



**FACTORES PREDICTORES DE SUPRESIÓN
VIROLÓGICA A LARGO PLAZO EN
PACIENTES VIH Y CARACTERIZACIÓN DE
LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA.**

Autora: Ana Elena Guillamón Sánchez

Licenciada en Medicina. Residente Medicina Interna

Tutora: Mar Masiá Canuto

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital General de Elche

Curso 2016-2017

ÍNDICE

1.	Resumen	Página 3
2.	Abreviaturas	Página 4
3.	Introducción	Página 5-7
4.	Hipótesis	Página 8-9
o	Objetivos	
5.	Material y métodos.	Página 10-12
o	Diseño del estudio	
o	Población a estudio	
o	Criterios de selección	
o	Tamaño muestral	
o	Variables del estudio	
6.	Análisis estadístico	Página 13
7.	Resultados	Página 14-22
8.	Discusión	Página 23-25
9.	Conclusiones	Página 26
10.	Bibliografía	Página 27-28

1. RESUMEN

Objetivos: Describir los factores determinantes de supresión virológica a largo plazo en personas infectadas por el VIH tras inicio de una pauta antiretroviral supresora. Caracterizar la evolución de la respuesta inmunológica mediante la recuperación de CD4.

Material y métodos: estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 337 pacientes que habían alcanzado la supresión virológica tras inicio de TAR y con un seguimiento posterior de al menos 10 años. Se utilizó como variable dependiente el mantener la CVS de forma continua vs discontinua en el tiempo. Se analizaron variables demográficas, clínicas, tratamiento, inmunológicas, desarrollo de eventos SIDA y mortalidad en ambos grupos.

Resultados: de los 337 pacientes incluidos en el estudio, 57 (16,91%) pacientes habían mantenido la CVS de forma continua durante el seguimiento, frente a 280 (83,09%) que lo habían mantenido de forma intermitente. En análisis primario se encontró que el grupo de CVS no mantenida presentaba una edad de adquisición menor (29 años vs 31 años, $p=0,018$), mientras que era mayor el tabaquismo (83,6% vs 70,2%, $p=0,018$), UDVP (53,1% vs 31,6%, $p=0,004$) como factor de riesgo en la vía de transmisión. La coinfección con VHC también fue mayor en este grupo (54,9% vs 40,9%, $p=0,046$). Muy a destacar el hecho de que en el grupo de CVS continua no se recogiera ninguna muerte frente a los 24 casos del otro grupo ($p=0,003$). El resto de variables, incluida la presencia de eventos SIDA al diagnóstico y durante la evolución no mostraron significación. En el análisis multivariante de las variables significativas confirmó que el ser UDVP era un factor de riesgo para no mantener CVS de forma continua (RR 3,879 (IC 95% (1,07-14,067), $p=0,003$). En cuanto a la recuperación de CD4 fue mayor en los pacientes con CVS mantenida, para lo que se calculó la mediana de la diferencia entre los CD4 últimos y los iniciales en ambos grupos (350(-357 – 929) vs 157(-1410- 1354), $p=0,001$).

Conclusiones: El ser UDVP es un factor de riesgo para no mantener la carga viral suprimida. La respuesta inmunológica mediante recuperación de CD4 es mayor en los pacientes con CVS mantenida. Los pacientes con CVS no mantenida podrían tener mayor mortalidad.

2. ABREVIATURAS

CDC	Center for Diseases Control and Prevention
CMV	Citomegalovirus
CV	Carga viral
CVS	Carga viral suprimida
DM	Diabetes Mellitus
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
HTA	Hipertensión arterial
IP	Inhibidores de la proteasa
IT	Inhibidores de la integrasa
ITIAN	Inhibidores análogos de la transcriptasa inversa
ITINAN	Inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa
ITL	Infección tuberculosa latente
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia inmune adquirida
TAR	Terapia antirretroviral
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
VHB	Virus de Hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

3. INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) en 1981 con la descripción de los primeros casos en los Angeles y Nueva York el paradigma de esta enfermedad ha cambiado, pasando de una enfermedad mortal a ser una enfermedad crónica hoy en día.

Sin embargo, el VIH continúa siendo un importante problema de salud pública. Según la OMS (5), a finales del 2014, el número total de personas infectadas, ascendía a 37 millones. Los datos en España según el Ministerio de Salud y el Instituto de Salud Carlos III (6) indican que, la mediana de edad de los nuevos diagnósticos es de 35 años, siendo el 85%, hombres. Resultados que coinciden con el resto de países occidentales, ya que de acuerdo a las cifras aportadas por el CDC americanos (Center for Diseases Control and Prevention) (7), casi el 50% de los nuevos diagnósticos se realizan en personas de menos de 40 años.

El cambio de paradigma mencionado ha ocurrido gracias a la aparición de los fármacos antirretrovirales y en concreto al uso de la triple terapia que ha conseguido disminuir la replicación viral manteniendo en la mayoría de pacientes con adecuado cumplimiento terapéutico niveles indetectables de la misma, lo que en la terminología médica se conoce como carga viral suprimida (CVS) junto con la recuperación de la inmunidad mediante el aumento de los CD4. Pero su uso no sólo ha repercutido en estos 2 aspectos, sino que hay estudios que avalan que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes VIH, ha salvado más años de vida que la fibrinólisis en el infarto agudo de miocardio, ha disminuido el gasto sanitario e incluso ha producido una relación coste-efectividad mejor que la de la mayoría de intervenciones sanitarias (por ejemplo la dislipemia). (9)

Sin embargo, y a pesar del tratamiento antirretroviral, los pacientes VIH mueren más jóvenes que la población general (8). Esto se ha relacionado con el mayor riesgo de aparición y a edades más tempranas de: enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática, fracturas y cáncer, que a su vez se postula que se deba a un estado de inflamación persistente consistente en disregulación inmune, coagulopatía y replicación viral oculta.

Se especula que el estado proinflamatorio que genera la infección, surge como consecuencia de la destrucción del tejido linfoide intestinal que se inicia durante las primeras horas de la infección. Mehandru et al (10), demostraron que el daño intestinal parece no recuperarse tras la instauración del TAR, favoreciendo la translocación bacteriana y de esta manera, a la inmunoactivación e inflamación; lo que podría acelerar el proceso aterosclerótico.

Probablemente sea esa variabilidad individual en el estado inflamatorio de los pacientes el que haga que unos presenten mejor evolución que otros. Esta afirmación es una de las líneas actuales más potentes de investigación en el VIH.

Revisando bibliografía hay muy poco escrito sobre si hay diferencias entre los pacientes que mantienen carga viral suprimida de forma constante y prolongada después de iniciar TAR de aquellos que si bien de forma global la mantienen suprimida no es de forma continua en el tiempo, sino que han tenido varios blips (repuntes de la carga viral intermitentes en el tiempo). (1), (4).

Es conocido que la principal vía de transmisión de VIH actual es la sexual, lo que podría explicar que la presencia de otras enfermedades con la misma vía de transmisión puedan influir en la evolución de los pacientes.

Entre los estudios realizados existen datos de que la presencia de eventos SIDA previa al inicio de tratamiento son predictores de CVS no continua (1), así como de mayor elevación de los biomarcadores inflamatorios (3).

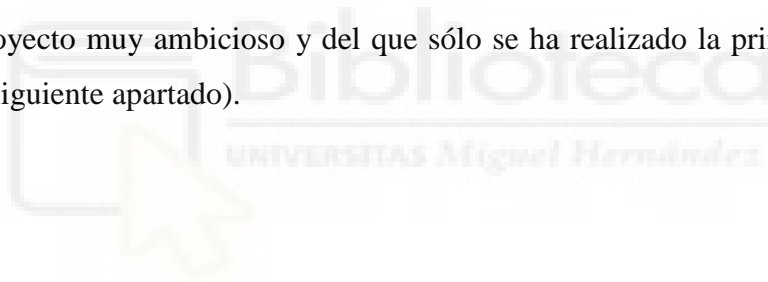
También factores de riesgo cardiovascular como HTA, dislipemia, DM, y tabaquismo están relacionados con tener parámetros inflamatorios más elevados (PCR, Cistatina, Dímero D, IL-6 y TNF-alfa), siendo el tabaco el que mayor significación presenta (3). Esto puede ser explicado por el aceleramiento en la aterosclerosis que este hábito produce. Lo mismo ocurre con pacientes con $CD4 < 200$ cel/uL al diagnóstico, en los que a menor CD4 peor control.

Resultados controvertidos se han descrito con el uso de estatinas y aspirina como fármacos antiinflamatorios para modificar el riesgo cardiovascular en los pacientes VIH pensando en ese estado inflamatorio(3), (11).

En lo que se refiere a la TAR describen que los pacientes naive y aquellos que iniciaron tratamiento después del año 2000 tienen más probabilidades en mantener CVS (3), (4), hecho que concuerda con la consolidación de triple terapia antiretroviral como tratamiento de elección, obteniéndose mejores resultados en los que incluían inhibidores de la proteasa potenciados (4). Además una adherencia temprana podría mejorar esa respuesta viral sostenida.

En cuanto a la evolución de los CD4 en los pacientes con CVS parece que no todos la alcanzan igual ni se comportan igual, de forma que existen varios patrones de caída de la CV que pueden explicar la variabilidad en la recuperación de la inmunidad (2).

Dada la escasez de estudios, lo diferentes en cuanto a las variables analizadas y el interés que puede suponer el conocer factores predictores de la evolución de los pacientes tras el diagnóstico de VIH nos planteamos la necesidad de realizar un estudio en el que se recojan de forma conjunta las variables consideradas ya de interés por resultados previos junto a otras no incluidas pero que se considere que lo pudieran tener. Este es un proyecto muy ambicioso y del que sólo se ha realizado la primera parte (se explica en el siguiente apartado).



4. HIPÓTESIS:

En personas infectadas por VIH existen diversos factores, tales como características sociodemográficas, estado inmunoviológico basal, presencia de coinfecciones y el tratamiento antirretroviral que podrían ser determinantes en la obtención de una respuesta virológica supresora mantenida a largo plazo. Además la presencia de factores cardiovasculares adicionales como la hipertensión, dislipemia, diabetes y tabaquismo podrían ser predictores de la evolución futura en personas VIH.

Así mismo, en pacientes que mantienen la CVS de forma continua podría ocurrir una evolución inmunológica más favorable en comparación con aquellas personas que no la mantienen de forma constante en el tiempo.

- **Objetivo general:**

Conocer los factores determinantes de la supresión virológica mantenida a largo plazo en personas infectadas por el VIH tras el inicio de una pauta de TAR supresora eficaz y caracterizar la respuesta inmunológica a largo plazo.

- **Objetivos específicos:**

Para conocer los factores determinantes de la supresión virológica mantenida a largo plazo tras el inicio de una pauta TAR supresora:

- Comparar las características demográficas entre los grupos de: edad, sexo, nacionalidad y grupo de riesgo de adquisición de la infección por VIH.
- Comparar los CD4 al inicio de la primera pauta entre los grupos.
- Comparar la carga viral al inicio del TAR.
- Comparar las diferentes combinaciones de las pautas de tratamiento antirretroviral entre los grupos.
- Comparar la presencia de coinfecciones por virus de hepatitis B y C, infección tuberculosa latente y toxoplasma.
- Comparar la presencia de eventos SIDA en ambos grupos al diagnóstico.

Para la caracterización de la respuesta inmunológica:

- Comparar la recuperación de los CD4 entre los grupos.
- Comparar el desarrollo de eventos SIDA en ambos grupos.
- Comparar mortalidad entre grupos.



5. MATERIAL Y MÉTODOS

○ Diseño del estudio

Se trata de un estudio longitudinal retrospectivo de una cohorte de pacientes con infección por VIH y con carga viral suprimida tras inicio de tratamiento antirretroviral en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Infecciosas de Elche.

Aclarar que el término de carga viral suprimida se ha modificado con el tiempo. Antes del año 2000 se consideraban que estaban suprimidos aquellos que tenían < 200copias/ml y después del 2000 se puso como objetivo un baremo más estricto de < 50 copias/ ml. En nuestro estudio se consideraron los pacientes suprimidos según el año en que se consiguió la primera supresión.

○ Población de estudio

Pacientes VIH en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Infecciosas de Elche y que habían alcanzado la supresión virológica después de tratamiento antirretroviral con un seguimiento posterior de al menos 10 años. Los pacientes incluidos habían alcanzado la primera supresión entre 1994 y 2007.

○ Criterios de selección de los pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes VIH incluidos en la base de datos de HGU de Elche que alcanzaron la supresión virológica tras el inicio de tratamiento antirretroviral y han sido seguidos durante 10 ó más años. Estos pacientes se han dividido en dos grupos:

1. Pacientes que han mantenido la supresión virológica durante un periodo de seguimiento posterior de, al menos, 10 años.

2. Pacientes que no han sido capaces de mantener la supresión virológica de forma constante durante los siguientes 10 años de seguimiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no alcanzaron la supresión virológica tras inicio de TAR.
- Pacientes sin TAR.
- Pacientes menores de 18 años en el momento de realización del estudio.
- Pacientes sin consentimiento informado.
- Pacientes con un seguimiento inferior a 10 años.



- **Variables del estudio**

La variable de interés (dependiente) del estudio fue la clasificación de los pacientes en casos y controles según hubieran mantenido la CVS de forma continua o intermitente durante el seguimiento.

En cuanto a las variables independientes se estudiaron variables sociodemográficas como edad (al diagnóstico de VIH y a la supresión), sexo y nacionalidad. Se tuvieron en cuenta la presencia de factores de riesgo cardiovasculares: HTA, DM y tabaquismo, como predictores de mantener o no la supresión virológica de forma continua basándonos en un probable estado de inflamación persistente.

Se determinó el riesgo de adquisición de VIH estableciéndose 5 grupos (1= UDVP, 2= Sexual, 3= Hemoderivados, 4= Desconocido y 5= Transmisión vertical).

Se recogió el TAR de inicio con división en 7 grupos de acuerdo a las diferentes combinaciones (0= 2 ITIAN+ITINAN, 1= 2 ITIAN+IP, 2= 2vITIAN +IT, 3= Doble terapia, 4= Cuádruple terapia, 5= Simple terapia, 6 = 3 ITIAN, 7 = Otras combinaciones), así como el estadio VIH antes de iniciar tratamiento (CDC) y el año de supresión virológica según fuera antes o después del año 2000.

Para la caracterización de la evolución inmunoviroológica y clínica se recogió la CV inicial, los CD4 últimos, la diferencia entre los CD4 últimos e iniciales, tiempo de seguimiento, la presencia de eventos SIDA al diagnóstico o su desarrollo durante la evolución y el evento muerte.

Se estudió su asociación con coinfecciones como VHC, VHB, toxoplasma e infección tuberculosa latente, mediante serología en el caso de la tres primeras o con el resultado de Mantoux en la cuarta.

- **Tamaño muestral**

Se incluyeron todos los pacientes de la base de datos de Elche que cumplieran los requisitos arriba expuestos, un total de 337 pacientes. Basados en un estudio previo(Kathryn (1)), para detectar una diferencia de 200 cel/uL entre la mediana de CD4 final y la inicial, se estima un poder estadístico del 96,8% asumiendo nivel de confianza del 95% para nuestra muestra de 337 pacientes.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

En un primer lugar, se realizó un análisis descriptivo global de las variables descritas previamente.

Para las variables categóricas como vía de transmisión, nacionalidad, TAR de inicio, etc, se utilizó el Test Chi². Mientras que para las variables continuas como edad, CD4 inicial y último, edad de supresión y de diagnóstico y carga viral al diagnóstico se utilizaron pruebas no paramétricas por no cumplir criterios de normalidad de acuerdo al test de Kolmogorov ($n > 30$), en concreto se utilizaron: Prueba de U de Mann- Withney para las muestras independientes y Wilcoxon para las muestras dependientes (evolución de CD4).

Con las variables con resultado estadísticamente significativo en el estudio bivariado se realizó un multivariante mediante una regresión binaria.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p menores de 0,05.

7. RESULTADOS

○ Características basales de los pacientes.

En este estudio se incluyeron un total de 337 pacientes. Las principales características de los pacientes de forma global se resumen en la tabla 1.

Un total de 262 (77,7%) pacientes eran varones frente a 75 (22,3%) mujeres. En cuanto a la nacionalidad la gran mayoría eran españoles 304 (90,2%) frente a 33 (9,8%) extranjeros. La edad de diagnóstico (rango intercuartílico) fue de 29 (16-72) años.

De los pacientes incluidos 57(16,91%) habían mantenido CVS de forma continua durante todo el seguimiento, frente a 280 (83,09%) pacientes que lo habían mantenido de forma intermitente.

El principal mecanismo de transmisión fue el ser UDVP con 165 (49%) casos, seguido por la transmisión sexual 143(42,5%), factor de riesgo desconocido 25(7,4%) pacientes y el antecedente de transfusión en 1 (0,3%) paciente. No se recogió ningún caso de transmisión vertical.

En lo que se refiere al estado inmunológico basal presentaban una mediana (rango intercuartílico) de carga viral de 8.000 (0-3.250.000) copias/ml y una mediana de linfocitos CD4 al inicio de 354 (33-1655) cel/uL siendo menor a 200 cel/uL en 90 (26,7%) de los pacientes.

Los factores de riesgo cardiovascular presentaban las siguientes frecuencias: HTA 161 (47,8%) de los pacientes, tabaquismo presente o pasado en 274(81,3%) y DM en 43 (12,8%) pacientes.

El TAR de inicio más frecuente tras el diagnóstico fue la triple terapia: combinación de análogos de la transcriptasa inversa con inhibidores de la proteasa en 116 (34,4%) pacientes o con no análogos de la transcriptasa inversa en 78(23,1%) pacientes siendo el resto de opciones mucho menos frecuentes.

En el análisis de coinfecciones, el VHC estuvo presente en 169 (50,1%) pacientes, VHB en 17(5%) pacientes y la infección tuberculosa latente en 45 (13,4%) pacientes. Además la serología del toxoplasma fue positiva en 114 pacientes (13,4%). El evento SIDA estuvo presente al diagnóstico en 111(32,9%) pacientes.

Tabla 1. *Estudio descriptivo global de la población estudiada*

<u>Demográficas</u>		
Sexo		
-	Mujer	75 (22,3%)
-	Hombre	262 (77,7%)
Edad diagnóstico		29 RIC (16-72)
Edad supresión		38 (20-81)
Nacionalidad		
-	Español	304(90,2%)
-	No español	33(9,8%)
<u>Riesgo de adquisición</u>		
-	UDVP	165(49%)
-	Sexual	143(42,5%)
-	Hemoderivados	1(0,3%)
-	Desconocido	25 (7,4%)
-	Transmisión vertical	0
<u>Clínicos</u>		
-	HTA	161 (47,8%)
-	DM	43(12,8%)
-	Fumador	274(81,3%)
Estadio		
-	A1	78(23,1%)
-	A2	118(35 %)
-	A3	53(15,7%)
-	B1	6(1,8%)
-	B2	6(1,8%)
-	B3	15(4,5%)
-	C1	7 (2,1%)
-	C2	16(4,7%)
-	C3	42 (12,5%)
SIDA		111(32,9%)
<u>Inmunológicos</u>		
CD4 inicial		354 (33-1655)
-	CD4<200 al diagnóstico	90 (26,7%)
CV inicial		8000 (0-3.250.000)
<u>Co infecciones</u>		
VHB positivo		17 (5%)
VHC positivo		169 (50,1 %)
Toxoplasma positivo		114 (33,8 %)
ITL		45(13,4%)
<u>TAR inicial</u>		
-	ITIAN+ITINAN	78 (23, 1%)
-	ITIAN+IP	116 (34, 4%)
-	ITIAN+IT	1 (0, 3%)
-	DOBLE TERAPIA	40(11,9 %)
-	CUADRUPLE TERAPIA	18 (5,3%)
-	SIMPLE TERAPIA	62(18,4%)
-	3 ITIAN	12(3,6%)
-	OTROS	2(0,6%)
<p>UDVP: usuario de drogas vía parenteral. HTA: hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. CV inicial: carga viral inicial. ITIAN: inhibidor análogo de la transcriptasa inversa. ITINAN: inhibidor no análogo de la transcriptasa inversa. IT: inhibidor de la integrasa. IP: inhibidor de la proteasa. VHC: virus hepatitis C. VHB: virus de hepatitis B.ITL: infección tuberculosa latente.</p>		

- **Factores determinantes de la supresión virológica mantenida a largo plazo**

Después del análisis descriptivo de forma global se realizó un análisis bivariado utilizando como variable dependiente la clasificación en: casos (n=57) y controles (n=280) según hubieran mantenido la CVS de forma continua o no respectivamente durante los al menos 10 años de seguimiento. Tabla 2.

Entre las variables cuantitativas se encontró que la mayor edad en el momento del diagnóstico se asociaba de forma estadísticamente significativa con la supresión virológica mantenida a largo plazo con una mediana y un rango intercuartílico menor entre los controles (31 (16-61) vs 29(11-72), $p=0,018$). En el resto de variables sociodemográficas como sexo, nacionalidad o edad de la supresión no se encontraron resultados significativos.

De los 5 factores de riesgo de adquisición de VIH considerados en el estudio se obtuvo que el ser UDVP se asociaba a los pacientes con CVS no mantenida (53,1% vs 31,6% con una $p= 0,003$). La transmisión sexual tuvo resultados muy cercanos a la significación, se asociaba con mantener CVS de forma mantenida 54,4% vs 40,4%, $p=0,053$.

En las variables clínicas analizadas se encontró que el ser fumador se asociaba con no mantener la CVS de forma continua (83,6% vs 70,2%, $p= 0,018$), mientras que la HTA fue más frecuente en los pacientes con CVS mantenida (59,6% vs 45,4%, $p=0,049$).

El estadio de los pacientes al diagnóstico tuvo resultados muy cercanos a la significación con $p=0,057$ (ver tabla 2).

La presencia de eventos SIDA al diagnóstico no resultó estadísticamente significativo para ninguno de los 2 grupos pues su frecuencia fue muy similar, 31,6% en pacientes con supresión virológica mantenida vs 33,2% en controles, $p= 0,811$.

La situación inmunoviroológica basal fue estudiada midiendo 3 variables: CD4 inicial, CV al diagnóstico y porcentaje de pacientes con $CD4 < 200$ cel/uL al diagnóstico. De estas 3 variables los CD4 iniciales mostraron una significación marginal con una mediana y rango intercuartílico menor al diagnóstico de los pacientes que alcanzaron

supresión virológica y la mantuvieron en el tiempo frente a aquellos que no (277,5 (33-970) vs 359 (39-1688), $p=0,099$). La CV al diagnóstico no mostró significación ni tampoco el porcentaje de $CD4 < 200$ cel/uL, el primero presentó una mediana (rango intercuartílico) menor (32.499 vs 50.000, $p= 0,528$) y el segundo un porcentaje ligeramente mayor (43,9% vs 37,7%, $p= 0,695$) en el grupo de CVS continua.

Las diferentes opciones de tratamientos en los 2 grupos no mostraron diferencias significativas (ver tabla 2). Además, de forma muy similar en ambos grupos, la mayor parte de los pacientes incluidos alcanzaron la supresión después del año 2000, siendo ligeramente mayor en el grupo de pacientes con CV suprimida continua pero sin llegar a alcanzar significación 64,9% vs 61,8%, $p=0,657$.

En el apartado de coinfecciones se encontró únicamente significación con la presencia de VHC, siendo mayor en el grupo de CVS no mantenida en el tiempo (54,9% vs 40,4%, $p=0,046$).

Posteriormente, realizó un análisis multivariante utilizando como variable dependiente el ser un caso o un control y como variables independientes aquellas con resultado estadísticamente significativo en el univariante o con la $P < 0.1$ (edad de diagnóstico, factor de riesgo: UDVP y sexual, estadio CDC, coinfección por VHC, HTA, tabaquismo y CD4 iniciales).

Como resultado se obtuvo que el ser UDVP es un factor inversamente asociado a la supresión virológica mantenida a largo plazo con un $RR= 2,285$ (IC 95% (1,24-4,2), o lo que es lo mismo, el ser UDVP es un factor para no mantener la CV suprimida de forma continua y por tanto pertenecer al grupo de controles. El resto de variables no mostraron significación. *Tabla 3.*

Tabla 2. Estudio comparativo entre casos (pacientes que mantienen la respuesta virológica a largo plazo) y controles.

VARIABLES	CASO	CONTROL	P
<u>Demográficas</u>			
Sexo, hombre	43(75,4%)	219 (78,2%)	0,646
Edad diagnóstico	31(16-61)	29(11-72)	0,018
Edad de supresión	39(27-64)	39(20-81)	0,944
Nacionalidad, español	51(89,5%)	253(90,4%)	0,786
<u>Riesgo de adquisición</u>			
UDVP	18(31,6%)	147(53,1%)	0,003
Sexual	31(54,4%)	112 (40,4%)	0,053
Hemoderivados	0	1(0,4%)	0,650
Transmisión vertical	0	0	
Desconocido	13(22,8%)	59 (21,3%)	0,801
<u>Clínicos</u>			
HTA	34 (59,6%)	127 (45,4%)	0,049
DM	9 (15,8 %)	34 (12,4%)	0,483
Fumador	40 (70,2 %)	234 (83,6 %)	0,018
Estadio			
-A1	5(8,8%)	64(24,6%)	
-A2	24(42,1%)	94(33,6%)	
-A3	8(14%)	45(16,1%)	
-B1	1(1,8%)	5(1,8%)	
-B2	0	6(2,1%)	0,057
-B3	6(10,5%)	9 (3,2%)	
-C1	1(1,8%)	6 (2,1 %)	
-C2	2 (3,5%)	14(5 %)	
-C3	10 (17,5%)	32 (11,4%)	
SIDA al diagnóstico	18(31,6%)	93(33,2%)	0,811
<u>Inmunológicos</u>			
CD4 inicial	277,5 (33-970)	359(39-1688)	0,099
CD4< 200 cel/uL	18(43,9%)	72(37,7%)	0,459
CV inicial	32.499(0 - 1.000.000)	50.000(0- 3.250.000)	0,528
<u>Coinfecciones</u>			
VHC	23(40,4%)	146 (54,9%)	0,046
VHB	3(5,3%)	14(5,4 %)	0,956
Toxoplasma	20(35,1 %)	94 (42,7 %)	0,219
ITL	8 (14,5 %)	37(16,4%)	0,731

TAR inicial			
-2 ITIAN+ITINAN	11(19,6%)	67(24,5 %)	0,572
-2 ITIAN+IP	17(30,4%)	99 (36,3 %)	
-2 ITIAN+IT	0	1(0,4%)	
- DOBLE TERAPIA	7(12,5%)	33(12,1%)	
- CUADRUPLE TERAPIA	6 (10,7%)	12(4,4%)	
- MONOTERAPIA	12(21,4 %)	50(18,3%)	
- 3 ITIAN	3(5,4 %)	9 (3,3 %)	
- OTROS	0	2 (0,7%)	
Año supresión			
-Antes del 2000	20(35,1%)	107 (38,2%)	0,657
-Después del 2000	37(64,9%)	173 (61,8%)	
<p>UDVP: usuario de drogas vía parenteral. HTA: hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. CV inicial: carga viral inicial. ITIAN: inhibidor análogo de la transcriptasa inversa. ITINAN: inhibidor no análogo de la transcriptasa inversa. IT: inhibidor de la integrasa. IP: inhibidor de la proteasa. VHC: virus hepatitis C. VHB: virus de hepatitis B. ITL: infección tuberculosa latente.</p>			



Tabla 3. *Análisis multivariante de los factores predictores de respuesta viral mantenida a largo plazo.*

Variable	RR	IC 95%	p
Edad diagnóstico	0,939	(0,967-1,032)	0,939
UDVP			
- No	3,879	(1,070-14,067)	0,039
- Si	1		
Sexual			
- No	1,202	(0,393-3,679)	0,747
- Si	1		
HTA			
- No	0,640	(0,319-1,283)	0,209
- Si	1		
Fumador			
- No	1,347	(0,605-2,998)	0,465
- Si	1		
Estadio			
- A1	0,308	(0,072-1,309)	0,111
- A2	1,215	(0,429-3,437)	0,714
- A3	0,956	(0,297-3,072)	0,940
- B1	0	(0-...)	
- B2	0	(0-...)	
- B3	3,59	(0,838-15,420)	0,085
- C1	0,650	(0,058-7,217)	0,726
- C2	0,824	(0,140-4834)	0,830
- C3	1		
CD4 inicial	1	(0,998-1,002)	1
VHC			
- No	0,698	(0,247-1,972)	0,497
- Si	1		
UDVP: usuario de drogas vía parenteral. HTA: hipertensión arterial. VHC: virus hepatitis C			

○ **Evolución clínica e inmunológica**

Después del estudio de los factores predictores de mantener la supresión virológica se realizó un análisis de la evolución de estos pacientes tras 10 años de seguimiento. Las variables estudiadas fueron: CD4 últimos, aumento de CD4 (diferencia entre CD4 últimos e iniciales), tiempo de seguimiento, desarrollo de eventos SIDA y mortalidad. Los resultados se exponen en la tabla 4.

Ambos grupos tuvieron una mediana de seguimiento de 14 años con un rango intercuartílico ligeramente mayor en los pacientes sin CVS de forma continua (10-22) vs (10-19) en aquellos con supresión virológica mantenida, $p=0,656$.

El desarrollo de eventos SIDA estuvo presente en ambos grupos sin mostrar datos significativos con un porcentaje mayor en pacientes con CVS mantenida 5,3% frente a 3,9% en pacientes sin supresión virológica mantenida, $p=0,713$.

El número absoluto de CD4 en el último recuento fue mayor en los pacientes que mantuvieron la supresión virológica a largo plazo, con una mediana de 661(165-1489) cel/uL frente a los controles, en los que fue de 539 (47-1775) cel/uL ($p= 0,357$). Además para la caracterización de la respuesta inmunológica, se calculó la mediana de la diferencia de la variable CD4 último con CD4 inicial, siendo mayor en los que mantuvieron la supresión virológica 350 (-357 -929) cel/uL frente a 157 (-1410 -1354) cel/uL en los controles, $p= 0,001$). *Tabla 4.*

Dato muy a destacar es que el evento muerte sólo se ha producido en los pacientes que no mantienen la CVS de forma continua durante los 10 años de seguimiento y tras la primera supresión de la carga viral, 24 vs 0 y $p=0,003$.

Tabla 4. Evolución clínica y respuesta inmunológica

Variable	CASO	CONTROL	p
CD4 último	661 (165-1489)	539(47-1775)	0,010
CD4 diferencia*	350(-357 -929)	157(-1410-1354)	0,001
Eventos SIDA	3 (5,3%)	11 (3,9%)	0,713
Mortalidad			
- No	57(100%)	135(84,9%)	0,003
- Si	0	24(15,1%)	
Años de seguimiento	14(10-19)	14(10-22)	0,606
*CD4 diferencia= mediana de CD4último-CD4inicial			

El hecho de la presencia de valores negativos en los intervalos se explica porque si bien no fue lo frecuente, en algunos pacientes los CD4 últimos fueron menores a los iniciales, siendo esto menos frecuente en aquellos con supresión virológica mantenida.

Fue para la visualización de esta variabilidad entre casos y controles para lo que se realizó otro estudio, en concreto el Test de Wilcoxon comparando los Cd4 iniciales y finales de ambos grupos a la vez.

Tabla 5. *Evolución inmunológica*

Variable	N	Z	p
<u>CASOS</u>			
CD4 inicial- CD4 último			
<i>Rangos –(a)</i>	171		
<i>Rangos +(b)</i>	63	-7581	<0,0001
<i>Empates (c)</i>	6		
<i>Total</i>	240		
<u>CONTROLES</u>			
CD4 inicial- CD4 último			
<i>Rangos – (a)</i>	44		
<i>Rangos + (b)</i>	6	-5527	<0,0001
<i>Empates (c)</i>	0		
<i>Total</i>	50		

(a)CD4inicial< CD4 último. (b) CD4 inicial>CD4 último.(c) CD4 inicial=CD4 último

Z: basado en los rangos positivos.

7. DISCUSIÓN

En nuestro estudio varios de los resultados obtenidos son de interés y es que se han obtenido factores predictores de la evolución y se ha evidenciado una respuesta inmunológica con una recuperación de CD4 mayor en el grupo de pacientes con CVS de forma mantenida en el tiempo con respecto a aquellos que la mantienen de forma intermitente.

En lo que se refiere a los factores predictores, el hecho de que ser no UDVP sea un factor protector para mantener la CVS de forma continua puede resultar lógico, y es que el ser UDVP nos habla de que se trata en muchas ocasiones de pacientes con enfermedades mentales, bien previas a la dependencia a los tóxicos o secundarias, lo que dificulta la conciencia de enfermedad y por tanto el cumplimiento terapéutico y como consecuencia control del VIH. Protopopescu et al. ya describió en su estudio que la transmisión sexual se asociaba a mantener la CVS con respecto a los UDVP(4).

Otro dato de interés de nuestro estudio es que la mortalidad sólo estuvo presente en el grupo de los pacientes con CVS de forma no mantenida, pero esto es un dato que habría que confirmar con estudios que incluyan un mayor tamaño muestral. Se han revisado los datos para comprobar los resultados y para confirmar que el seguimiento ha sido de 10 años al menos desde la supresión virológica tanto para los casos como para los controles. No se ha realizado una regresión de Cox para evaluar la influencia de otras variables en dicho resultados y, por tanto, no se puede descartar que la asociación encontrada en el análisis univariante pierda la significación tras el ajuste por otros factores. Por ejemplo, la supresión mantenida se asocia de forma inversa con el consumo de drogas por vía parenteral, que a su vez se asocia a mayor mortalidad (16). También puede haber un sesgo al tener muchos más controles que casos, aunque el número de muertes es proporcionalmente mucho mayor de lo esperado.

En cuanto a la evolución de los CD4 si bien en ambos grupos hubo aumento con resultados significativos, fue en aquellos con CVS continua en los que se observó un aumento mayor, esto se apoya en los resultados similares que se obtuvieron en el estudio de Kathryn et al (1), con una diferencia de unos 200 cel/uL más de linfocitos CD4 a favor de los pacientes con CVS continua

Se habla de que existen diferentes patrones de recuperación de CD4 en el tiempo y que no todos tienen el mismo pronóstico, y es que no es tanto la caída de la carga viral en los primeros 6 o 12 meses sino la carga viral acumulada de los pacientes hasta la supresión lo que se asocia con la aparición de los eventos SIDA (2).

Estos diferentes patrones en la recuperación de la inmunidad justifican que a pesar de tener CV suprimida, aquellos que no recuperan CD4 o lo hacen más lento puedan desarrollar eventos SIDA, en nuestra cohorte 3 pacientes con CVS mantenida desarrollaron algún evento SIDA durante la evolución.

Aquí se analizó la CV inicial como predictor de evolución no siendo significativo para la evolución en lo que respecta a nuestra variable dependiente pero quizás la medida de la carga viral acumulada comentada en el párrafo de arriba podría vislumbrar si existen diferencias sobre todo en cuanto a la aparición de dichos eventos como aboga Marconi et al (2).

No se han encontrado tampoco diferencias en este estudio en el uso de las diferentes pautas terapéuticas con respecto a mantener o no una supresión. Nuestros datos coinciden con los de Kathryn et (1), no así con lo publicado por Protopopescu et al.(4), probablemente esto pueda ser explicado porque en el segundo sólo se comparó el uso de los diferentes inhibidores de la proteasa o el uso combinado de 2 inhibidores análogos de la transcriptasa inversa obteniéndose resultados favorecedores hacia los primeros. Esto pudo suponer un sesgo para el resto de fármacos.

El tabaco resultó ser significativo en el análisis univariante con un mayor consumo en los pacientes con CVS no mantenida. El incremento del riesgo cardiovascular con el tabaco es conocido desde hace años, pero además hay artículos que afirman que los pacientes VIH fumadores en tratamiento activo tienen más riesgo de morir por fumar que por el propio VIH, multiplicándose por 2 este riesgo si se compara con la población general (15), (14). Según Valiathan et al. (13) el tabaquismo y la infección por VIH influyen de forma independiente pero negativa en la activación y respuesta de los linfocitos T. En un futuro sería interesante completar nuestro estudio con la regresión de Cox incluyendo el tabaco como variable influyente.

La coinfección por VHC y la HTA mostraron resultados significativos en el univariante pero no en el multivariante, estas resultaron ser importantes en el estudio en el que se incluyeron los biomarcadores como marcadores de inflamación (3). En nuestro estudio no se pudieron incluir los biomarcadores por no disponer de ellos pero se plantea en un futuro hacer una selección pacientes de esta cohorte para hacer un subanálisis en el que se incluyan.

En cuanto a las ventajas de este estudio se encuentra que el tamaño muestral de nuestra cohorte es mayor a estudios similares. También el tiempo de seguimiento es otro punto a destacar pues es muy similar y no desdeñable en ambos grupos con una mediana de 14 años.

Como limitaciones encontramos varias: el ser un estudio unicéntrico, la diferencia en el tamaño de la cohorte entre casos y controles con mucho mayor número de controles, el desconocimiento de aparición de eventos no SIDA y de otros cofactores durante la evolución que podrían haber influido en la mortalidad, así como la ausencia de un modelo de regresión para evaluar dicho evento. También es una limitación que la infección tuberculosa latente utilizada en el estudio se determinó mediante Mantoux, no se recogieron otras coinfecciones como el Citomegalovirus (CMV) ni la sífilis.

8. CONCLUSIONES

1. El uso de drogas por vía parenteral se asocia con una menor probabilidad de supresión virológica mantenida a largo plazo
2. La respuesta inmunológica, medida por recuperación de linfocitos CD4, es mejor en los pacientes con supresión virológica mantenida a largo plazo.
3. Nuestros datos sugieren que existe una mayor mortalidad en los pacientes que no consiguen mantener la supresión virológica a largo plazo, si bien la ausencia de ajuste por otras variables no permite extraer conclusiones firmes. Sería idóneo disponer de datos con estudios de mayores dimensiones que confirmen nuestros resultados



9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Bello KJ, Mesner O, O'Bryan TA, Won SH, Lalani T, Ganesan A, Agan BK, Okulicz JF. Factors associated with 10 years of continuous viral load suppression on HAART. *BMC Infect Dis.* 2016 Jul 22;16:351
2. Marconi VC, Grandits G, Okulicz JF, Wortmann G, Ganesan A, Crum-Cianflone N, Polis M, Landrum M, Dolan MJ, Ahuja SK, Agan B, Kulkarni H; Infectious Disease Clinical Research Program (IDCRP) HIV Working Group. Cumulative viral load and virologic decay patterns after antiretroviral therapy in HIV-infected subjects influence CD4 recovery and AIDS. *PLoS One.* 2011;6(5):e17956
3. Mooney S, Tracy R, Osler T, et al. Elevated Biomarkers of Inflammation and Coagulation in Patients with HIV Are Associated with Higher Framingham and VACS Risk Index Scores. *PLoS One.* 2015; 10: e0144312.
4. Protopopescu C, Carrieri MP, Raffi F, Picard O, Hardel L, Piroth L, Jadand C, Pierret J, Spire B, Leport C; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group. Prolonged viral suppression over a 12-year follow-up of HIV-infected patients: the persistent impact of adherence at 4 months after initiation of combined antiretroviral therapy in the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Nov 15. [Epub ahead of print]
5. OMS. No Title [Internet]. 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
6. III carlos. No Title [Internet]. 2016. Available from: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_EPI-VIH_2000-2013_def.pdf
7. No Title [Internet]. 2016. Available from: <http://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/statistics.html>
8. Lohse N¹, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, Vaeth M, Obel N. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 16;146(2):87-95.
9. Gazzard B. Antiretroviral therapy for HIV: medical miracles do happen. *Lancet* 2005; 366: 378

10. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med.* 2006;3(12):2335–48.
11. Eckard AR, Jiang Y, Debanne SM, Funderburg NT, McComsey GA. Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2014 Apr 15; 209(8):1156–64.
12. Miller CJ, Baker JV, Bormann AM, Erlandson KM, Huppler Hullsiek K, Justice AC, et al. Adjudicated morbidity and mortality outcomes by age among individuals with HIV infection on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2014 Apr 11; 9(4):e95061. doi: [10.1371/journal.pone.0095061](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095061) PMID:24728071
13. Valiathan R¹, Miguez MJ², Patel B³, Arheart KL⁴, Asthana D⁵. Tobacco smoking increases immune activation and impairs T-cell function in HIV infected patients on antiretrovirals: a cross-sectional pilot study. *PLoS One.* 2014 May 19;9(5):e97698. doi: [10.1371/journal.pone.0097698](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097698). eCollection 2014.
14. Helleberg M¹, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fätkenheuer G, Costagliola D, d'Arminio A, Cavassini M, Smith C, Justice AC, Gill J, Sterne JA, Obel N. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS.* 2015 Jan 14;29(2):221-9.
15. Helleberg M¹, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Gerstoft J, Nordestgaard BG, Obel N. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013 Mar;56(5):727-34. doi: [10.1093/cid/cis933](https://doi.org/10.1093/cid/cis933). Epub 2012 Dec 18.
16. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013 Feb 1;91(2):102-2).