgo, no se conocen con exactitud, aunque se sugiere que la disfunción inmune persistente sería el factor fundamental (9, 10).

El recuento de linfocitos CD4+ y la medición de la carga viral, son marcadores de progresión ampliamente reconocidos y a diario son utilizados como criterio de inicio o modificación del tratamiento, de valoración del riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas, criterio de valoración en ensayos clínicos, etc. Sin embargo, fruto de la necesidad de entendimiento de la disfunción inmune que existe a pesar del “aparente” TARV efectivo, es necesario que los biomarcadores clásicos, den paso a nuevos marcadores inmunes pronósticos.

Se está acumulado evidencia suficiente, para el uso del cociente CD4/CD8 como posible marcador de activación inmune y riesgo de desarrollo de eventos no sida. En la era pre-TARGA ya se reconocía la relación CD4/CD8 como predictor de SIDA pero, proporcionando información similar al recuento de CD4+.

Actualmente, sabemos que sólo una minoría de pacientes en tratamiento efectivo alcanza la normalización de dicho cociente (11,12,13). Un cociente bajo se ha asociado a disfunción inmune persistente por activación crónica de linfocitos T e inmunosenescencia (14,15), extrapolable a estudios previos en pacientes sin infección VIH. En pacientes ancianos, se ha relacionado la inversión del cociente CD4/CD8, con disfunción inmune e inmunosenescencia por expansión clonal de células T CD8+ como respuesta persistente a infecciones latentes como CMV (16).

Se postulan diferentes mecanismos que retroalimentan esta actividad inmune: por un lado debido a la persistencia de replicación viral de los reservorios del VIH (17,18); por otro, debido a la lesión crónica y translocación bacteriana del tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal (19); y debido a la replicación de otros patógenos co-infectantes, como el CMV y otros herpesvirus, que producen activación específica y persistente de linfocitos T CD8+ (20,21).

Una respuesta óptima al TARV requeriría la normalización del cociente CD4/CD8; y como hemos indicado anteriormente, sólo una minoría de los pacientes alcanzan ese objetivo. En relación a esta evidencia, los trabajos actuales investigan la importancia clínica de la normalización del cociente y la búsqueda de los factores asociados a la misma.

En esa línea de investigación, se ha relacionado un cociente bajo con el mayor riesgo de desarrollo de eventos no sida (22) y resultando ser precisamente el cociente, el mejor discriminador del riesgo de padecer eventos no sida graves, por delante de los predictores clásicos (recuento de linfocitos T CD4+, carga viral plasmática) (23). Lo cierto es que hay estudios interesantes que han relacionado

de forma independiente un cociente CD4/CD8 bajo con el desarrollo de linfoma de Hodgkin (24) o con la aterosclerosis subclínica (25,26).

Los factores asociados a la normalización del cociente, se han evaluado en distintos trabajos (27-30), aunque escasos todavía. Se ha objetivado asociación positiva entre el cociente CD4/CD8 con el nadir de CD4+ y el tiempo acumulado de tratamiento así como su inicio precoz; y asociación negativa con la carga viral basal. Además se sugiere un papel importante de los linfocitos naive CD8+ en la normalización de la respuesta inmune de los sujetos con TARV eficaz (31).

Por lo tanto, parece que el cociente CD4/CD8 podría ser un buen marcador del estado inmunológico, aunque las implicaciones de estos hallazgos son desconocidas en estos momentos. Los pacientes que alcanzan un cociente normal ( $\geq 1$ ), en principio tendrían un mejor perfil inmunológico y por tanto mejor pronóstico. Sin embargo, los pacientes con un cociente persistentemente bajo, a pesar de haber conseguido la supresión viral y la normalización de sus CD4+, podrían requerir más atención en cuanto de sus comorbilidades (cardiovasculares, renales, hepáticas, neurológicas, enfermedades de metabolismo óseo y desarrollo de cáncer). Esperamos que los estudios futuros proporcionen claridad adicional sobre el uso potencial de este biomarcador.

Para finalizar, el presente proyecto de investigación se ha desarrollado para el estudio de la evolución del cociente CD4/CD8 en los pacientes en tratamiento antirretroviral efectivo y para la búsqueda de factores asociados a su incremento y/o normalización, incluidas las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral durante el seguimiento de los paciente.

**Justificación:** Desde nuestro conocimiento, no existen trabajos que relacionen de forma independiente la evolución y/o la normalización del cociente con las distintas pautas de tratamiento empleadas. Desconocemos si la respuesta inmune desarrollada es sensiblemente diferente entre pautas y por tanto pudieran existir terapias dirigidas a una mejor restauración inmunológica de los pacientes VIH en TARV efectivo, como búsqueda de la excelencia clínica.

**Hipótesis:** Existen diferencias en la normalización del cociente CD4/CD8, según el tratamiento antirretroviral empleado.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO PRIMARIO**

Conocer la evolución del cociente CD4/CD8 en pacientes VIH en tratamiento en relación a las distintas pautas antirretrovirales empleadas durante el seguimiento y determinar si existen diferencias entre ellas.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Analizar los cambios en el cociente CD4/CD8 a lo largo del seguimiento.
- Analizar los factores predictores que se asocian a un mayor incremento del cociente CD4/CD8 en un período de tiempo.

- Evaluar el tiempo hasta alcanzar la normalización del cociente CD4/CD8 (cociente  $\geq$  a 1), con las distintas pautas antirretrovirales empleadas
- Analizar los factores predictores que se asocian a la normalización del cociente CD4/CD8.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Consultas monográficas de infección por VIH de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche.

### 3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, de análisis de los pacientes incluidos en una cohorte prospectiva.

### 3.3. SUJETOS DEL ESTUDIO

Se analizarán los pacientes incluidos en la cohorte de seguimiento de infección VIH de la citada unidad monográfica, desde Enero de 1980 hasta Junio de 2014.

Los **criterios de inclusión** son:

- Pacientes mayores de 17 años con infección por VIH-1.
- Pacientes que inician tratamiento antirretroviral durante el seguimiento.
- Se incluyen sólo las pautas que contengan alguno de los siguientes tipos de antirretrovirales: NNRTI, IP ó II.
- Se incluyen sólo las pautas de tratamiento antirretroviral que tengan una duración de, al menos 6 meses.
- Se incluyen sólo las pautas supresoras; Se ha definido pauta supresora para éste estudio, a aquella pauta de tratamiento en la que la carga viral es  $\leq$  400 copias/mL, en la revisión posterior a los 6 meses del inicio de la misma. \*La cifra responde a la necesidad de inclusión de pacientes que encontrándose en respuesta virológica completa, pudieran presentar blips ó pequeños repuntes temporales de carga viral no son significativos.

Los **criterios de exclusión** son:

- Pautas de tratamiento en pacientes en las que no hay medición de cociente CD4/CD8 y/o datos acerca de tipo de tratamiento (NNRTI, IP, II).
- Pautas de tratamiento con duración  $\leq$  6 meses.
- Pautas de tratamiento en pacientes con una sola revisión, en las que no se puede observar la evolución.
- Pautas de pacientes cuyos cocientes al inicio de la misma sean  $\geq$  1.

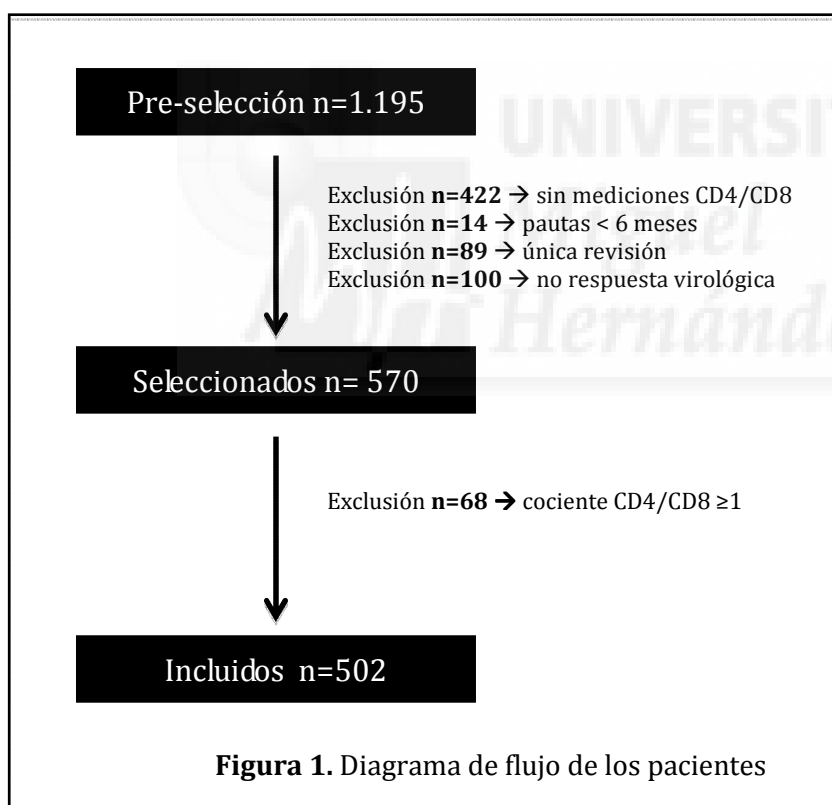
\*Para todos los criterios de exclusión citados, se eliminarán del estudio esas pautas, no al paciente en sí.

### **3.4. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES**

Para el proceso de inclusión de los pacientes en la cohorte de seguimiento del estudio, se seleccionaron todos los pacientes de una cohorte de seguimiento de infección por VIH mayor, con acceso a datos específicos de los pacientes, que son semanalmente introducidos en la base de datos mayor.

La citada base de datos incluye a 2.482 pacientes con un registro de 4.185 pautas de tratamiento. **Se pre-seleccionaron 1.195 pacientes** ( 2.357 pautas) en tratamiento antirretroviral con NNRTI, IP ó II. De ellos, **se excluyeron 422** por no presentar mediciones de CD4+ y CD8+ (*y de ellos, 10 pacientes se eliminaron por presentar cocientes >10, posiblemente por errores en la introducción de los datos*); **14** por presentar pautas menores a 6 meses de duración, **89** por presentar pautas con una única revisión, **100** pacientes por no presentar la respuesta virológica definida para el estudio y finalmente, **68** pacientes por presentar un cociente CD4/CD8  $\geq 1$ , al inicio de la pauta. **Quedaron por tanto un total de 502 pacientes.** (Figura 1.)

La cohorte depurada para el estudio presenta datos recogidos de 5.767 revisiones que conforman las 880 pautas de tratamiento pertenecientes a los 502 pacientes que se han incluido finalmente.



### **3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO**

La **variable respuesta** es el cociente CD4/CD8 en linfocitos de sangre periférica en cada revisión para todas las pautas de tratamiento antirretroviral empleadas en los pacientes incluidos según los criterios explicados anteriormente. Otra variable de respuesta secundaria, es el tiempo en alcanzar la normalización del cociente CD4/CD8 en las distintas pautas de tratamiento antirretroviral empleadas.

El resto de variables independientes que se analizarán son:

#### **VARIABLES CUANTITATIVAS**

- Edad
- Linfocitos CD4+ medidos en cada revisión para todas las pautas de tratamiento antirretroviral
- Área bajo la curva de la carga viral de cada pauta de tratamiento
- Tiempo en meses desde el diagnóstico positivo de VIH hasta el comienzo de tratamiento
- Tiempo en meses desde el comienzo del tratamiento hasta el fin de la pauta anterior, es decir, meses libres de TARV entre pautas.

#### **VARIABLES CUALITATIVAS**

- Sexo
- Nacionalidad española: si vs no
- Factor de riesgo: UDVP (usuario de drogas por vía parenteral), MSM (men who have sex with men), HSx (heterosexual), otros.
- Serología positiva para VHC: si vs no
- Tipos de tratamiento antirretroviral contemplados, definidas por el tercer fármaco: NNRTI ó IP ó II
  - NNRTI: terapias basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos
  - IP: terapias basadas en combinaciones con inhibidores de la proteasa
  - II: terapias basadas en combinaciones con inhibidores de la integrasa ( RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir)
- Tipos de pautas: naive ó simplificación ó rescate
  - Naive: primera pauta de tratamiento de un paciente
  - Simplificación: pautas de tratamiento de un paciente que, no son la primera y comienzan con una carga viral  $\leq 400$  copias/mL
  - Rescate: pautas de tratamiento de un paciente que, no son la primera y comienzan con una carga viral  $\geq 400$  copias/mL

### **3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En primer lugar se ha realizado un análisis descriptivo de las variables epidemiológicas e inmunoviológicas de los sujetos incluidos en el estudio. Las variables cualitativas se presentan con distribución de frecuencias o distribución absoluta. Las variables cuantitativas se resumen mediante media y desviación estándar.

La descripción de la evolución del cociente CD4/CD8 en los distintos tipos de TARV, según las pautas antirretrovirales empleadas (naive, simplificación y rescate), se presentan con mediana y rango intercuartílico (p25-p75) en diagramas de caja para resaltar los aspectos de la distribución de las observaciones.

En el presente proyecto, se describen los resultados del análisis descriptivo y sus tendencias. El análisis estadístico de las variables respuesta se realizará

posteriormente, y se discutirán éstos aspectos en base a las observaciones realizadas.

## 4. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS (N= 502)	
Edad	41,95 (SD: 10,33)
Género	
Mujeres	108 (21,51%)
Hombres	394 (78,49%)
Nacionalidad	
Española	408 (81,28%)
Extranjera	94 (18,73%)
Factor riesgo	
UDVP	231 (46,02%)
MSM	117 (23,31%)
HSx	113 (22,51%)
Otros	41 (8,17%)
VHC	
Positivo	260 (51,79%)
Negativo	242 (48,21%)
Tabla 1.	

Se incluyen 502 pacientes en el estudio, la mayoría fueron hombres (78,49%) de nacionalidad española (81,28%), con una edad media de 41,95 años. El grupo de riesgo de mayor peso en esta población, estaba representado por usuarios de drogas por vía parenteral [231(46,02%)], seguidos de un 23,51% de hombres que tienen relaciones con hombres y un 22,51% de sujetos heterosexuales. La frecuencia de co-infección por virus de la hepatitis C fue elevada; 260 pacientes (51,79%) tenían serología positiva para VHC. En la **Tabla 1** se muestra una descripción detallada de los sujetos del estudio.

En la **tabla 2**, se muestran las características de las diferentes pautas de tratamiento de los 502 pacientes incluidos en el estudio. En cuanto al tipo de tratamiento antirretroviral (TARV), 466 pautas (52,95%) fueron terapias basadas en inhibidores de la proteasa y 353 pautas fueron terapias basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa (40,11%). Sólo hubo 61 pautas de TARV (6,93%), con inhibidores de la integrasa y que corresponden a los pacientes con inclusión en la cohorte más recientes.

En la cohorte de seguimiento la mayoría de las pautas de TARV son en pacientes naive (47, 27%) y en pacientes con buena respuesta inmunoviológica, que reciben pautas de simplificación de antirretrovirales (42,15%). Tan sólo el 10,56% de las pautas son terapias antirretrovirales de rescate. El 92,24% de los pacientes recibe entre 1 y 3 pautas de TARV durante el seguimiento con una media de revisiones por pauta de 6.56. **Tabla 2.**

CARACTERÍSTICAS DE LAS 880 PAUTAS DE TRATAMIENTO (N=502)			
TIPO DE TRATAMIENTO			<b>Meses entre diagnóstico e inicio del TARV</b> 87,81 (SD:78,23)
	NNRTI      353 (40,11%) IP            466 (52,95%) II             61 (6,93%)		<b>Meses libres de tratamiento entre pautas*</b> 34,19 (DS: 34,03) *sin tener en cuenta las pautas naive
TIPO DE PAUTA			<b>Número de revisiones/pauta</b> 6,56 (DS: 5,06)
	<b>NAIVE</b> <b>416 (47,27%)</b> NNRTI            172 IP                    227 II                     20		<b>Número de pautas/paciente</b> 1→ 278 (55,38%) 2→ 130 (25,9%) 3→ 55 (10,96%) 4→ 24(4,78%) 5→11 (2,29%) 6→ 2 (0,4%) 7→ 2 (0,4)
	<b>SIMPLIFICACIÓN</b> <b>371 (42,15%)</b> NNRTI            150 IP                    227 II                     20		
	<b>RESCATE</b> <b>93 (10,56%)</b> NNRTI            31 IP                    58 II                     4		

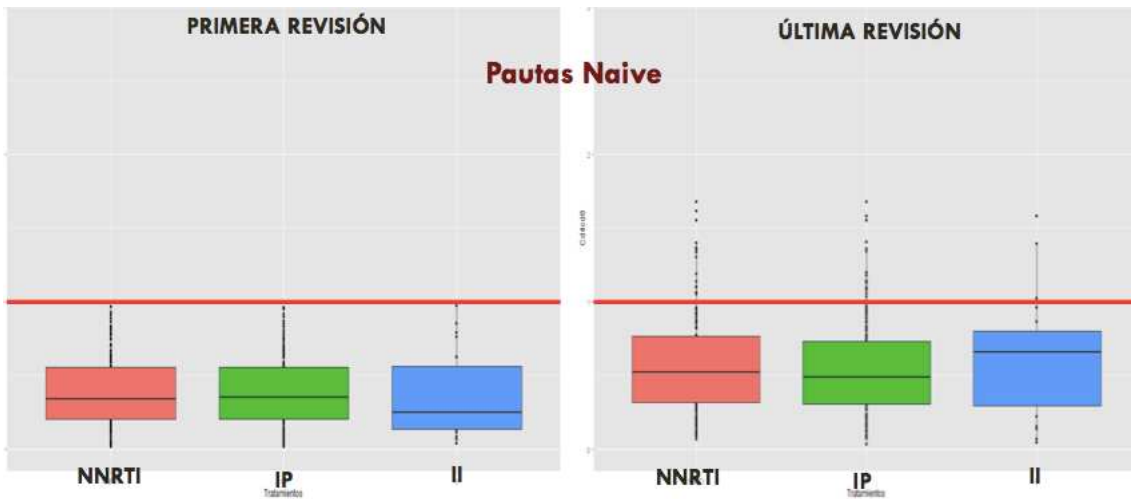
Tabla 2.

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA VARIABLE RESPUESTA

La **figura 2** y su tabla anexa, representan la evolución del cociente CD4/CD8 en las pautas naive. Para todos los gráficos, la línea roja representa el valor 1 del cociente. Las distribuciones corresponden a los valores del cociente CD4/CD8 en cada revisión y cada serie corresponde a los diferentes tipos de tratamiento antirretroviral empleados (NNRTI, IP, II).

Puede observarse aquí que la dispersión es discretamente mayor para todos los tipos de tratamiento en la última revisión de los cocientes; el que, por otra parte, presenta un valor promedio (las medianas de los 3 tipos de tratamiento) mayor que en la primera revisión con tendencia a conseguir valores mas cercanos a 1 y con muchas más observaciones que alcanzan el valor objetivo (cociente CD4/CD8  $\geq 1$ ) fuera del 50% central. Para las pautas basadas en inhibidores de la integrasa en última revisión, la caja presenta un sesgo negativo más evidente que el resto; es decir, la mediana está más cerca de los valores de cociente más altos, lo que implica que el 25% de las observaciones está más próxima al valor objetivo.



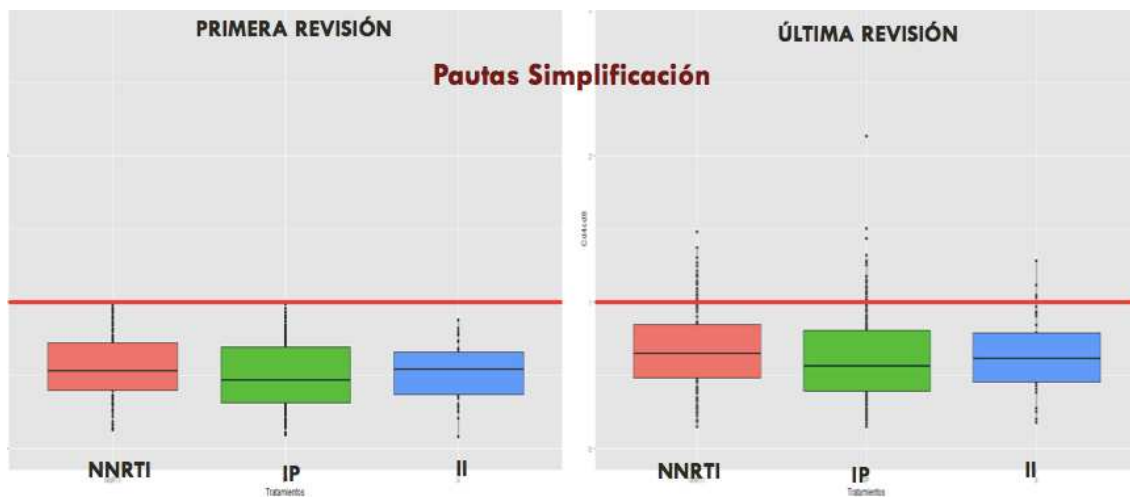


-Figura 2-

Pautas de tratamiento NAIVE		
	1º REVISIÓN CD4/CD8	ÚLTIMA REVISIÓN CD4/CD8
Mediana	0,34	0,5
Media	0,39	0,58
P25	0,20	0,31
P75	0,56	0,75

La **figura 3** y su tabla anexa, representan la evolución del cociente CD4/CD8 en las pautas de simplificación.

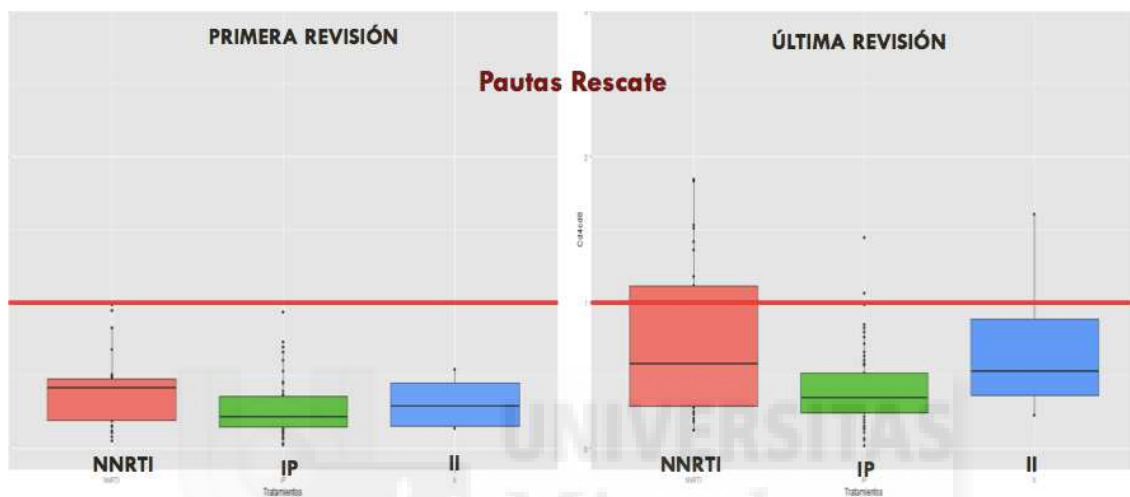
De nuevo la mediana de los 3 tipos de tratamiento está más próxima al objetivo (cociente CD4/CD8  $\geq 1$ ) en la última revisión, con mayor dispersión de datos y más observaciones alcanzando el objetivo fuera del 50% central, para todos los tipos de tratamientos de forma similar.



-Figura 3-

Pautas de SIMPLIFICACIÓN		
	1º REVISIÓN CD4/CD8	ÚLTIMA REVISIÓN CD4/CD8
Mediana	0,49	0,61
Media	0,52	0,68
P25	0,35	0,43
P75	0,70	0,84

La **figura 4** y su tabla anexa, representan la evolución del cociente CD4/CD8 en las pautas de rescate. En esta ocasión la dispersión de datos es mucho mayor en la última revisión, pero con sesgo positivo, es decir, la cola de la curva más larga se encuentra dirigida hacia los valores más próximos al objetivo (cociente CD4/CD8  $\geq 1$ ) y de nuevo la mediana de los 3 tipos de tratamiento está más próxima a valores de CD4/CD8 cercanos a 1 y también con más observaciones alcanzando el objetivo fuera del 50% central.



-Figura 4-

Pautas de RESCATE		
	1º REVISIÓN CD4/CD8	ÚLTIMA REVISIÓN CD4/CD8
Mediana	0,25	0,38
Media	0,31	0,53
P25	0,15	0,25
P75	0,43	0,65

## 5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Globalmente, se observa una tendencia hacia el incremento del cociente CD4/CD8 a lo largo del seguimiento, en relación al tratamiento antirretroviral empleado en el análisis de las distintas pautas; y un mayor número de pacientes que han alcanzado el objetivo de normalización (cociente  $\geq a 1$ ), aunque éstos últimos pacientes suponen una pequeña parte del total; al igual que lo observado en estudios anteriores que demuestran que sólo una minoría de pacientes en tratamiento antirretroviral efectivo alcanza la normalización del cociente CD4/CD8 (11,12,13).

Aunque de forma global se observa una tendencia hacia el incremento en los valores del cociente, también parece existir diferencias en el incremento en los diferentes tipos antirretrovirales (NNRTI, IP, II) para todas las pautas estudiadas. Además, las medianas de los tratamientos basados en inhibidores de la integrasa

(II) están más próximos a valores cercanos a la normalización, en relación a los otros antirretrovirales.

A continuación se plantea cómo podría abordarse el análisis estadístico para la conclusión de datos de éste proyecto de investigación y así demostrar la existencia de diferencias entre las pautas de TARV y el cociente CD4/CD8 alcanzado en los pacientes incluidos en esta cohorte de seguimiento.

Para comparar la hipótesis nula de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del cociente CD4/CD8 en los 3 tipos de tratamiento antirretroviral (NNRTI, IP, II), necesitamos utilizar [para cada pauta (naive, simplificación y rescate)] una prueba que permita comparar más de 2 grupos. Puesto que las poblaciones que queremos comparar no siguen una distribución normal, debemos aplicar la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis. Si el grado de significación (p-valor), resulta inferior al umbral que prefijaremos en 0,05, podremos rechazar la hipótesis nula y afirmar que hemos encontrado diferencias entre los tipos de antirretrovirales empleados.

Resultaría interesante comparar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del cociente CD4/CD8 en los tipos de tratamiento antirretroviral, al inicio y al final de cada pauta de cada paciente. Para ello utilizaremos un test para observaciones apareadas que permita comparar más de 2 grupos, asumiendo que las poblaciones no siguen una distribución normal. En este caso podemos utilizar el test no paramétrico de Friedman que consiste en asignar rangos a las observaciones de un mismo individuo. Se toman 4 mediciones de una misma observación en diferentes momentos del tiempo (al inicio y al final de cada pauta) y se les asigna un rango que oscilará entre 1 y 4. En la hipótesis nula de que no hay diferencias entre los tipos de tratamientos al inicio y al final de la pauta, no debería haber variación entre las 4 mediciones y la suma de los rangos de todos los individuos entre las 4 mediciones no debería diferir.

Finalmente para establecer si existe relación entre el tiempo hasta la ocurrencia del evento de interés (que podría ser la normalización del cociente y/o alcanzar cierto incremento del cociente, prefijando un valor de CD4/CD8) y los diferentes tipos de tratamiento, necesitaremos utilizar modelos de regresión y así evaluar el grado de asociación (en el análisis crudo y multivariante) y en el mejor de los resultados, poder predecir por ejemplo para un paciente nuevo, qué probabilidades tendrá de normalizar el cociente CD4/CD8 y/o alcanzar el incremento en el cociente que hayamos definido previamente (mediante coeficientes de regresión) según la pauta antirretroviral empleada.

Desde nuestro conocimiento, no existen trabajos que hayan relacionado de forma independiente la evolución y/o la normalización del cociente con las distintas pautas de tratamiento antirretroviral empleadas. La demostración de éstas diferencias con el desarrollo de éste proyecto, podría contribuir a la búsqueda de terapias dirigidas a una mejor restauración inmunológica de los pacientes VIH en tratamiento antirretroviral efectivo, como búsqueda de la excelencia clínica.

## **REFERENCIAS:**

1. Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F (2000) T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nat Immunol* 1: 285–289.
2. Lempicki RA, Kovacs JA, Baseler MW, Adelsberger JW, et al. (2000) Impact of HIV-1 infection and highly active antiretroviral therapy on the kinetics of CD4+ and CD8+ T cell turnover in HIV-infected patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 13778–13783.
3. Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, Adelsberger JW, et al. (2001) Identification of dynamically distinct subpopulations of T lymphocytes that are differentially affected by HIV. *J Exp Med* 194: 1731–1741.
4. Rabin RL, Roederer M, Maldonado Y, Petru A, et al. (1995) Altered representation of naive and memory CD8 T cell subsets in HIV-infected children. *J Clin Invest* 95: 2054–2060.
5. Ruiz-Mateos E, Garcia Garcia M, et al. Differential alterations of the CD4 and CD8 T cell subsets in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low CD4 T cell restoration. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1228-37.
6. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008;Jul 2;300(1):51-9.
7. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:262-70.
8. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141-55.
9. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Jun;908:244-54.
10. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD (2008) The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 22: 2409–2418. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2679976/>. Accessed 22 October 2013.
11. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, et al. Incidence of CD4/CD8 ratio normalization and its role in the onset of non-AIDS- related events. CROI 2014. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3-6, 2014. Boston. Abstract 753.
12. Emu B, Moretto WJ, Hoh R, Krone M, et al. Composition and function of T cell subpopulations are slow to change despite effective antiretroviral treatment of HIV disease. *PLoS One.*2014 Jan 21;9(1):e85613
13. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL 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 May 15;10(5):e1004078.
14. Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV- infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J Infect* 2013; 66: 57–66.
15. 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: e1004078.
16. Hadrup SR, Strindhall J, Køllgaard T, Seremet T, Johansson B, Pawelec G 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 Feb 15;176(4):2645-53
17. Boulassel MR, Chomont N, Pai NP, Gilmore N, et al. CD4 T-cell nadir independently predicts the magnitude of the HIV reservoir after prolonged suppressive antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Virology* 2012; 53:29e32.

18. Chun TW, Justement JS, Pandya P, Hallahan CW, et al. Relationship between the size of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reservoir in peripheral blood CD4<sup>+</sup> T-cells and CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> T-cell ratios in aviremic HIV-1- infected individuals receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases* 2002;185: 1672e6.
19. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, et al. (2006) Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 12: 1365–1371
20. Hunt P, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, et al. (2011) Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4<sup>+</sup> T cell recovery on antiretroviral therapy.
21. Pawelec G, Akbar A, Caruso C, Solana R, Grubeck-Loebenstien B, Wikby A. Human immunosenescence: is it infectious? *Immunological Reviews* 2005;205:257e68.
22. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD (2008) The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 22: 2409–2418.
23. Sergio Serrano-Villar, María Jesús Pérez-Elías, Fernando Dronda, José Luis Casado, 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 Jan 30;9(1):e85798. doi: 10.1371/journal.pone.0085798. eCollection 2014.
24. Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, Dal ML, Battegay M, Bohlius J, et al. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* 2009;113:5737e42.
25. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS* 2010;24:243e53.
26. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al. T-cell activation and immunosenescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *Journal of Infectious Diseases* 2011;203:452e63.
27. Torti, M. Prosperi, D. Motta, S. Digiambenedetto, et al. Factors influencing the normalization of CD4<sup>+</sup> T-cell count, percentage and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 449–458
28. Victor Leung, Jennifer Gillis, Janet Raboud, Curtis Cooper, et al. Predictors of CD4:CD8 Ratio Normalization and Its Effect on Health Outcomes in the Era of combination Antiretroviral Therapy. 2013 Oct 30;8(10):e77665. doi: 10.1371/journal.pone.0077665. eCollection 2013.
29. Sergio Serrano-Villar, Carolina Gutiérrez, Alejandro Vallejo, Beatriz Hernández-Novoa, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J Infect*. 2013 Jan;66(1):57-66.
30. Izadi N, Goetz MB, Graber CJ. Inverse Correlation of Initial CD8 Lymphocyte Count and CD4 Lymphocyte Response to Combination Antiretroviral Therapy in Treatment-Naive HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Jan 1;59(1):e1-3
31. Willard Tinago, Elizabeth Coghlan, Alan Macken, Julie McAndrews, et al. Clinical, Immunological and Treatment-Related Factors Associated with Normalised CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T-Cell Ratio: Effect of Naïve and Memory T-Cell Subsets. *PLoS One*. 2014 May 9;9(5):e97011. doi: 10.1371/journal.pone.0097011. eCollection 2014
32. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización Enero 2015)