

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**RESPUESTA INMUNOLÓGICA DISCORDANTE
EN PACIENTES CON INFECCIÓN O POR EL
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
NO TRATADAS PREVIAMENTE QUE INICIAN
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN
ACTIVIDAD (TARGA): PREVALENCIA
FACTORES, PREDICTORES Y EVOLUCIÓN
CLÍNICA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Lara María Tamargo Chamorro

Bajo la dirección de los doctores

Rafael Rubio García
Ángel del Palacio Pérez-Medel

Madrid, 2010

ÍNDICE..... Pag. 5.

1. INTRODUCCIÓN.....	7.
1.1 Características del virus de la inmunodeficiencia adquirida humana.....	8.
1.2 Conceptos sobre inmunopatología en la infección por VIH.....	10.
1.2.1 Mecanismos de linfopenia.....	11.
1.2.2 Respuesta inmune frente a la infección por VIH.....	14.
1.2.3 Estadaje de la infección.....	16.
1.3 Impacto del tratamiento antirretroviral de gran actividad en la infección VIH:.....	20.
1.3.1 Generalidades.....	20.
1.3.2 Aspectos inmunológicos.....	23.
1.4 Conceptos sobre respuesta inmunológica discordante.....	29.
1.5 Tratamientos inmunomediados.....	42.
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:.....	44.
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:.....	46.
4. PACIENTES Y MÉTODOS:.....	48.
4.1 Diseño del estudio.....	49.
4.2 Definiciones.....	49.
4.3 Criterios de selección.....	50.
4.4 Criterios de exclusión.....	50.
4.5 Tablas de clasificación de evolución clínica de los CDC de Atlanta de 1993.....	51.
4.6 Localización del estudio.....	52.
4.7 Variables estudiadas.....	52.
4.7.1 Basales.....	52.
4.7.2 Durante el seguimiento.....	52.
4.8 Periodo de inclusión, tiempo de seguimiento y causas de censura.....	53.

- **clínica:** eventos B y C presentados tanto de reciente aparición como recidivas de episodios previos, así como los fallecimientos relacionados con la infección VIH y las pérdidas de seguimiento especificando la causa de la misma si fuera posible acceder a la información.
- **terapéuticas:** cambios presentados en el régimen de tratamiento antirretroviral y causa de modificación.

4.8. Tiempo de seguimiento y fecha de censura:

Los pacientes fueron seguidos durante al menos 12 meses en Consultas Externas o hasta que presentaron al menos uno de los siguientes eventos:

- a) Exitus.
- b) Pérdida de seguimiento del paciente por la causa que fuera, definida como la ausencia de seguimiento superior a 8 meses.
- c) Suspensión temporal del TARGA superior a 2 meses.
- d) Presencia de dos cargas virales detectables consecutivas.
- e) Completar 24 meses de seguimiento.
- f) Se permite la presencia de una carga viral detectable siempre y cuando esté entre dos determinaciones indetectables (blips). En el caso de que la determinación de la carga viral sea detectable en el 12 mes, tendremos en cuenta la siguiente determinación para saber si se trata de un blip o bien un repunte de la carga viral de forma persistente.

4.9. Descripción de las técnicas microbiológicas y analíticas empleadas:

Las técnicas microbiológicas empleadas para la determinación de la carga viral fueron:

- Desde el 1 de Enero de 1997 hasta el 31 de Diciembre de 1998: Branched DNA Chiron (límite de detección de 500 copias/ml).
- Desde el 1 de Enero de 1999 hasta el 31 de Diciembre de 2003: Branched DNA Chiron 3.0 (límite de detección de 50 copias/ml).

5.2. Seguimiento de la población de estudio:

Según se describió en el apartado “Pacientes y Métodos”, la población del estudio se analiza puntualmente en dos momentos diferentes del seguimiento, en los meses 12 y 24. El análisis comprende la distribución de la población en dos subgrupos denominados “respuesta inmunológica discordante” (RID) y “respuesta inmunológica no discordante” (RIND) definida con anterioridad en el correspondiente apartado.

5.2.1. Descripción de los subgrupos de la población en los meses 12 y 24:

Se analizaron 272 pacientes (ver tabla 8) que completaron 12 meses de seguimiento. A) noventa (33%) no incrementaron la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ en los 12 primeros meses de TARGA (RID) y pertenecían al primer tercil del incremento medio linfocitario en ese periodo de tiempo y B) ciento ochenta y dos (67%) incrementaron la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ tras 12 meses de TARGA (RIND) y pertenecían los terciles segundo y tercero del incremento medio linfocitario en ese periodo de tiempo.

224 Pacientes completaron 24 meses de seguimiento (tabla 8) y se clasificaron de la siguiente forma: A) cuarenta y uno (18.3%) persistían con un incremento linfocitos CD4 menor o igual a 100 células/mm³ tras 24 meses de TARGA (RID) y B) ciento ochenta y tres (81.7%) incrementaron en más de 100 linfocitos T CD4/mm³ después de 24 meses de TARGA.

Tabla 6. Características basales de la población global incluida en el estudio.

Variables	N=272
Sexo (varones):nº (%)	204 (75)
Edad* (IIC):	35.93 (32.17 – 40.14)
- <200/mm ³ : nº (%):	148 (54.4)
- <100/mm ³ : nº (%):	90 (33.0)
- <50/mm ³ : nº (%):	61 (22.4).
Linfocitos T CD4/mm ³ basales* (IIC):	179 (64 – 301)
Nadir linfocitos T CD4/mm ³ * (IIC):	170 (62 – 290)
Máxima carga viral (cop/ml) pre TARGA* (IIC):	61880 (23796 – 197564)
Carga viral (cop/ml) basal* (IIC):	54174 (21091 – 198178)
Vía de infección VIH: nº (%):	
- ADVP:	131 (48.2)
- Homosexual:	50 (18.4)
- Heterosexual:	79 (29.1)
Estadio de los CDC: nº (%)	
- A:	101 (37.1)
- B:	94 (34.6)
- C:	77 (28.4)
TARGA basal: nº (%)	
- 2 AN+IP :	166 (61.0)
- 2 AN+NN :	97 (35.6)
- 3 AN:	9 (3.3)
- Zidovudina:	135 (49.6)
- Estavudina :	118 (43.3)
- IP más empleado (Nelfinavir):nº (%)	73 (44)
- VHC + ^ (serología+): nº (%)	143 (52.6)
- VHC co-infección^ (PCR+): nº (%)	114 (41.9)
- VHC e hipertransaminasemia^ (serología+): nº (%)	94 (34.5)
- VHC e hipertransaminasemia^ (PCR+): nº (%)	81 (29.7)
- VHB co-infección (± VHC): nº (%)	13 (4.8)
- TBC profilaxis: nº (%)	40 (14.7)
- PC profilaxis: nº (%)	177 (65.1)
- Hipertransaminasemia crónica: nº (%)	102 (37.5)
- Hipertransaminasemia crónica VHC y/o VHB +: nº (%)	94 (92.1)

*: Las variables cuantitativas están expresadas en medianas con su intervalo intercuartil (IIC); **ADVP**: adicción a drogas por vía parenteral; **VHC**: virus de la hepatitis C; **VHB**: virus de la hepatitis B; **PJ**: *Pneumocystis jiroveci*; +: positivo; ^: ± VHB.

5.2.2. Respuesta inmunológica al TARGA en los meses 12 y 24 (tabla 7 y figuras 5-7):

La evolución de los linfocitos T CD4 durante el seguimiento (meses 12 y 24) tras el inicio del TARGA en el grupo global de pacientes y en los subgrupos RIND y RID se presenta en la tabla 7.

Globalmente la mediana de linfocitos T CD4 fue de 347 células/mm³ en el mes 12 y 418 células/mm³ en el mes 24, con unos incrementos medios de 181 células/mm³ (EEM ±10.70) y 267 células/mm³ (EEM ±14.17) respectivamente.

Un total de 90 (33%) de los 272 pacientes tuvieron un incremento linfocitario inferior a 100 células/mm³ tras 12 meses de seguimiento (RID) siendo el incremento medio de 14.22 células/mm³ (EEM ±12.56) frente a 264.7 células/mm³ (EEM ±10.11) del grupo de RIND.

Después de un seguimiento de 24 meses, 41 (18.3%) de los 224 pacientes persistían con una RID mientras que la mayoría tuvieron una adecuada respuesta inmunológica. El incremento medio de linfocitos T CD4 en el grupo con RID fue de 10.39 células/mm³ (EEM ±19.97) frente a 324.9 células/mm³ (EEM ±13.50) del grupo de RIND.

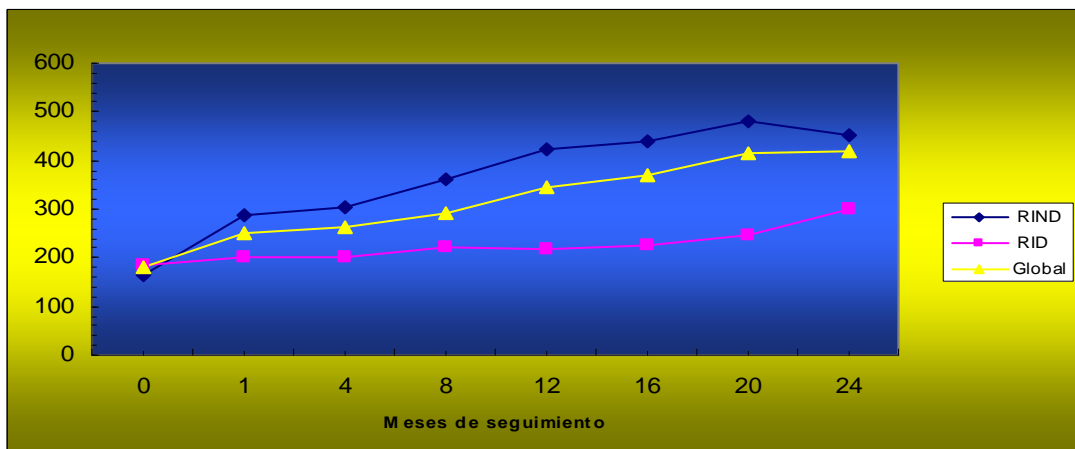
Globalmente 149 (55%) de los 272 pacientes tenían basalmente una inmunodepresión grave (linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³), que disminuyó a 20.2 % en el mes 12 y a 12 % en el mes 24. La proporción de pacientes con linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³ en el momento basal y en los meses 12 y 24 fue: en el grupo de RID de 54.4 %, 41 % y 24.4 % y en el grupo de RIND de 54.9 %, 9.9 % y 9.2 % (tabla 7 y figura 7).

Tabla 7. Evolución de los linfocitos T CD4 durante el seguimiento tras la introducción del TARGA por subgrupos de respuesta inmunológica de la población incluida en el estudio.

VARIABLES	Basal	Mes 1	Mes 4	Mes 8	Mes 12	Mes 16	Mes 20	Mes 24
CD4 global* (n)	179 (272)	251.5 (212)	264 (263)	292 (255)	347 (272)	369 (226)	416 (217)	418 (224)
CD4 RIND* (n)	164 (182)	286 (144)	305 (179)	363 (169)	425 (182)	438 (166)	482 (170)	453 (183)
CD4 RID* (n)	186 (90)	200 (68)	202 (84)	223 (86)	216 (90)	225 (60)	248 (47)	301 (41)
iCD4 global^	0	70.67 (±7.85)	108 (±8.73)	152 (±10.53)	181 (±10.70)	219 (±13.28)	251 (±14.11)	267.37 (14.17±)
iCD4 RIND^	0	97.90 (±7.70)	149.27 (±10.41)	214.14 (±11.13)	264.70 (±10.11)	296.05 (±12.44)	316.21 (±13.68)	324.94 (±13.50)
iCD4 RID^	0	13.03 (±16.23)	20.50 (±11.09)	31.01 (±15.49)	14.22 (±12.56)	8.57 (±17.52)	18.61 (±17.88)	10.39 (±19.97)
CD4<200 global (%)	149 (54.7%)	84 (39.6%)	98 (37.2%)	76 (29.6%)	55 (20.2%)	46 (20.3%)	41 (18.8%)	27 (12%)
CD4<200 RIND (%)	100 (54.9%)	50 (34.7%)	57 (31.8%)	38 (22.3%)	18 (9.9%)	22 (13.2%)	22 (12.9%)	17 (9.2%)
CD4<200 RID (%)	49 (54.4%)	34 (50%)	41 (48.8%)	38 (44.1%)	37 (41.1%)	24 (40%)	19 (40.4%)	10 (24.3%)

*Los valores representan las medianas; ^ Los valores representan los incrementos medios de los linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales (± error estándar de la media); **Global**: se refiere a todos los pacientes del estudio; **CD4**: cifras de linfocitos T CD4; **iCD4**: incremento de linfocitos T CD4; **CD4<200**: proporción de pacientes con menos de 200 linfocitos T CD4; **RIND**: respuesta inmunológica no discordante; **RID**: respuesta inmunológica discordante; **n**: pacientes incluidos.

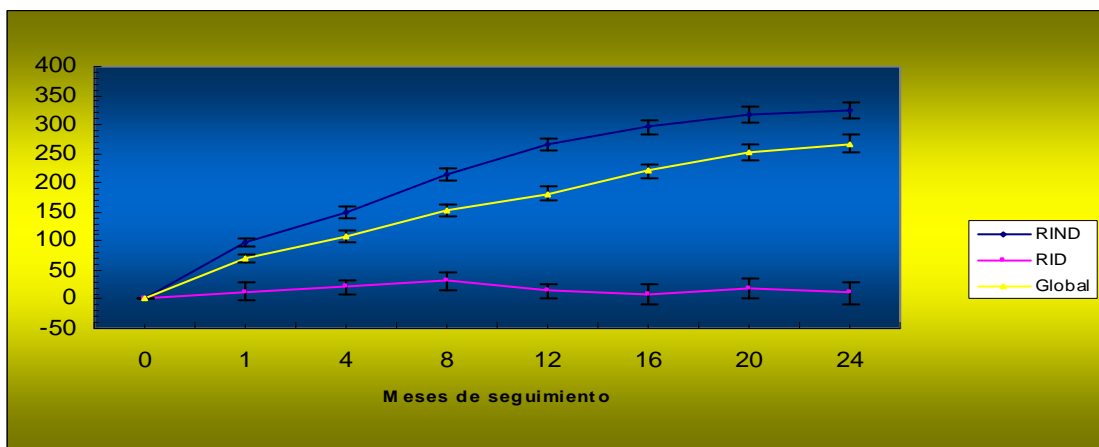
Figura 5. Evolución de la mediana de linfocitos T CD4 (células/mm³) durante el seguimiento de la población global, RID y RIND.



RIND: respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** todos los pacientes incluidos en el estudio.

Mes	0	1	4	8	12	16	20	24
RIND (n)	182	144	179	170	182	166	170	183
RID (n)	90	68	84	86	90	60	47	41

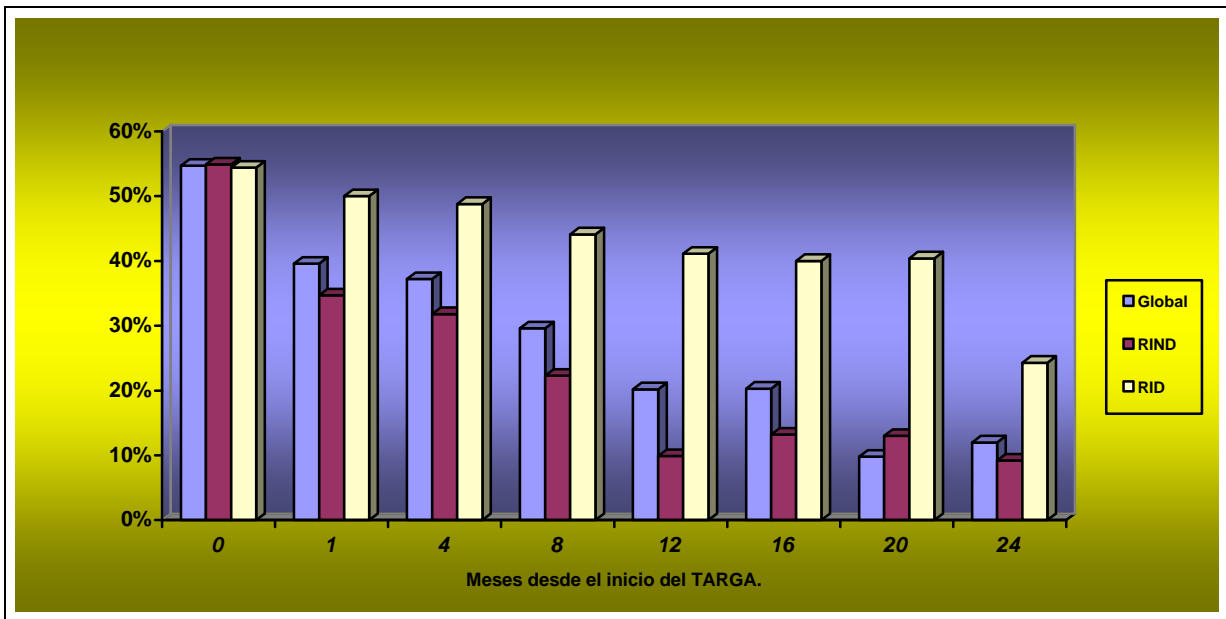
Figura 6. Evolución de los incrementos medios \pm EEM de los linfocitos T CD4 (células/mm³) durante el seguimiento en la población global, RID y RIND.



RIND: respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** todos los pacientes incluidos en el estudio.

Mes	0	1	4	8	12	16	20	24
RIND (n)	182	144	179	170	182	166	170	183
RID (n)	90	68	84	86	90	60	47	41

Figura 7. Evolución de la proporción de pacientes con inmunodepresión grave en el momento de iniciar el TARGA (< 200 linfocitos T CD4/mm³) en la población global y por subgrupos de RID y RIND.



5.3 Factores relacionados con la respuesta inmunológica discordante en los meses 12 y 24:

5.3.1. Mes 12 de seguimiento:

5.3.1.1. Análisis univariante:

Las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa con una respuesta inmunológica discordante fueron las siguientes: historia de adicción a drogas por vía parenteral ($p=0.006$), estadio A de los CDC ($p=0.02$), menor carga viral VIH máxima pretratamiento antirretroviral ($p=0.001$) y en el momento del inicio del tratamiento ($p=0.001$), serología positiva VHC ($p=0.007$), co-infección VHC (PCR positiva, $p=0.01$) e hipertransaminasemia crónica ($p=0.03$) (tabla 8).

Los pacientes que fueron tratados con d4T presentaron una tendencia a tener menor respuesta discordante que los tratados con AZT ($p=0.06$). No hubo asociación estadísticamente significativa entre las siguientes variables y la respuesta discordante: sexo, edad, nadir y cifras basales de linfocitos T CD4, proporción de pacientes con inmunodepresión grave, estadio de la infección, empleo de IP vs NN, ni tratamiento profiláctico frente a *Pneumocystis jiroveci* (PJ).

5.3.1.2. Análisis multivariante: Se incluyeron en el análisis multivariante todas las variables que demostraron significación estadística en el análisis univariante. Para evitar factores de confusión, para aquellas variables que en la clínica están asociadas se seleccionó la más representativa para incluirla en el análisis multivariante. El nadir de linfocitos T CD4; la

inmunodepresión grave basal, la carga viral VIH máxima pretratamiento antirretroviral, la hipertransaminasemia crónica y la adicción a drogas por vía parenteral se excluyeron del análisis y las variables incluidas fueron: niveles de linfocitos CD4 basales, la carga viral VIH basal, estadio basal de los CDC, el tratamiento con estavudina vs zidovudina y la co-infección VHC (pacientes con PCR positiva).

Los factores relacionados de forma independiente con la respuesta inmunológica discordante fueron: la menor carga viral VIH basal ($p=0.004$, $OR=0.52$, $IC\ 95\%=0.33-0.81$), la co-infección VHC ($p=0.008$, $OR=2.28$, $IC\ 95\%=1.24-4.19$) y tratamiento con d4T frente a AZT ($p=0.02$, $OR=0.48$; $IC\ 95\%=0.25-0.89$) (tabla 9).

5.3.2. Mes 24 de seguimiento:

5.3.2.1. Análisis univariante:

Las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa con una respuesta inmunológica discordante fueron las siguientes: historia de adicción a drogas por vía parenteral vs vía sexual ($p=0.03$), estadio A de los CDC ($p=0.04$), mayor nadir de linfocitos T CD4 ($p=0.008$), cifras de linfocitos T CD4 superiores en el momento del inicio del tratamiento ($p=0.004$), proporción de pacientes con inmunodepresión grave (linfocitos T CD4 basales inferiores a 200 cel/mm^3) ($p=0.006$), menor carga viral VIH máxima pretratamiento antirretroviral ($p<0.001$), menor carga viral VIH en el momento del inicio del tratamiento ($p<0.001$), co-infección con VHC ($p=0.004$) e hipertransaminasemia crónica ($p=0.01$) (tabla 8).

No hubo asociación estadísticamente significativa entre las siguientes variables y la respuesta discordante: sexo, edad, empleo de IP vs NN, AZT vs d4T. Tampoco hubo asociación con la profilaxis frente a *P.J.*

4.3.2.2. Análisis multivariante:

Se incluyeron en el análisis multivariante todas las variables que demostraron significación estadística en el análisis univariante.

Las variables incluidas fueron seleccionadas con los mismos criterios aplicados al análisis del mes 12 y fueron: niveles de linfocitos T CD4 basales, la carga viral VIH basal, el estadio de los CDC basal, el tratamiento con estavudina vs zidovudina y co-infección VHC (pacientes PCR positiva).

Los factores relacionados de forma independiente con la respuesta inmunológica discordante fueron: mayores cifras de linfocitos T CD4 basales ($p=0.005$, $OR=1.36$, $IC\ 95\%=1.09-1.69$), la menor carga viral VIH basal ($p=0.02$, $OR=0.48$, $IC\ 95\%=0.26-0.90$) y co-infección con VHC ($p=0.01$, $OR=2.81$, $IC\ 95\%=1.19-6.61$) (tabla 10).

Tabla 8. Análisis univariante de las variables estudiadas en los meses 12 y 24 clasificados por subgrupos RID y RIND.

Variables	Mes 12			Mes 24		
	RID (n=90)	RIND (n=182)	p	RID (n=41)	RIND (n=183)	p
Sexo (varones): n° (%)	70 (77)	133 (73)	ns	31 (75.6)	136 (74.3)	ns
Edad media (años) ± EEM:	38.08±0.98	36.37±0.91	ns	38.74±1.38	36.8±0.91	ns
Media nadir linfocitos T CD-4/mm ³ ± EEM:	210±22.62	200±12.65	ns	305±43.84	180±11.64	0.008
Media linfocitos T CD4 -/mm ³ basales ± EEM:	226±23.93	208±13.48		329±45.52	187±12.13	0.004
<200 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	50 (55.5)	99(54.4)	ns	14 (34.1)	106 (57.9)	0.006
<100 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	25 (27.8)	67 (36.8)		7 (17)	73 (39.8)	0.006
<50 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	19 (21.2)	42 (23)		3 (7.3)	53 (28.9)	0.004
Media CV máxima pretto (cop/ml) ± EEM:	94641±14643.97	160283±12736.20	0.001	75190±16442.41	160825±12626.53	<0.001
Media CV basal (cop/ml) ± EEM:	92652±14698.85	179167±22492.38	0.001	69125±16329.21	180207±22250.07	<0.001
Modo de adquisición: n° (%): - ADVP	55 (61)	76 (41.7)	0.006	24 (58.5)	72 (39.3)	0.03
- Sexual	33 (36.6)	96 (52.7)		16 (39)	84 (56.5)	
Estadio CDC basal, n° (%): - A	43 (47.7)	59 (32.4)	0.02	22 (53.6)	60 (32.7)	0.04
- B	28 (31.1)	67 (36.8)		9 (21.9)	63 (34.4)	
- C	19 (21.1)	56 (30.7)		10 (24.3)	59 (32.2)	
TARGA, n° (%): - 2 AN+ IP	51 (56.6)	110 (60.4)	ns	22 (53.6)	113 (61.7)	ns
- 2 AN+ NN	35 (38.8)	64 (35)		15 (36.5)	60 (32.7)	
- 3 AN	4 (4.5)	8 (4.4)	0.06	4 (9.7)	8 (4.3)	ns
- Zidovudina	53 (58.9)	82 (45)		22 (53.6)	88 (48)	
- Estavudina	33 (36.6)	85 (46.7)		14 (34.1)	85 (46.4)	
IP más empleado (nelfinavir): n° (%)	20 (40)	53 (48.2)	ns	10 (24.3)	54 (29.5)	ns
Co-infección VHB: n° (%)	4 (4.5)	9(5)	ns	3 (7.3)	8 (4.3)	ns
VHC±VHB (serología+): n° (%)	57 (63.3)	86 (47.2)	0.007	26 (63.4)	81 (44.2)	0.01
Co-infección VHC±VHB (PCR+): n° (%)	45 (50)	69 (38)	0.01	24 (58.5)	65 (35.5)	0.004
Profilaxis TBC: n° (%)	18 (20)	22 (12)	ns	8 (19.5)	18 (9.8)	ns
Profilaxis PJ: n° (%)	65 (72.2)	111 (60.9)	ns	25 (60.9)	115 (62.8)	ns
Hipertransaminasemia crónica: n° (%)	42 (46.6)	60 (32.9)	0.04	20 (48.7)	54 (29.5)	0.01
-VHC(serología): n° (%)	40 (95.2)	54 (90)	ns	19 (95)	48 (88.8)	ns
-VHC(PCR): n° (%)	32 (76.2)	48 (80)	ns	18 (90)	40 ()	ns

RID: respuesta inmunológica discordante ; **RIND:** respuesta inmunológica no discordante ; **EEM:** error estandar de la media ; **n:** número de pacientes; **CV:** carga viral; **pretto:** pretratamiento; **AN:** análogos nucleósidos; **TBC:** tuberculosis; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **Hipertransaminasemia crónica:** ALT/AST superior al límite superior de la normalidad; **ADVP:** adición a drogas por vía parenteral; **IP:** inhibidor de la proteasa; **NN:** inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; **VHC:** virus hepatitis C; **VHB:** virus de la hepatitisB; **P.J.:** *Pneumocystis jirovecii*

Tabla 9. Análisis multivariante de los factores asociados con respuesta inmunológica discordante en el mes 12 de seguimiento.

Variables	RR (IC 95%)	P
Linfocitos T CD4 basales/mm ³ (por cada incremento de 100 cel/mm ³)	0.93 (0.79 – 1.10)	0.43
Carga Viral basal (por cada incremento lg ₁₀ , cop/ml)	0.52 (0.33 – 0.81)	0.004
Co-infección VHC (PCR positiva)	2.28 (1.24 – 4.19)	0.008
D4T vs AZT	0.48 (0.25 – 0.89)	0.02
Estadio CDC basal (BC vs A)	0.79 (0.37 – 1.35)	0.29

Tabla 10. Análisis multivariante de los factores asociados con respuesta inmunológica discordante en el mes 24 de seguimiento.

Variables	RR (IC 95%)	P
Linfocitos T CD4 basales/mm ³ (por cada incremento de 100 cel/mm ³)	1.36 (1.09 – 1.69)	0.005
Carga Viral basal (por cada incremento lg ₁₀ , cop/ml)	0.48 (0.26 – 0.90)	0.02
Co-infección VHC (PCR positiva)	2.81 (1.19 – 6.61)	0.01
D4T vs AZT	0.60 (0.25 – 1.43)	0.25
Estadio CDC basal (BC vs A)	0.59 (0.24 – 1.44)	0.25

5.4. Evolución clínica durante el seguimiento:

La mediana de seguimiento de la población de estudio fue de 24.41 meses (IIC: 23.40 – 25.65). Cuarenta y ocho pacientes se pierden entre los meses 12 y 24 (17.6 %) y 224 pacientes completan los 24 meses de seguimiento. Ninguno de los pacientes incluidos fallece durante el seguimiento.

Un total de veintitrés pacientes (8.4 %) presentaron durante el seguimiento alguna enfermedad oportunista definida en los grupos B y/o C de los CDC de Atlanta de 1993: diecisiete pacientes (6.2%) la desarrollaron durante el primer año y seis pacientes (2.2%) durante el segundo año. Los eventos oportunistas se presentaron mayoritariamente durante los primeros 12 meses (74%). En la tabla 11 se recogen de forma detallada las enfermedades oportunistas: Catorce pacientes presentaron sólo eventos B, cinco sólo eventos C y cuatro pacientes presentaron eventos B y C de forma simultánea.

Trece pacientes (58.3 %) de los que presentaron eventos oportunistas, eran pacientes con inmunodepresión grave (inferior a 200 linfocitos CD4/mm³) en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral.

Tras 12 meses de seguimiento, la proporción de pacientes que presentaron enfermedades oportunistas fue de un 3.3% (3 pacientes) en el subgrupo con RID y de un 7.6% (catorce pacientes) en el subgrupo de RIND. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.16$).

Tras 24 meses de seguimiento, la proporción de pacientes que presentaron eventos oportunistas fue de un 4.8% (2 pacientes) en el subgrupo con RID y de un 9.8% (18

pacientes) en el subgrupo con RIND. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.31).

De los seis pacientes que presentaron enfermedades oportunistas entre los meses 12 y 24, tres no llegaron a completar los 24 meses de TARGA (por pérdida de seguimiento) y por tanto no se incluyeron en el análisis en el mes 24, dado que la distribución de los pacientes en los subgrupos de RID y RIND se realizaba en función del incremento de linfocitos T CD4. En el momento de presentar los eventos clínicos todavía no habían incrementado la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células /mm³ con respecto a la cifra basal. De los otros tres pacientes que completaron todo el seguimiento, 2 pertenecían al subgrupo de RIND y 1 al de RID.

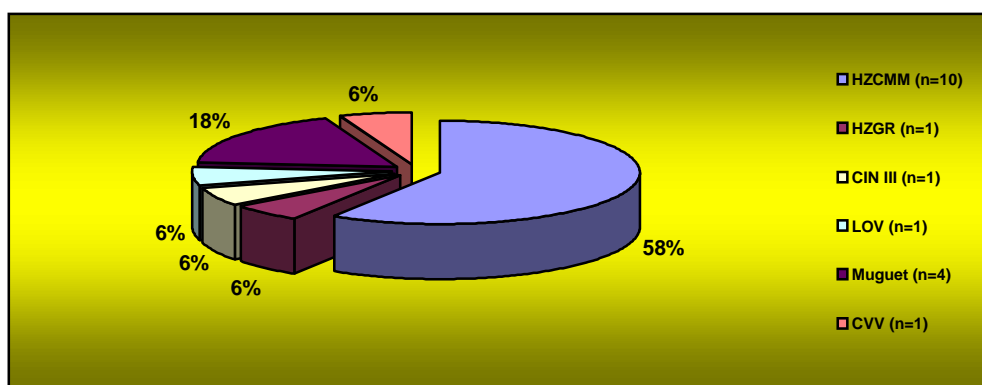
Tabla 11. Eventos oportunistas presentados durante el seguimiento.

Eventos B (n)	0-12 Meses			12-24 Meses		
	Global	RID	RIND	global	RID	RIND
Muguet	3	1	2	1	-	1
HZCMM	7	1	6	2	1	1
Candidiasis genital	1	-	1	-	-	-
CIN III	1	-	1	-	-	-
LOV	1	1	-	-	-	-
VHS genital recidivante	1	1	-	-	-	-
Eventos C (n)	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Retinitis CMV	2	-	2	-	-	-
TBC pulmonar	2	-	2	1	-	1
Linfadenitis por MAI	1	1	-	-	-	-
Linfoma difuso	-	-	-	1	-	1
Toxoplasmosis cerebral	-	-	-	1	-	1
Demencia SIDA	-	-	-	-	-	-
Eventos B/C (n)	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Total	19	5	14	6	1	5
%	7%	5.5%	7.7%	2.6%	2.4%	2.7%

HZCMM: herpes zoster costal multimetamérico; **VHS:** virus herpes simple; **CIN III:** displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma *in situ*; **LOV:** leucoplasia oral vellosa; **CMV:** citomegalovirus; **TBC:** tuberculosis; **MAI:** *Mycobacterium avium intracelulare*; **n:** número de pacientes.

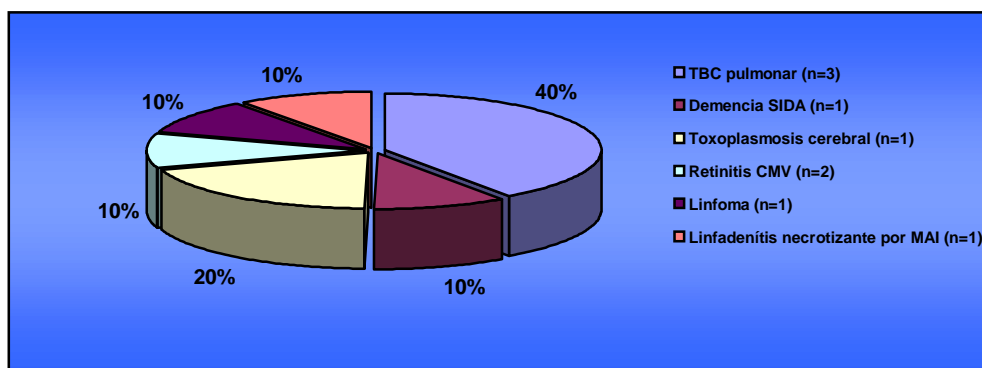
En las figuras 8 y 9 se expresan las proporciones globales de los eventos B y C observados durante el seguimiento.

Figura 8. Proporción eventos B observados durante el seguimiento de toda la población.



HZCMM: herpes zoster costal multimetamérico; HZGR: herpes zoster genital recidivante; CIN III: neoplasia intraepitelial cervical grado III; LOV: leucoplasia oral vellosa; CVV: candidiasis vulvovaginal

Figura 9. Proporción de eventos C observados durante el seguimiento de toda la población.



TBC: tuberculosis; CMV: citomegalovirus.

5.5. Subanálisis del grupo de pacientes gravemente inmunodeprimidos:

Un total de 149 pacientes iniciaron el tratamiento con unos niveles de linfocitos T CD4 inferiores a $200/\text{mm}^3$, lo que fue definido como inmunodeficiencia grave. A continuación se describen las características de esta subpoblación y se analizan los factores asociados a una respuesta inmunológica discordante.

5.5.1. Características basales de la subpoblación severamente inmunodeprimida (tabla 12):

5.5.1.1. Datos demográficos: ciento dieciocho pacientes pertenecían al sexo masculino (79.2%) y el 20.8% al sexo femenino. La mediana de la edad fue 36.14 años (32.65 – 41.47).

5.5.1.2. Factores de riesgo para la infección VIH: 69 (46.3%) pacientes refirieron historia previa de adicción a drogas por vía parenteral; 42 (28.2%) habían adquirido la infección VIH a través de relaciones heterosexual y 31 (20.8%) de relaciones homosexuales.

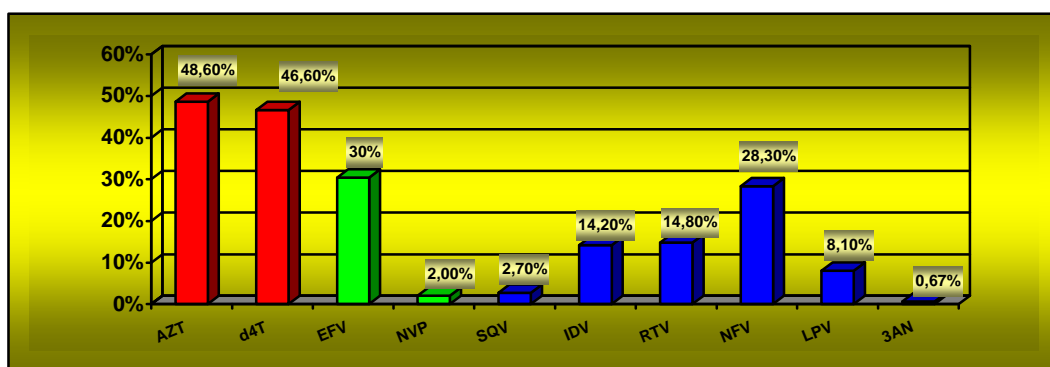
5.5.1.3. Datos biológicos: El estadio de los pacientes al inicio del tratamiento antirretroviral según la Clasificación CDC de Atlanta fue: grupo A, 36 (24.2%) pacientes; grupo B, 53 (35.6%) y grupo C o SIDA, 60 (40.2%).

5.5.1.4. Datos analíticos: la mediana del nadir de linfocitos T CD4 antes del inicio del tratamiento antirretroviral fue $73 \text{ células}/\text{mm}^3$ (IIC: 24-126) y la mediana en el momento del inicio del mismo fue $73 \text{ linfocitos T CD4}/\text{mm}^3$ (IIC: 24-130). Al inicio del tratamiento 90 pacientes (60.4%) presentaban cifras de linfocitos T CD4 inferiores a $100 \text{ células}/\text{mm}^3$ y 61 pacientes (40.9%) inferiores a $50 \text{ células}/\text{mm}^3$. La mediana de la carga viral al inicio del tratamiento antirretroviral fue 107700 copias/ml (IIC: 34187-345343), logaritmo 5.03 (IIC: 4.53-5.53) y la mediana de la máxima carga viral obtenida en la etapa previa al inicio del tratamiento

fue 107870 copias/ml (IIC: 37647-329416), logaritmo 5.03 (IIC: 4.57-5.51).

5.5.1.5. Las pautas de inicio de TARGA fueron las siguientes (figura 10): 99 (66.4 %) pacientes recibieron 2 AN+1 IP potenciado o no con ritonavir (el IP más empleado globalmente fue nelfinavir en 42 pacientes, 42.4%), 49 (32.8 %) 2 AN+ 1 NN y 1 (0.6 %) 3 AN. Sesenta y nueve pacientes (46.3%) fueron tratados con estavudina frente a 72 (48.3%) que recibieron zidovudina.

Figura 10. Porcentajes de los antirretrovirales empleados en los pacientes severamente inmunodeprimidos.



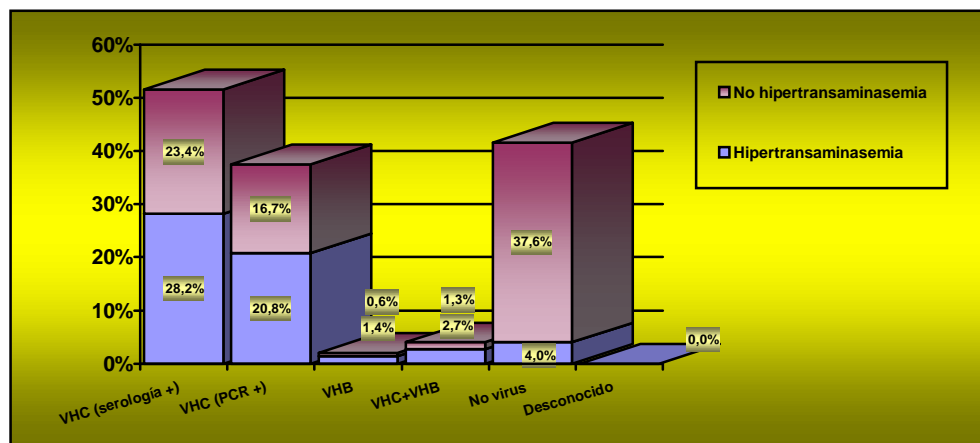
AZT: zidovudina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; SQV: saquinavir; IDV: indinavir; RTV: ritonavir; NFV: nelfinavir; LPV: lopinavir/ritonavir; 3AN: zidovudina+lamivudina+abacavir.

Un total de 147 pacientes (98.7%) recibió en algún momento del seguimiento tratamiento profiláctico frente a *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprim-sulfametoxazol.

5.5.1.6. Infección por VHC: Un total de 77 (51.6%) pacientes, presentaban una serología positiva VHC y 56 (37.5%) una PCR positiva VHC sin asociar co-infección VHB (el 72.7% de los pacientes con serología VHC positiva estaban co-infectados por VHC). La co-infección por el virus de la hepatitis B fue de un 2% (3 pacientes). No se observó co-infección VHC/VHB en un 41.6% de los pacientes,

que mayoritariamente no se acompañaban de hipertransaminasemia crónica (figura 11).

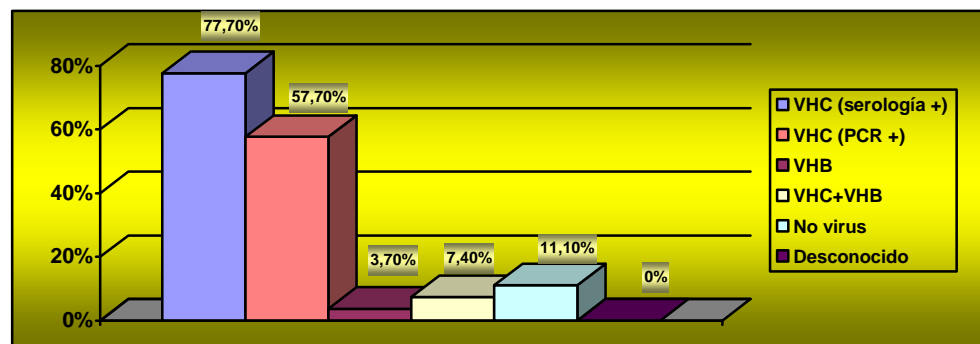
Figura 11. Distribución por proporciones de la co-infección por virus de la hepatitis.



VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VHB+VHC: ambos; No virus: hipertransaminasemia que no se asocia a infección por virus hepatotropos.

54 pacientes (36.2%) incluidos en el estudio presentaron, bien al inicio del tratamiento o durante el seguimiento del mismo, datos de hipertransaminasemia crónica. Mayoritariamente se asoció a pacientes con serología positiva VHC (77.7%) y a pacientes co-infectados por VHC (57.4%) (Figura 12).

Figura 12. Distribución por proporciones de pacientes con hipertransaminasemia crónica y hepatitis viral asociada.



VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VHB+VHC: ambos; No virus: hipertransaminasemia que no se asocia a infección por virus hepatotropos.

Tabla 12. Características basales de la población gravemente inmunodeprimida-

Variables	N=149
Sexo (varones): n° (%)	118 (79.2)
Edad* (años) (IIC):	36.14 (32.65-41.47)
- <200/mm ³ : n° (%)	149 (100)
- <100/mm ³ : n° (%)	90 (60.4)
- <50/mm ³ : n° (%)	61 (40.9)
Linfocitos T CD4/mm ³ * basales (IIC):	73 (24-130)
Nadir linfocitos T CD4/mm ³ * (IIC):	73 (24-126)
Carga viral máxima (cop/ml)* pre TARGA (IIC):	107870 (37647-329416)
Carga viral (cop/ml)* basal (IIC):	107700 (34187-345343)
Vía de infección VIH: n° (%)	
- ADVP:	69 (46.3)
- Homosexual:	31 (20.8)
- Heterosexual:	42 (28.2)
Estadio de los CDC (Atlanta CDC): n° (%)	
- A:	36 (24.2)
- B:	53 (35.6)
- C:	60 (40.2)
TAR basal: n° (%)	
- 2 AN+ 1 IP :	99 (66.4)
- 2 AN+ 1 NN :	49 (32.8)
- 3 AN:	1 (0.6)
- Zidovudina :	72 (48.3)
- Estavudina :	69 (46.3)
- IP más empleado (nelfinavir): n° (%)	42 (42.4)
- VHC [^] (serología +): n° (%)	83 (55.7)
- VHC co-infección [^] (PCR+): n° (%)	59 (39.5)
- VHC (serología +) [^] e hipertransaminasemia: n° (%)	46 (30.8)
- VHC (PCR +) [^] e hipertransaminasemia; n° (%)	39 (26.2)
- VHB±VHC co-infección: n° (%)	9 (6)
- TBC profilaxis: n°(%)	20 (13.5)
- <i>P.J</i> profilaxis: n° (%)	147 (98.7)
- Hipertransaminasemia crónica+VHC y/o VHB, n° (%):	54 (36.2)
- (serología), n° (%):	48 (88.8)
- (PCR), n° (%):	37 (68.5)

*Las variables cuantitativas están expresadas en medianas con su intervalo intercuartil (IIC); [^]: ± VHB; **ADVP**: adicción a drogas por vía parenteral; **VHC**: virus de la hepatitis C; **VHB**: virus de la hepatitis B; **PJ**: *Pneumocystis jiroveci*; +: positivo.

5.5.2. Descripción de los subgrupos de la población en los meses 12 y 24 (tabla 14):

Se analizaron 149 pacientes que completaron 24 meses de seguimiento que se clasificaron de la siguiente forma: a) cincuenta pacientes (33%) no incrementaron la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ en los primeros 12 meses de TARGA (RID) y pertenecían al primer tercil del incremento medio linfocitario en ese periodo de tiempo y b) noventa y nueve pacientes (67%) incrementaron sus linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ en los primeros 12 meses de TARGA (RIND) y pertenecían a los terciles segundo y tercero del incremento medio linfocitario en ese periodo de tiempo.

Ciento veinte pacientes completaron 24 meses de seguimiento y se clasificaron de la siguiente forma: a) catorce pacientes (11.6%) persistían con un incremento de linfocitos T CD4 inferior o igual a 100 células/mm³ después de 24 meses de TARGA (RID) y b) ciento seis pacientes (88.4%) incrementaron la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ después de 24 meses de TARGA (RIND).

5.5.3. Evolución inmunológica al TAR en los meses 12 y 24 (ver tabla 13 y figuras 13-15):

La evolución de los linfocitos T CD4 durante el seguimiento (meses 12 y 24) tras el inicio del TARGA en el grupo global de pacientes y en los subgrupos RIND y RID se presenta en la tabla 8.

Globalmente la mediana de los linfocitos T CD4 fue de 234.5 células/mm³ en el mes 12 y 302.5 células/mm³ en el mes 24, con unos incrementos medios de 185.57 células/mm³ (EEM±12.21) y 279.9 células/mm³ (EEM±17.15) respectivamente.

Un total de 50 (33%) de los 149 pacientes tuvieron un incremento inferior a 100 linfocitos T CD4/mm³ tras 12 meses de seguimiento (RID), siendo su incremento medio de 54.47 células/mm³ (EEM±5.59) frente a 250.46 células/mm³ (EEM±14.05) del grupo de RIND.

Después de un seguimiento de 24 meses, 14 pacientes (11.6%) persistían con una RID mientras que la mayoría tuvieron una adecuada respuesta inmunológica. El incremento medio de linfocitos T CD4 en el grupo con RID fue de 56.14 células/mm³ (EEM±9.84) frente a 309.45 células/mm³ (EEM±17.45) del grupo de RIND.

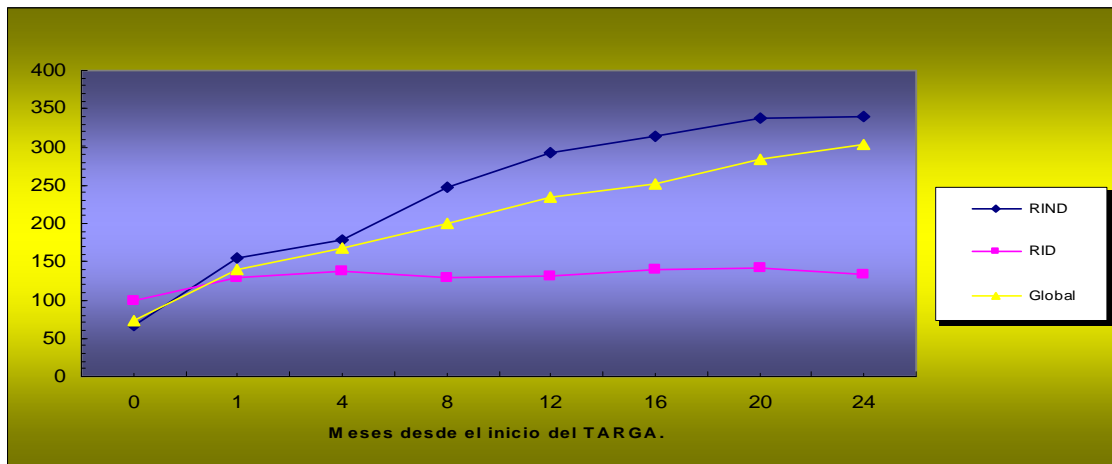
Globalmente la proporción de pacientes que seguían teniendo unos linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³ fue del 35 % y del 20.8% después de 12 y 24 meses de TARGA. La proporción de pacientes con linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³ en el mes 12 y en el mes 24 fue en el grupo de RID de 37 (41.1%) y 10 (24.3%) frente al grupo de RIND que fue de 18 (9.9%) y 17 (9.2%) respectivamente (tabla 13 y figura 15).

Tabla 13. Evolución de los linfocitos T CD4 durante el seguimiento tras la introducción del TARGA por subgrupos de RID y RIND en la población gravemente inmunocomprometida.

Variables	Basal	Mes 1	Mes 4	Mes 8	Mes 12	Mes 16	Mes 20	Mes 24
CD4 global* (n)	73 (149)	139 (16)	168 (145)	199 (145)	234.5 (149)	252 (126)	284 (118)	302.5 (120)
CD4 RIND* (n)	66 (99)	154 (76)	179.5 (98)	247 (95)	293 (99)	315 (96)	337 (96)	340 (106)
CD4 RID* (n)	100 (50)	128 (40)	138 (47)	130 (50)	131 (50)	139 (30)	142 (22)	134 (14)
iCD4 global^	0	80,25 (±7.20)	104,14 (±8.03)	141,65 (±10.06)	185,57 (±12.21)	216,04 (±13.97)	238,48 (±15.11)	279,90 (±17.15)
iCD4 RIND^	0	102,26 (±9.44)	131,38 (±10.29)	186,65 (±12.50)	250,46 (±14.05)	267,63 (±14.65)	281,70 (±15.33)	309,45 (±17.45)
iCD4 RID^	0	38,43 (±7.02)	47,34 (±7.39)	56,14 (±8.14)	54,47 (±5.59)	50,93 (±7.17)	49,86 (±10.07)	56,14 (±9.84)
CD4<200 global (%)	149 (100%)	80 (69%)	92 (63.5%)	73 (50.3%)	53 (35%)	44 (35%)	39 (33%)	25 (20%)
CD4<200 RIND (%)	99 (100%)	49 (64.5%)	55 (56.2%)	35 (36.8%)	18 (18%)	22 (30%)	22 (30%)	17 (16%)
CD4<200 RID (%)	50 (100%)	31 (77.5%)	37 (78.7%)	38 (76%)	35 (70%)	22 (73.3%)	17 (77.2%)	8 (57.2%)

*:Los valores representan las medianas; ^ Los valores representan los incrementos medios de los linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales (± error estándar de la media); **RIND**: respuesta inmunológica no discordante; **RID**: respuesta inmunológica discordante; **n**: pacientes incluidos; **Global**: todos los pacientes incluidos en el estudio; **CD4**: cifras de linfocitos T CD4; **iCD4**: incremento de los linfocitos T CD4; **CD4<200**: proporción de Pacientes con linfocitos T CD4 menores de 200 células/mm³.

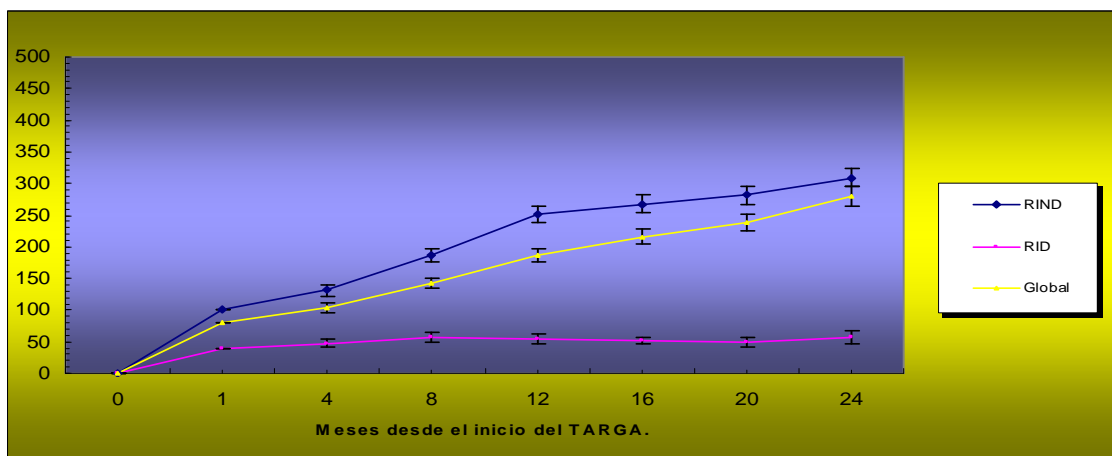
Figura 13. Evolución de las medianas de los linfocitos T CD4 (células/mm³) durante el seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida global y por subgrupos de RID y RIND.



RIND: respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** todos los pacientes incluidos en el estudio.

Mes	0	1	4	8	12	16	20	24
RIND (n)	99	76	98	95	99	96	96	106
RID (n)	50	40	47	50	50	30	22	14

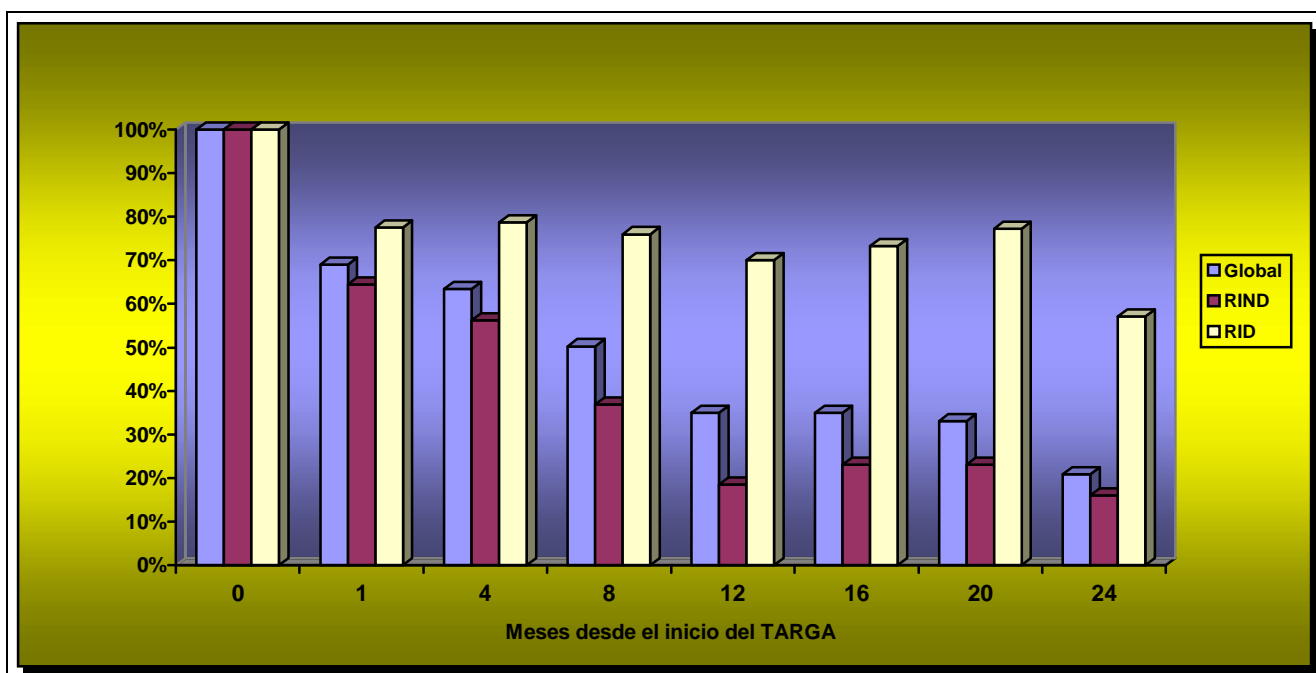
Figura 14. Evolución de las medias del incremento de linfocitos T CD4 (células/mm³) ± EEM durante el seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida global y por subgrupos de RID y RIND.



RIND: respuesta inmunológica no discordante; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **Global:** todos los pacientes incluidos en el estudio.

Mes	0	1	4	8	12	16	20	24
RIND (n)	99	76	98	95	99	96	96	106
RID (n)	50	40	47	50	50	30	22	14

Figura 15. Evolución de la proporción de pacientes gravemente inmunodeprimidos (<200 linfocitos T CD4/mm³) durante el seguimiento de la población global y por subgrupos de RID y RIND.



5.5.4. Factores relacionados con la respuesta inmunológica discordante en los meses 12 y

24:

5.5.4.1. Mes 12 de seguimiento:

5.5.4.1.1. Análisis univariante (tabla 14):

Las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa a una respuesta inmunológica discordante, fueron las siguientes: nadir de linfocitos T CD4 más alto ($p=0.05$), linfocitos T CD4 basales más altos ($p=0.03$), menor proporción de linfocitos T CD4 basales inferiores a $100/\text{mm}^3$ ($p=0.03$), carga viral VIH máxima pretratamiento antirretroviral ($p=0.02$) y carga viral VIH en el momento del inicio del tratamiento ($p=0.04$) más bajas.

Los pacientes tratados con zidovudina tuvieron una mayor frecuencia de RID que los tratados con estavudina con una $p=0.03$.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre las siguientes variables y la respuesta inmunológica discordante: edad, sexo, ADVP vs vía sexual, IP vs NN, co-infección VHC, hipertransaminasemia crónica ni tratamiento profiláctico frente a *Pneumocystis jiroveci*.

5.5.4.1.2. Análisis multivariante (tabla 15):

Se incluyeron en el análisis multivariante todas las variables que demostraron significación estadística en el análisis univariante y se siguieron los mismos criterios que para la población global del estudio. Las variables incluidas fueron: linfocitos T CD4 basales, la carga viral VIH basal, estadio basal de los CDC y tratamiento con estavudina vs zidovudina.

La variable relacionada de forma independiente con la respuesta inmunológica discordante fue: d4T vs AZT ($p=0.02$, OR=0.41, IC 95%=0.19-

0.87). La menor carga viral VIH basal rozó la significación ($p=0.052$, $OR=0.57$, $IC\ 95\%=0.33-1.00$).

5.5.4.2. Análisis en el mes 24 de seguimiento:

5.5.4.2.1. Análisis univariante (tabla 14):

Las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa a una respuesta inmunológica discordante fueron las siguientes: cifras de nadir de linfocitos T CD4 ($p=0.02$) y linfocitos T CD4 basales ($p=0.04$) más altos, menor frecuencia de linfocitos T CD4 basales inferiores a 50 cel/mm^3 ($p=0.04$), carga viral VIH máxima pretratamiento ($p=0.04$) y la carga viral VIH basal ($p=0.04$) más bajas y co-infección con VHB ($p=0.02$) (sólo se incluyeron siete pacientes).

No hubo asociación estadísticamente significativa entre las siguientes variables y la RID: sexo, edad, modo de adquisición de la infección VIH; estadio CDC; AZT vs d4T; régimen de TARGA basado en IP vs NN; co-infección VHC; hipertransaminasemia crónica ni profilaxis para *Pneumocystis jiroveci*.

5.5.4.2.2. Análisis multivariante (tabla 16):

Las variables incluidas fueron: linfocitos T CD4 basales, la carga viral VIH basal, el estadio basal de los CDC y tratamiento con estavudina vs zidovudina.

Ningún factor se asoció de forma independiente a respuesta inmunológica discordante en el mes 24 de seguimiento.

Tabla 14. Análisis univariante de las variables estudiadas de los pacientes en los meses 12 y 24 clasificados por subgrupos en el grupo de pacientes gravemente inmunodeprimidos

Variables	Mes 12			Mes24		
	RID (n=50)	RIND (n=99)	p	RID (n=14)	RIND (n=106)	p
Sexo (varones): n° (%)	42 (84)	75 (75.7)	ns	11 (78.5)	85 (80.2)	ns
Edad media (años) ± EEM:	38.9±1.47	37.2±1.12	ns	40.6±1.86	37.8±1.09	ns
Media nadir linfocitos T CD-4/mm ³ ± EEM:	94±9.16	74±5.66	0.05	100±16	68±5	0.02
Media linfocitos T CD4 -/mm ³ basales ± EEM:	97±9.34	75±5.77	0.03	107±17	67±5	0.04
<200 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	50 (100)	99(100)	-	14 (100)	106 (100)	
<100 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	24 (48)	66 (66.6)	0.03	7 (50)	73 (68.8)	ns
<50 linfocitos T CD4 basal: n° (%)	18 (36)	42 (42.4)	0.5	3 (21.4)	53 (50)	0.04
Media CV máxima pretto (cop/ml) ± EEM:	145801±24302.35	218462±19532.83	0.02	138485±39986	214014±18409	0.04
Media CV basal(cop/ml) ± EEM:	143360±24468.87	260961±38636.56	0.04	143360±24468	260961±38636	0.04
Modo de adquisición , n° (%): - ADVP	27 (54)	41 (41.4)	ns	8 (57.1)	41 (38.6)	ns
- Heterosexual	21 (42)	52 (52.5)		4 (28.5)	59 (55.6)	
Estadio clínico (CDC) , n° (%): -A	16 (32)	20 (20.2)	ns	5 (35.7)	19 (17.9)	ns
- B	19 (38)	35 (35.3)		4 (28.5)	37 (34.9)	
- C	15 (30)	44 (44.4)		5 (35.7)	50 (47.1)	
TARGA, n° (%): - 2 AN+ 162 IP	33 (66)	67 (67.6)	ns	8 (57.1)	73 (68.8)	ns
- 2 AN+ 1NN	16 (32)	32 (32.3)		6 (42.8)	31 (29.2)	
- 3 AN	1 (2)	0 (0)	0.02	0 (0)	1 (1.2)	ns
- Zidovudina	31 (62)	41 (41.4)		7 (50)	48 (45.2)	
- Estavudina	17 (34)	52 (52.5)		6 (42.8)	52 (49)	
IP más empleado (nelfinavir): n° (%)	12 (36.3)	30 (44.7)	ns	3 (21.4)	32 (30.2)	ns
Co-infección VHB±VHC: n° (%)	4 (8)	5 (5)	ns	3 (21.4)	4 (4)	0.02
VHC (serología +): n° (%)	31 (62)	52 (52.5)	ns	9 (64.2)	52 (49)	ns
Co-infección VHC (PCR +): n° (%)	21 (42)	38 (38)	ns	7 (50)	40 (37.7)	
Profilaxis TBC: n° (%)	9 (18)	11 (11.2)	ns	2 (14.3)	11 (10.3)	
Profilaxis P.J: n° (%)	48 (96)	98 (99)	ns	14 (100)	106 (106)	ns
Hipertransaminasemia plasmática crónica: n° (%)	20 (40)	34 (34.3)	ns	7 (50)	31 (29.2)	ns
- VHC (serología): n° (%)	18 (90)	30 (88.2)	ns	6 (85.7)	27 (87)	ns
- VHC (PCR): n° (%)	12 (60)	25 (73.5)	ns	5 (71.4)	21 (67.7)	ns

RID: respuesta inmuológica discordante; **RIND:** respuesta inmunológica no discordante ; **C.V.:** carga viral; **pretto:** pretratamiento; **Hipertransaminasemia plasmática crónica:** ALT/AST superior al límite superior de la normalidad; **EEM:** desviación estandar ; **ADVP:** adicción a drogas por vía parenteral; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **AN:** inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa; **IP:** inhibidor de la proteasa; **NN:** inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa; **TBC:** tuberculosis; **VHC:** virus hepatitis C; **VHB:** virus hepatitis B; **PJ: Pneumocystis jirovecii**; **n:** número de pacientes.

Tabla 15. Análisis multivariante de los factores asociados con respuesta inmunológica discordante en el mes 12 de seguimiento en la población gravemente inmunodeprimida.

Variables	RR (IC 95%)	P
Linfocitos T CD4 basales/mm ³ (por cada incremento de 100 cel/mm ³)	1.31 (0.64 – 2.71)	0.45
Carga Viral basal (por cada incremento lg ₁₀ , cop/ml)	0.57 (0.32 – 1.00)	0.052
D4T vs AZT	0.42 (0.19 – 0.92)	0.03
Estadio CDC basal (BC vs A)	0.86 (0.34 - 2.18)	0.76

Tabla 16. Análisis multivariante de los factores asociados con respuesta inmunológica discordante en el mes 24 de seguimiento en la población gravemente inmunodeprimida.

Variables	RR (IC 95%)	P
Linfocitos T CD4 basales/mm ³ (por cada incremento de 100 cel/mm ³)	1.93 (0.61 – 6.07)	0.25
Carga Viral basal (por cada incremento lg ₁₀ , cop/ml)	0.74 (0.32 - 1.70)	0.48
D4T vs AZT	0.77 (0.22– 2.72)	0.69
Estadio CDC basal (BC vs A)	0.56 (0.14 – 2.25)	0.41

5.5.5. Evolución clínica durante el seguimiento:

La mediana de seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida fue de 24.36 meses (IIC: 23.31 – 25.50). Veintinueve pacientes se pierden entre los meses 12 y 24 (19.4 %) y 120 pacientes completan los 24 meses de seguimiento. Ninguno de los pacientes incluidos fallece durante el seguimiento.

Un total de trece pacientes (8.7 %), presentaron durante el seguimiento alguna enfermedad oportunista definida en los grupos B y/o C de los CDC de Atlanta de 1993. Diez pacientes (6.7%) la desarrollaron durante el primer año y 3 pacientes (2%) durante el segundo año. Los eventos oportunistas se presentaron mayoritariamente durante los primeros 12 meses (84.6%). En la tabla 17, se recogen de forma detallada las enfermedades oportunistas: ocho pacientes presentaron sólo eventos B, tres pacientes sólo eventos C y dos pacientes eventos B y C de forma simultánea.

Tras 12 meses de seguimiento, la proporción de pacientes que presentaron enfermedades oportunistas fue de un 6% (3 pacientes) en el subgrupo con RID y de un 7% (7 pacientes) en el subgrupo con RIND. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.83$).

Tras 24 meses de seguimiento, la proporción de pacientes que presentaron enfermedades oportunistas fue de un 7% (1 paciente) en el subgrupo con RID y de un 9.4% (10 pacientes) en el subgrupo con RIND. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.78$).

De los tres pacientes que presentaron eventos oportunistas entre los meses 12 y 24, dos no llegaron a completar los 24 meses de TARGA (por pérdida de seguimiento) y no fueron incluidos en el análisis en el mes 24. En el momento de presentar los eventos

oportunistas todavía no habían incrementado la cifra de linfocitos T CD4 en más de 100 células/mm³ con respecto a sus cifras basales. El paciente que completó los 24 meses de TARGA pertenecía al subgrupo de RIND.

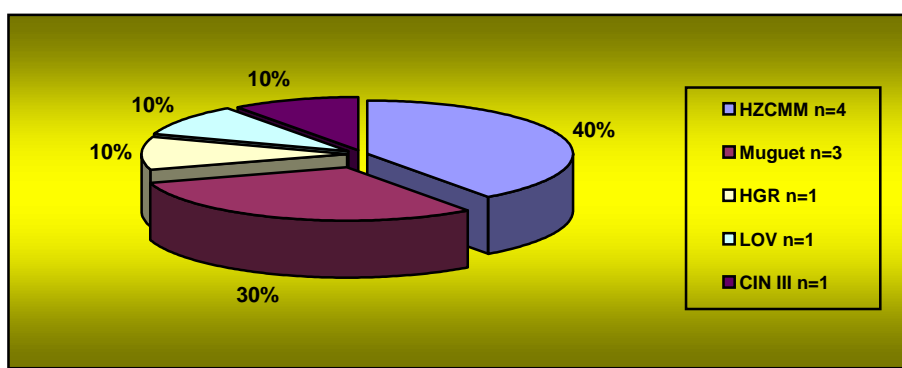
Tabla 17. Eventos oportunistas presentados en la población gravemente inmunodeprimida durante el seguimiento.

Eventos B (n)	0-12 Meses			12-24 Meses		
	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Muguet	2	-	2	1	-	1
Herpes zoster costal multimetamérico	3	1	2	-	-	-
Neoplasia intraepitelial cervical III	1	-	1	-	-	-
Leucoplasia oral vellosa	1	1	-	-	-	-
VHS genital recidivante	1	1	-	-	-	-
Eventos C (n)	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Retinitis Citomegalovirus	2	-	2	-	-	-
Linfadenitis por MAI	1	1	-	-	-	-
Toxoplasmosis cerebral	-	-	-	1	-	1
Demencia SIDA	-	-	-	-	-	-
Eventos B/C (n)	Global	RID	RIND	Global	RID	RIND
Total	11	4	6	2	0	2
%	7.3%	8%	7%	1.6%	0%	1.9%

Global: todos los pacientes incluidos en el estudio; **RID:** respuesta inmunológica discordante; **RIND:** respuesta inmunológica no discordante; **VHS:** virus herpes simple; **MAI:** *Mycobacterium avium intracelulare*.

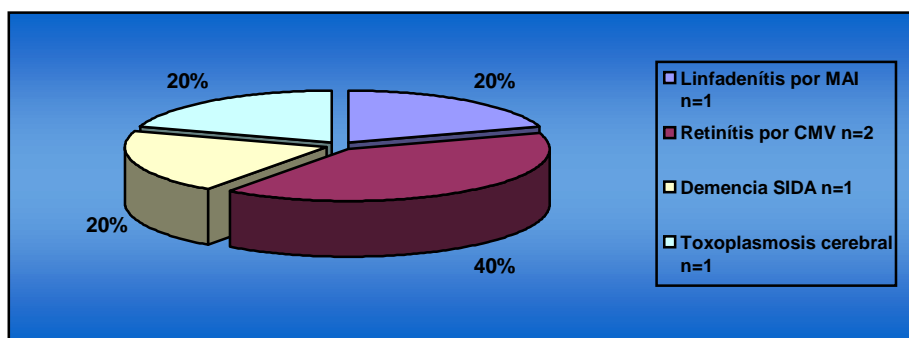
En las figuras 16 y 17 se expresan las frecuencias de los eventos oportunistas B y/o C observados durante el seguimiento.

Figura 16. Proporción de eventos B observados durante el seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida.



HZCMM: herpes zoster costal multimetamérico; HGR: herpes genital recidivante; LOV: leucoplasia oral vellosa; CIN III: neoplasia intraepitelial cervical III.

Figura 17. Proporción de eventos C observados durante el seguimiento de la población gravemente inmunodeprimida.



MAI: *Mycobacterium avium intracelulare*; CMV: citomegalovirus.

6. DISCUSIÓN:

El objetivo principal de este trabajo ha sido el estudio de la respuesta inmunológica discordante en pacientes que inician tratamiento antirretroviral por primera vez con TARGA en la Unidad VIH del Hospital Universitario 12 de Octubre entre los años 1998 y 2003. Nos centramos de forma particular en la frecuencia y la evolución clínica de los pacientes con RID (si presentan un mayor riesgo frente a enfermedades oportunistas y/o muerte) así como en el análisis de los factores relacionados de forma independiente con una pobre respuesta inmunológica a pesar del control de la replicación viral.

En la revisión que realizamos sobre los trabajos publicados nos llamó la atención que, a excepción de los estudios realizados por seis autores (Tan¹⁷², Tuboi¹⁴⁰, Schechter¹¹⁵, Moore¹²¹, Molina¹¹⁹ y Dronda¹¹⁸), la mayoría había seleccionado a una población que incluía conjuntamente en el análisis pacientes con y sin pretratamiento antirretroviral subóptimo^{55, 110, 111, 113, 120, 122, 123, 147}. Incluir en el análisis pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, nos pareció interesante porque nos permitía seleccionar de una forma más “pura” la población y poder estudiar la recuperación inmunológica en los primeros 12-24 meses de tratamiento sin la hipotética interferencia de un tratamiento antirretroviral previo subóptimo, que se asocia a mayor probabilidad de fracaso virológico.

Nos pareció conveniente e interesante realizar también el estudio de la respuesta inmunológica discordante de forma particular en la población gravemente inmunodeprimida dada la especial predisposición que este subgrupo de pacientes presenta frente a las enfermedades oportunistas.

En función de los datos de los que disponemos en la literatura, el primer problema planteado fue qué definición de RID utilizar para el análisis tanto desde el punto de vista cuantitativo (adecuado incremento de linfocitos T CD4) como temporal (periodo de tiempo necesario para incrementar de forma adecuada los linfocitos T CD4).

En la bibliografía revisada la definición de respuesta inmunológica discordante en relación con el tratamiento antirretroviral es de una gran heterogeneidad como describimos en el apartado de la Introducción “Conceptos sobre respuesta inmunológica discordante”. Algunos autores la analizan en fases muy precoces (entre los dos y los seis meses después del inicio del tratamiento)^{55, 111, 115, 121, 122, 140, 172} y otros a partir del primer año^{110, 113, 118-120, 123, 147}.

En este sentido estudiar la respuesta inmunológica en el mes 12 de seguimiento nos pareció adecuado por diversas razones: en primer lugar disponíamos de más estudios que realizaban el análisis tras 12 meses de tratamiento frente a los que lo realizaron en una fase precoz y por tanto dispondríamos de mayor información para contrastarla con la nuestra y en segundo lugar 12 meses de seguimiento nos pareció razonable dada la gran variabilidad interpaciente observada en el patrón de respuesta inmunoviroológica al tratamiento antirretroviral durante los primeros meses. El análisis también se realizó en el mes 24 de seguimiento para estudiar la influencia de la variable tiempo, dado que en muchos casos la recuperación inmunológica sucede de forma lenta pero progresiva con el tiempo. Aunque todavía son necesarios más estudios sobre la cinética de la reconstitución inmunológica tras el inicio del TARGA, se postula que es entre el segundo y tercer año de tratamiento cuando la reconstitución es máxima persistiendo no obstante con posterioridad aunque a menor velocidad.

La definición de “adecuado incremento linfocitario” en relación con el TARGA, una vez más, no resulta sencilla dada la heterogeneidad de las definiciones en la literatura según los distintos autores. En líneas generales los puntos de corte establecidos por los distintos estudios para analizar el incremento de linfocitos T CD4 varían entre el incremento en al menos 50 células/mm³ para unos^{55, 110, 111, 119, 121-123, 140, 147, 172} y 100 células/mm³ para otros^{113, 118-120} a excepción de algún estudio en el que un adecuado incremento de linfocitos T CD4 sería el que presentaron los pacientes que superaron las 500 células/mm³ independientemente de las cifras basales (Mehta et al.)¹²³ o el límite de 200 linfocitos T CD4/mm³ (Marchetti)¹¹⁴. En el trabajo de Moore et al.¹⁴¹ (2006) una de las definiciones de RID fue el incremento no superior a 25 linfocitos T CD4 con respecto a la cifra basal.

En el estudio llevado a cabo por Renaud-Katlama et al.¹¹¹, la definición de respuesta inmunológica discordante se establece en función de la cinética de recuperación linfocitaria propia de la población de estudio, así en el segundo mes de seguimiento observan un significativo punto de inflexión de la cinética de recuperación a partir del cual los linfocitos incrementan de forma más lenta. La mediana del incremento en ese punto es de 50 linfocitos T CD4/mm³ y ésta es precisamente su definición de discordancia inmunológica: un incremento inferior a 50 linfocitos T CD4/mm³ en el segundo mes de tratamiento.

Nuestra idea de estudiar la curva del incremento linfocitario de la población y clasificarla por terciles responde a este planteamiento de análisis según parámetros intrínsecos a ella misma y no según definiciones ajenas a la población de estudio. De esta forma en nuestro estudio hemos establecido la definición de respuesta inmunológica discordante a la presentada en la población comprendida en el primer tercil del incremento global de linfocitos T CD4 en el mes 12 de seguimiento. Así

mismo hemos considerado como adecuado incremento linfocitario el de los pacientes incluidos en los terciles segundo y tercero del incremento global de linfocitos T CD4. Según esta definición se consideró respuesta inmunológica discordante en el mes 12 al incremento de linfocitos T CD4 menor o igual a 100 células/mm³, límite que coincide con la definición dada por varios autores en ese mismo momento de seguimiento^{113, 118-120}. Mantuvimos la definición de RID en el mes 24 como el incremento menor o igual a 100 células/mm³. En el estudio de la población gravemente inmunodeprimida, el máximo incremento linfocitario presentado por los pacientes incluidos en el primer tercil del incremento linfocitario global tras 12 meses de TARGA fue también de 100 células/mm³, por tanto la definición de RID para este grupo de pacientes fue el incremento inferior o igual a 100 linfocitos T CD4 con respecto a las cifras basales tras 12 meses de TARGA. Dada la importancia que tiene incrementar la cifra de linfocitos T CD4 en estos pacientes, que tienen un mayor riesgo de enfermedades oportunistas, la definición de RID en el mes 24 de seguimiento fue la misma que la establecida para el mes 12.

La frecuencia de respuesta inmunológica discordante en la población global en nuestro estudio fue, por tanto, de un 33% en el mes 12 de seguimiento y de un 18.3% en el mes 24. En los pacientes con grave deterioro de la inmunidad celular, la prevalencia de RID en el mes 12 también fue de un 33% y de un 11.6% en el mes 24. Una frecuencia de RID de un 33% es de las más elevadas junto con la de las series de Baker et al.¹⁴² (34%), Molina et al.¹¹⁹ (32.5%) y Mehta et al.¹²³ (36.5%), de todas las series publicadas. La frecuencia de RID fue tan sólo sensiblemente superior a aquéllas con idéntica definición de RID que nosotros (Dronda et al.(26,4%)¹¹⁸, Nicastrì et al.(30%)¹²⁰ y Florence et al.(29%)¹⁴⁷) o similar (Baker et al.¹⁴² (34%), Molina et al.¹¹⁹ (32.5%)), con

lo que podemos concluir que no resulta infrecuente observar una RID durante el primer año de TARGA y que tiende a disminuir con el tiempo.

Los autores con definiciones de RID diferentes a la nuestra refieren frecuencias que oscilan entre el 8-36.5 %^{55, 110, 111, 115, 119, 121-123, 140, 172}. Llama la atención cómo series como la de Marimoutou et al¹²² y Grabar et al.⁵⁵ observan frecuencias similares a la nuestra (prácticamente 30%) con incremento menor o igual a 50 cel/mm³ en el sexto mes de seguimiento, o de un 36.5% (Mehta)¹²³ cuando la RID se define como incremento de 50 cel/mm³ en el mes 12. Dado que estos trabajos emplean definiciones diferentes a la nuestra, sus resultados son difícilmente comparables a los nuestros.

Para el cálculo de estas frecuencias hay que tener en cuenta que, en la mayor parte de las series publicadas, los porcentajes detallados en los artículos están realizados sobre el total de la población objeto del estudio, es decir, se incluyen todas las posibles respuestas inmunoviológicas al tratamiento lo que, lógicamente, dificulta la comparación con las series en las que sólo incluimos pacientes con respuesta inmunoviológica completa y con respuesta inmunológica discordante. Por eso mismo los datos recogidos en las tablas de la “Introducción”, expresan el porcentaje de frecuencia de RID teniendo en cuenta los pacientes con respuesta inmunológica discordante y no discordante.

En el análisis de los factores asociados de forma independiente a la RID en los pacientes sin antecedente de tratamiento antirretroviral previo al TARGA, en la población global, las variables que demostraron su asociación en el mes 12 de seguimiento fueron una menor carga viral del VIH en el momento de iniciar TARGA, la co-infección por VHC y el empleo de zidovudina como integrante del TARGA frente a la estavudina. En el mes 24 las variables asociadas fueron menor inmunodepresión basal, menor carga viral basal del VIH y la co-infección por VHC.

Un aspecto recurrentemente estudiado en los trabajos publicados sobre respuesta inmunológica discordante es la situación inmunológica de los pacientes al inicio del TARGA y su influencia sobre aquélla. Para algunos autores a menor grado de inmunodepresión al inicio del tratamiento antirretroviral mayor riesgo de RID^{120, 121, 140}. En cambio, para otros, el riesgo de RID aumenta cuando la inmunodepresión basal es mayor^{115, 147}. En el análisis multivariante de nuestro estudio encontramos una asociación estadísticamente significativa entre RID y menor inmunodepresión basal en el mes 24 de seguimiento. Renaud et al.¹¹¹, uno de los autores que encuentra asociación entre la RID en etapas precoces tras el inicio del TARGA y un menor grado de inmunodepresión basal, argumenta que cuando la inmunodepresión basal de los pacientes es mayor también lo es el atrapamiento linfocitario en los tejidos linfoides. Cuando se inicia el TARGA y éste es efectivo, el incremento linfocitario en sangre periférica por redistribución es mayor que partiendo de cifras basales de linfocitos T CD4 superiores, al menos en la fase precoz de la reconstitución inmunológica, y por tanto disminuye la probabilidad de respuesta inmunológica discordante. A más largo plazo, el mantenimiento de la indetectabilidad de la carga viral, es probablemente un factor decisivo en la recuperación inmunológica, lo que explicaría la tendencia a ir disminuyendo la frecuencia de la RID con el tiempo.

La influencia de los niveles de carga viral del VIH en el momento de iniciar el TARGA en relación con la RID ha sido estudiada también por varios autores como se detalla en el apartado de “Conceptos sobre discordancia inmunológica” de la Introducción. En nuestro estudio cuanto menor es la viremia basal de los pacientes que inician TARGA mayor es el riesgo de presentar una respuesta inmunológica discordante contrariamente a lo que sucede con viremias altas. Tuboi et al.¹⁴⁰, Florence et al.¹⁴⁷, Marimoutou et al.¹²², Moore et al.^{121, 141}, Baker et al.¹⁴² y Nicastrì et al.¹²⁰ llegan a esta

misma conclusión. No resulta fácil encontrar una explicación fisiopatológica para esto. Para Marimoutou las viremias basales elevadas podrían dificultar la consecución de la indetectabilidad y no necesariamente la capacidad de recuperación inmunológica del paciente pero se desconocen los mecanismos fisiopatológicos por los que esto sucede. La excepción la encontramos en un estudio realizado por Schechter et al.¹¹⁵ y presentado en el CROI 2006 que concluye justo lo opuesto, es decir, a mayor carga viral basal mayor riesgo de discordancia inmunológica.

El impacto negativo de análogos como el AZT sobre la recuperación inmunológica también se recoge en el trabajo de Moore et al.¹²¹, aunque para incrementos linfocitarios inferiores a 50 células/mm³ tras seis meses de TARGA. La posible explicación de esta influencia negativa la encontraríamos en la mielotoxicidad de estos fármacos que inhiben la capacidad medular para generar precursores de linfocitos T CD4 al interferir en la síntesis de DNA. Florence et al.¹⁴⁷, sin embargo, no encuentra asociación estadísticamente significativa entre los análogos nucleósidos y la RID (aunque no muestran los datos). Los demás autores no incluyen en su análisis la influencia de éstos fármacos antirretrovirales por lo que son necesarios más estudios para determinar el papel que juegan los análogos nucleósidos en la respuesta inmunológica discordante dados los escasos datos disponibles en la literatura.

Un estudio publicado por Greub et al.¹⁵⁸ en el 2000 que incluye 1157 pacientes con una mediana de 28 meses, concluye que la co-infección por el virus de la hepatitis C está asociada de forma estadísticamente significativa a un pobre incremento de linfocitos T CD4 en aquellos pacientes que inician TARGA basado en inhibidores de la proteasa (la serie no incluye regímenes de tratamientos basados en NN o la asociación de tres AN). Este autor define como pobre incremento de linfocitos T CD4 al incremento menor o igual a 50 células/mm³ en el mes 12, pero también realiza el

análisis considerando al incremento menor o igual a 100 linfocitos T CD4/mm³ como una pobre respuesta inmunológica a pesar de cargas virales del VIH menores de 400 copias/ml. En ambos casos se asoció la respuesta inmunológica discordante a la coinfección por VHC. La prevalencia de la coinfección fue de un 37.2% en la serie de Greub et al.¹⁵⁸ frente al 41.9% en la nuestra. Nosotros también encontramos asociadas estas variables en nuestro estudio en los meses 12 y 24 de seguimiento no así otros autores (Molina et al.¹¹⁹, Moore et al.¹²¹ y Florence et al.¹⁴⁷). Este último argumenta que podría tener que ver la baja prevalencia de la coinfección (25%) en su serie, en parte justificada porque hasta en un 56% no se tenía recogida información sobre la serología VHC. No obstante la influencia que el VHC ejerce sobre la respuesta al tratamiento antirretroviral es un tema muy controvertido.

Una de las posibles explicaciones de la repercusión negativa sobre la recuperación inmunológica de la coinfección VHC sería la replicación viral activa en tejido linfoide¹⁹⁶ y la acción citopática directa sobre monocitos, macrófagos, linfocitos T CD4 y CD8 y linfocitos B del VHC en médula ósea¹⁹⁷ y tejido linfoide¹⁹⁸⁻²⁰⁰ que condicionaría una mayor linfopenia y menor proliferación de linfocitos T CD4 así como una hiperactivación celular sostenida que favorecería la transcripción del VIH y la destrucción más rápida de los linfocitos T CD4. Por otra parte algunos enfermos con hepatopatía crónica tienen hiperesplenismo con una linfopenia asociada, que podría relacionarse con una peor recuperación inmunológica en pacientes tratados con TARGA. Por otro lado, de forma indirecta, los pacientes con hepatopatía crónica por VHC tienen una mayor toxicidad general de los fármacos antirretrovirales y particularmente hepatotoxicidad, lo cual también puede favorecer interrupciones del tratamiento frecuentes, pudiendo contribuir todo ello a una peor respuesta inmunológica

al TARGA. La RID no guardaba relación directa con la carga viral en sangre del VHC según Greub et al ¹⁵⁸.

La adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) asociada o no a co-infección por VHC se ha relacionado también con progresión clínica de la infección VIH (Greub et al.)¹⁵⁸ y con cierto grado de inmunodepresión con respecto a los pacientes que adquirieron la infección por vía sexual^{118, 120, 123}. No resulta infrecuente la coexistencia en un mismo paciente de infección VIH, VHC y la ADVP de forma activa o no. Esto es así dado que ambos virus comparten las mismas vías de transmisión, además de que un porcentaje muy elevado de los pacientes contraen la infección VIH por vía parenteral. Aunque en el análisis multivariante no observamos asociación entre RID y la ADVP, en el univariante observamos de forma significativa una mayor proporción de pacientes que contrajeron la infección por vía parenteral en el subgrupo RID y por vía sexual en el subgrupo RIND. Autores como Dronda et al.¹¹⁸ y Mehta et al.¹²³ observan relación entre la RID y la adicción a drogas parenterales y no con la co-infección VHC directamente.

Otro de los aspectos que suscita interés en el estudio del pobre incremento de linfocitos T CD4 a pesar del control de la replicación viral es la relación con el régimen de TARGA empleado. Nosotros no encontramos un significativo mayor riesgo entre la RID y el régimen de TARGA ya esté basado en IPs o NNs. La triple terapia basada en inhibidores de la proteasa se ha asociado a un mayor control de la replicación viral y disminución del atrapamiento viral en los tejidos linfoides. Distintos estudios concluyen que la recuperación inmunológica es superior con los inhibidores de la proteasa^{77, 166-168}. Los IPs también podrían explicar su mayor capacidad de recuperación inmunológica al incrementar la actividad tímica del paciente. Dronda et al.¹¹⁸ relaciona los regímenes basados en NNs a mayor riesgo de discordancia y, contrariamente, Schechter et al.¹¹⁵ al empleo de IPs. Florence et al.¹⁴⁷ concluye que la probabilidad de presentar una respuesta

inmunológica discordante disminuye cuando se utilizan regímenes de TARGA que asocian IP y NN. En una revisión de 23 ensayos clínicos, se observó una tendencia hacia una mejor respuesta inmunológica en pacientes tratados con IPs ⁷⁷.

Llama la atención no observar asociación entre el antecedente de evento SIDA o infecciones oportunistas y RID. Tampoco esto se documenta en ningún estudio a excepción del realizado por Florence et al.¹⁴⁷ que la encuentra asociada a historia previa de sarcoma de Kaposi aunque más probablemente en relación con el tratamiento específico inmunodepresor que estos pacientes requieren. Nosotros hemos observado una mayor proporción de pacientes con estadio de los CDC A en los pacientes con RID, mientras que los eventos SIDA predominaban entre los pacientes con RIND, diferencia que resulta estadísticamente significativa en el análisis univariante pero no en el multivariante. Dado que la RID se asocia de forma independiente a una menor inmunodepresión basal parece lógico que estos pacientes presenten un estadio de la infección más precoz y por tanto mayor proporción de pacientes asintomáticos.

La edad^{113, 120-122, 147} es una variable asociada a la respuesta inmunológica discordante en varios estudios y que en nuestro estudio no demostró asociación a RID. La involución del timo (frecuentemente relacionada con la edad)¹¹⁹ también es una variable que se ha implicado con una peor recuperación inmunológica pero nosotros no la incluimos en nuestro estudio.

En la población con deterioro grave de la inmunidad los factores asociados de forma independiente a respuesta inmunológica discordante difieren en algunos aspectos respecto a la población global. La zidovudina frente la estavudina en el TARGA fue el único factor que se asoció a RID en el mes 12 de seguimiento. Una menor carga viral basal del VIH casi alcanzó la significación estadística en el mes 12. No se observó asociación con RID de ninguna de las variables estudiadas en el mes 24. El menor

número de pacientes gravemente inmunodeprimidos que completan los 24 meses de seguimiento, en especial en el subgrupo de RID (catorce pacientes), podría justificar la ausencia de variables asociadas a RID en ese momento.

Las definiciones de progresión clínica que encontramos en la literatura publicada sobre respuesta inmunológica discordante son diversas. Para unos autores viene dada por la incidencia de eventos C durante el seguimiento^{110, 123}, para otros la incidencia de eventos B y/o C¹¹⁸, la mortalidad observada¹²¹ o la de ambas^{55, 113, 120, 122, 172}. Incluso algún estudio incluyó en la definición de progresión clínica, la evolución desfavorable o mortalidad asociadas a enfermedades crónicas concomitantes a la infección por VIH. Dada la baja incidencia en nuestra serie de eventos oportunistas tanto B como C y la ausencia de pacientes fallecidos por causa directa del VIH, nos pareció conveniente realizar el análisis estudiando la incidencia de eventos oportunistas B y/o C.

Durante el seguimiento del estudio la incidencia de eventos oportunistas en la población global fue de 8.4% y de 8.7% en la población gravemente inmunodeprimida. Los porcentajes globales de las distintas series oscilan entre el 2.7% de Marimoutou et al.¹²² y 17.3% de Dronda et al.^{55, 110, 118, 120, 122}. La mayoría de las series refieren este porcentaje con respecto al total de la población de estudio que incluye todas las posibles respuestas inmunoviroológicas al TARGA y algunas de ellas tras más de 2-3 años de seguimiento (Tan¹⁷², Nicastrì¹²⁰ y Piketty¹¹³). Los estudios de Dronda et al.¹¹⁸, Moore et al.¹⁴¹ (2006) y Baker et al.¹⁴² sólo incluyen pacientes I⁺V⁺ y IV⁺. Un 17.3% de los pacientes del estudio de Dronda et al.¹¹⁸ presentaron durante, un seguimiento de tres años, eventos oportunistas que en su mayoría se registraron durante el primer año de TARGA (65%) y fueron incluidos, también mayoritariamente, en la categoría B de los CDC de Atlanta de 1993. Aunque el porcentaje fue superior al de nuestra serie, las características de los pacientes y el diseño del estudio fueron similares al nuestro. Las

series de Baker et al.¹⁴² (5.7%) y de Moore et al.¹⁴¹ (8.2%) presentan frecuencias de progresión clínica que se aproximan a las nuestras. La mortalidad global en el trabajo de Dronda et al. fue muy baja (1.6%), lo que apunta la posibilidad de que el control de la replicación viral, independientemente de la respuesta inmunológica, tiene un impacto positivo en el menor desarrollo de enfermedades oportunistas. Los demás trabajos registran mortalidades globales comprendidas entre 0.8-11.2% pero todas ellas incluyendo pacientes que fracasan inmunovirologicamente al tratamiento antirretroviral (la mayor mortalidad registrada pertenece al estudio de Mehta et al. realizado en una población con adicción a drogas por vía parenteral activa), y que por tanto tienen una mayor probabilidad de evolucionar desfavorablemente.

Al final del seguimiento observamos que las proporciones de presentación de eventos B y/o C por subgrupos de RID y RIND en la población global fueron 4.8% y 9.8% respectivamente. Estas proporciones, en la población gravemente inmunodeprimida, fueron 7% y 9.4%. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

Cuatro estudios analizan la evolución clínica de estos pacientes utilizando nuestra misma definición de respuesta inmunológica discordante (incremento de los linfocitos T CD4 inferior o igual a 100 células/mm³ en el mes 12 de tratamiento)^{120, 113, 118, 142}. Tres de estos autores concluyen en sus trabajos que la RID se asocia a progresión clínica desfavorable^{113, 120, 142} con medianas de seguimiento de más de 30 meses. Dronda¹¹⁸ et al. no observa esta asociación. El trabajo de Piketty et al.¹¹³ se realiza en una población que incluye pacientes pretratados subóptimamente y gravemente inmunodeprimidos (mediana de linfocitos T CD4 basales de 72 células/mm³ y un 41% de eventos SIDA previos al inicio del TARGA), lo que podría justificar la peor evolución clínica de estos pacientes. En el trabajo de Dronda¹¹⁸ el porcentaje de los

eventos B y/o C en el subgrupo con RID fue de un 17% y de un 19% en el subgrupo con RIND, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Los demás estudios exponen sus conclusiones partiendo de definiciones de RID distintas a la nuestra y por tanto no son comparables con nuestros resultados. Ciertamente algunos de estos trabajos consideran una pobre respuesta inmunológica al incremento no superior a 50 linfocitos T CD4 con respecto a la cifra basal y por tanto parece lógico que aquellos pacientes que incrementan tan poco sus linfocitos T CD4 presenten peor evolución en el tiempo a pesar de conseguir la indetectabilidad plasmática viral.

En líneas generales la progresión clínica en los pacientes con RID, es un tema controvertido ya que el número de estudios que asocian a una peor evolución clínica la RID^{55, 113, 120, 121, 123} no es muy superior a los que no encuentran esta asociación^{110, 118, 122, 172}. Además, la falta de homogeneidad en las definiciones de RID y progresión clínica así como la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, dificulta llegar a un consenso.

7. CONCLUSIONES:

- 1) En pacientes con infección por el VIH que inician tratamiento antirretroviral de gran actividad y alcanzan una carga viral indetectable, la prevalencia de respuesta inmunológica discordante es del 33% en el mes 12 y disminuye a un 18% en el mes 24, en la población global del estudio.

- 2) Los factores asociados de forma independiente a la respuesta inmunológica discordante en la población global en el mes 12 son: una menor carga viral del VIH previa al inicio del TARGA, la co-infección por el VHC y el tratamiento con zidovudina, y en el mes 24: una menor inmunodepresión y una menor carga viral del VIH en el momento de iniciar el TARGA, y la co-infección por el VHC.

- 3) La prevalencia de enfermedades oportunistas (grupo B o C de los CDC de Atlanta de 1993) en la población global es de un 8.4%. La mayoría de estas enfermedades se presentan durante el primer año de seguimiento. No se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de eventos oportunistas entre los subgrupos con respuesta inmunológica discordante y respuesta inmunológica no discordante.

- 4) En la población de pacientes gravemente inmunodeprimidos, la prevalencia de respuesta inmunológica discordante en el mes 12 es de un 33% y en el mes 24 de un 11%. El factor asociado de forma independiente a respuesta inmunológica discordante en el mes 12 es el tratamiento con zidovudina. La prevalencia de enfermedades oportunistas (grupo B o C de los CDC de Atlanta de 1993) es de un 8.7%. No se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de eventos oportunistas entre los subgrupos con respuesta inmunológica discordante y respuesta inmunológica no discordante.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Jonckheere H, Anne J, De Clercq E. The HIV-1 reverse transcription (RT) process as target for RT inhibitors. *Med Res Rev* 2000;20(2):129-54.
2. Holland J, Spindler K, Horodyski F, Grabau E, Nichol S, VandePol S. Rapid evolution of RNA genomes. *Science (New York, NY)* 1982;215(4540):1577-85.
3. Domingo E, Holland JJ. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol* 1997;51:151-78.
4. Williams KJ, Loeb LA. Retroviral reverse transcriptases: error frequencies and mutagenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;176:165-80.
5. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993;90(9):4171-5.
6. Shearer GM. HIV-induced immunopathogenesis. *Immunity* 1998;9(5):587-93.
7. Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* 2002;8(7):673-80.
8. J. A. Inmunopatología del SIDA. In: JM. G, ed. *Guía práctica del SIDA*. Barcelona: Masson; 2000:20-49.
9. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science (New York, NY)* 1996;271(5255):1582-6.
10. Haase AT, Henry K, Zupancic M, et al. Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue. *Science (New York, NY)* 1996;274(5289):985-9.
11. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998;4(2):208-14.
12. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature* 2001;410(6831):980-7.
13. Meyaard L, Miedema F. Programmed death of T cells in HIV infection: result of immune activation? *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;200:213-21.
14. Blanco J, Barretina J, Ferri KF, et al. Cell-surface-expressed HIV-1 envelope induces the death of CD4 T cells during GP41-mediated hemifusion-like events. *Virology* 2003;305(2):318-29.
15. Ayyavoo V, Mahboubi A, Mahalingam S, et al. HIV-1 Vpr suppresses immune activation and apoptosis through regulation of nuclear factor kappa B. *Nat Med* 1997;3(10):1117-23.
16. Chen D, Wang M, Zhou S, Zhou Q. HIV-1 Tat targets microtubules to induce apoptosis, a process promoted by the pro-apoptotic Bcl-2 relative Bim. *Embo J* 2002;21(24):6801-10.
17. Takahashi M, Osono E, Nakagawa Y, et al. Rapid induction of apoptosis in CD8+ HIV-1 envelope-specific murine CTLs by short exposure to antigenic peptide. *J Immunol* 2002;169(11):6588-93.
18. Sperber K, Beuria P, Singha N, et al. Induction of apoptosis by HIV-1-infected monocytic cells. *J Immunol* 2003;170(3):1566-78.
19. Peterlin BM, Trono D. Hide, shield and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication. *Nat Rev Immunol* 2003;3(2):97-107.

20. Subramanyam M, Gutheil WG, Bachovchin WW, Huber BT. Mechanism of HIV-1 Tat induced inhibition of antigen-specific T cell responsiveness. *J Immunol* 1993;150(6):2544-53.
21. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001;410(6831):974-9.
22. Hazenberg MD, Otto SA, Cohen Stuart JW, et al. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection. *Nat Med* 2000;6(9):1036-42.
23. van Baarle D, Kostense S, van Oers MH, Hamann D, Miedema F. Failing immune control as a result of impaired CD8+ T-cell maturation: CD27 might provide a clue. *Trends Immunol* 2002;23(12):586-91.
24. Hazenberg MD, Borghans JA, de Boer RJ, Miedema F. Thymic output: a bad TREC record. *Nat Immunol* 2003;4(2):97-9.
25. Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nat Immunol* 2000;1(4):285-9.
26. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. In: US Department of Health and Human Services.; 2005.
27. Moore JP, Burton DR. HIV-1 neutralizing antibodies: how full is the bottle? *Nat Med* 1999;5(2):142-4.
28. Richman D WT, Little S, Petropoulos C. Rapid evolution of the neutralizing antibody response following primary HIV infection. In: XIV International AIDS Conference. Barcelona, España.; 2002.
29. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407(6803):523-6.
30. Richman D. The challenge of immune control of immunodeficiency virus. *The Journal of clinical investigation* 1999;104(6):677-8.
31. Brander C, Walker BD. T lymphocyte responses in HIV-1 infection: implications for vaccine development. *Curr Opin Immunol* 1999;11(4):451-9.
32. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* 1997;3(11):1250-7.
33. Devito C, Broliden K, Kaul R, et al. Mucosal and plasma IgA from HIV-1-exposed uninfected individuals inhibit HIV-1 transcytosis across human epithelial cells. *J Immunol* 2000;165(9):5170-6.
34. Forster R, Schubel A, Breitfeld D, et al. CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell* 1999;99(1):23-33.
35. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000;100(5):587-97.
36. Pope M, Haase AT. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nat Med* 2003;9(7):847-52.
37. Stahl-Hennig C, Steinman RM, Tenner-Racz K, et al. Rapid infection of oral mucosal-associated lymphoid tissue with simian immunodeficiency virus. *Science (New York, NY)* 1999;285(5431):1261-5.
38. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5(5):512-7.

39. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med* 2002;53:557-93.
40. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science (New York, NY)* 1996;272(5265):1167-70.
41. Lane HC, Depper JM, Greene WC, Whalen G, Waldmann TA, Fauci AS. Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for a selective defect in soluble antigen recognition. *The New England journal of medicine* 1985;313(2):79-84.
42. Fiorentino S, Dalod M, Olive D, Guillet JG, Gomard E. Predominant involvement of CD8+CD28- lymphocytes in human immunodeficiency virus-specific cytotoxic activity. *Journal of virology* 1996;70(3):2022-6.
43. Mahalingam M, Peakman M, Davies ET, Pozniak A, McManus TJ, Vergani D. T cell activation and disease severity in HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1993;93(3):337-43.
44. Connors M, Kovacs JA, Krevat S, et al. HIV infection induces changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nat Med* 1997;3(5):533-40.
45. Chou CC, Gudeman V, O'Rourke S, et al. Phenotypically defined memory CD4+ cells are not selectively decreased in chronic HIV disease. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 1994;7(7):665-75.
46. Schnittman SM, Denning SM, Greenhouse JJ, et al. Evidence for susceptibility of intrathymic T-cell precursors and their progeny carrying T-cell antigen receptor phenotypes TCR alpha beta + and TCR gamma delta + to human immunodeficiency virus infection: a mechanism for CD4+ (T4) lymphocyte depletion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;87(19):7727-31.
47. De Rossi A, Calabro ML, Panozzo M, et al. In vitro studies of HIV-1 infection in thymic lymphocytes: a putative role of the thymus in AIDS pathogenesis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990;6(3):287-98.
48. Grody WW, Fligel S, Naeim F. Thymus involution in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1985;84(1):85-95.
49. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998;396(6712):690-5.
50. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS (London, England)* 2001;15(14):1749-56.
51. Rubio A, Martinez-Moya M, Leal M, et al. Changes in thymus volume in adult HIV-infected patients under HAART: correlation with the T-cell repopulation. *Clin Exp Immunol* 2002;130(1):121-6.
52. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science (New York, NY)* 1997;277(5322):112-6.
53. Kelleher AD, Al-Harhi L, Landay AL. Immunological effects of antiretroviral and immune therapies for HIV. *AIDS (London, England)* 1997;11 Suppl A:S149-55.
54. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1998;338(13):853-60.

55. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133(6):401-10.
56. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352(9142):1725-30.
57. Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *Bmj* 1997;315(7117):1194-9.
58. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001;42(2):134-9.
59. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine* 1997;337(11):734-9.
60. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *The New England journal of medicine* 1997;337(11):725-33.
61. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *Jama* 1998;279(12):930-7.
62. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS (London, England)* 1998;12(13):1619-24.
63. Wood E, Yip B, Hogg RS, et al. Full suppression of viral load is needed to achieve an optimal CD4 cell count response among patients on triple drug antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2000;14(13):1955-60.
64. Binquet C, Chene G, Jacqmin-Gadda H, et al. Modeling changes in CD4-positive T-lymphocyte counts after the start of highly active antiretroviral therapy and the relation with risk of opportunistic infections: the Aquitaine Cohort, 1996-1997. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):386-93.
65. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *The New England journal of medicine* 1996;334(7):426-31.
66. Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of highly active antiretroviral therapy-induced suppression of human immunodeficiency virus load. *The Journal of infectious diseases* 1999;180(2):530-3.
67. Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95(15):8869-73.
68. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
69. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(1):32-53.

70. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS (London, England)* 1998;12(5):F9-14.
71. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. Ann Intern Med* 2001;135(11):954-64.
72. Huang W DV, Fischl M y cols. Patterns of plasma HIV RNA responses in antiretroviral treatment success and failure. In: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA.; 2000.
73. King M BB, Kempf D y cols. Comparisson of time to achieve HIV RNA <400 copies/ml and <50 copies/ml in a phase III, blinded, randomized clinical trial of ABT-378/r vs. NFV in ARV-naïve patients. In: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,. Chicago, IL; 2001.
74. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. In: The DHHS panel on antiretroviral guidelines for adult and adolescents; 2006.
75. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS (London, England)* 1999;13(6):F35-43.
76. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. In: HIV/AIDS Treatment Information Service (the Living Document); 2002
77. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS (London, England)* 2001;15(11):1369-77.
78. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama* 2000;283(3):381-90.
79. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351(9117):1682-6.
80. Plana M, Garcia F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. *Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. Lancet* 1998;352(9135):1194-5.
81. Lederman MM, Connick E, Landay A, et al. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and zalcitabine: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *The Journal of infectious diseases* 1998;178(1):70-9.
82. Wendland T, Furrer H, Vernazza PL, et al. HAART in HIV-infected patients: restoration of antigen-specific CD4 T-cell responses in vitro is correlated with CD4 memory T-cell reconstitution, whereas improvement in delayed type hypersensitivity is related to a decrease in viraemia. *AIDS (London, England)* 1999;13(14):1857-62.
83. Wu H, Kuritzkes DR, McCleron DR, et al. Characterization of viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *The Journal of infectious diseases* 1999;179(4):799-807.
84. Schacker TW, Nguyen PL, Martinez E, et al. Persistent abnormalities in lymphoid tissues of human immunodeficiency virus-infected patients successfully treated with highly active antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 2002;186(8):1092-7.

85. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS (London, England)* 2001;15(6):735-46.
86. Lafeuillade A, Chouraqui M, Hittinger G, Poggi C, Delbeke E. Lymph node expansion of CD4+ lymphocytes during antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 1997;176(5):1378-82.
87. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *The Journal of infectious diseases* 1996;173(2):321-9.
88. Peña JM MJ. Restauración inmunológica en pacientes con Sida.¿Réquiem por las profilaxis? *Med Clin (Barc)* 1999(113):375-8.
89. Kostense S, Raaphorst FM, Notermans DW, et al. Diversity of the T-cell receptor BV repertoire in HIV-1-infected patients reflects the biphasic CD4+ T-cell repopulation kinetics during highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 1998;12(18):F235-40.
90. Komanduri KV, Viswanathan MN, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and highly active antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1. *Nat Med* 1998;4(8):953-6.
91. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1999;353(9148):201-3.
92. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1999;353(9161):1293-8.
93. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *The New England journal of medicine* 1999;340(17):1301-6.
94. Connick E, Lederman MM, Kotzin BL, et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response. *The Journal of infectious diseases* 2000;181(1):358-63.
95. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent antiretroviral therapy in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *The Journal of infectious diseases* 1999;180(4):1050-6.
96. Kaufmann GR, Zaunders JJ, Cunningham P, et al. Rapid restoration of CD4 T cell subsets in subjects receiving antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection. *AIDS (London, England)* 2000;14(17):2643-51.
97. Bart PA, Rizzardì GP, Tambussi G, et al. Immunological and virological responses in HIV-1-infected adults at early stage of established infection treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2000;14(13):1887-97.
98. Staszewski S, Miller V, Sabin C, et al. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 1999;13(8):951-6.
99. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2000;14(8):959-69.
100. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. *Jama* 1998;280(1):35-41.

101. Smith K, Aga E, Bosch RJ, et al. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2004;18(14):1953-6.
102. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Archives of internal medicine* 2003;163(18):2187-95.
103. Hunt PW, Deeks SG, Rodriguez B, et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2003;17(13):1907-15.
104. King B DSA, McMillan F y cols. When does the CD4 cell count plateau?. Evidence from subjects treated with a lopinavir/ritonavir-based regimen for up to 7 years. In: 46th ICAAC. San Francisco (CA). 2006.
105. Landay A, da Silva BA, King MS, et al. Evidence of ongoing immune reconstitution in subjects with sustained viral suppression following 6 years of lopinavir-ritonavir treatment. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):749-54.
106. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *The Journal of infectious diseases* 2000;181(3):946-53.
107. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1998;351(9104):723-4.
108. Garcia F, Vidal C, Plana M, et al. Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4+ cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):392-4.
109. Moreno A PEM, Dronda F y cols. One year rate and baseline predictors of discordant virological-immunological responses in naive patients on HAART in the clinical setting. In: 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada; 2000.
110. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS (London, England)* 1998;12(7):745-50.
111. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS (London, England)* 1999;13(6):669-76.
112. Barreiro PM, Dona MC, Castilla J, Soriano V. Patterns of response (CD4 cell count and viral load) at 6 months in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 1999;13(4):525-6.
113. Piketty C, Weiss L, Thomas F, Mohamed AS, Belec L, Kazatchkine MD. Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *The Journal of infectious diseases* 2001;183(9):1328-35.
114. Marchetti G, Gori A, Casabianca A, et al. Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in HIV-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS (London, England)* 2006;20(13):1727-36.
115. Schechter M BM, ME y cols. Discordant immunologic and virologic responses to ART among previously naive adults initiating HAART in resource-constrained settings. In: Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver; 2006.

116. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immunol Lett* 1999;66(1-3):207-11.
117. Benveniste O, Flahault A, Rollot F, et al. Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD4+ cells in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads. *The Journal of infectious diseases* 2005;191(10):1670-9.
118. Dronda F, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A. Long-term outcomes among antiretroviral-naive human immunodeficiency virus-infected patients with small increases in CD4+ cell counts after successful virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2002;35(8):1005-9.
119. Molina-Pinelo S, Leal M, Soriano-Sarabia N, et al. Prevalence and factors involved in discordant responses to highly active antiretroviral treatment in a closely followed cohort of treatment-naive HIV-infected patients. *J Clin Virol* 2005;33(2):110-5.
120. Nicastrì E, Chiesi A, Angeletti C, et al. Clinical outcome after 4 years follow-up of HIV-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. *J Med Virol* 2005;76(2):153-60.
121. Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2005;40(3):288-93.
122. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2001;27(2):161-7.
123. Mehta S LG, Astemborski J y cols. Discordant responses to HAART and clinical outcomes among injection drug users in Baltimore, Maryland. In: *Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Denver; 2006.
124. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 2003;187(10):1534-43.
125. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS (London, England)* 2003;17(13):1881-8.
126. Gougeon ML, Lecoœur H, Dulioust A, et al. Programmed cell death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons: increased susceptibility to apoptosis of CD4 and CD8 T cells correlates with lymphocyte activation and with disease progression. *J Immunol* 1996;156(9):3509-20.
127. Ribeiro RM, Mohri H, Ho DD, Perelson AS. In vivo dynamics of T cell activation, proliferation, and death in HIV-1 infection: why are CD4+ but not CD8+ T cells depleted? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99(24):15572-7.
128. Bofill M, Mocroft A, Lipman M, et al. Increased numbers of primed activated CD8+CD38+CD45RO+ T cells predict the decline of CD4+ T cells in HIV-1-infected patients. *AIDS (London, England)* 1996;10(8):827-34.
129. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *The Journal of infectious diseases* 1999;179(4):859-70.
130. Nobile M, Correa R, Borghans JA, et al. De novo T-cell generation in patients at different ages and stages of HIV-1 disease. *Blood* 2004;104(2):470-7.
131. Chun TW, Justement JS, Pandya P, et al. Relationship between the size of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reservoir in peripheral blood CD4+ T cells and CD4+:CD8+ T

cell ratios in aviremic HIV-1-infected individuals receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 2002;185(11):1672-6.

132. Zaunders JJ, Cunningham PH, Kelleher AD, et al. Potent antiretroviral therapy of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: partial normalization of T lymphocyte subsets and limited reduction of HIV-1 DNA despite clearance of plasma viremia. *The Journal of infectious diseases* 1999;180(2):320-9.

133. Medley GF, Anderson RM, Cox DR, Billard L. Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusion. *Nature* 1987;328(6132):719-21.

134. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *The New England journal of medicine* 1995;332(3):143-9.

135. Franco JM, Leon-Leal JA, Leal M, et al. CD4+ and CD8+ T lymphocyte regeneration after anti-retroviral therapy in HIV-1-infected children and adult patients. *Clin Exp Immunol* 2000;119(3):493-8.

136. Haynes BF, Markert ML, Sempowski GD, Patel DD, Hale LP. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol* 2000;18:529-60.

137. McCune JM, Hanley MB, Cesar D, et al. Factors influencing T-cell turnover in HIV-1-seropositive patients. *The Journal of clinical investigation* 2000;105(5):R1-8.

138. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study. *Archives of internal medicine* 2000;160(8):1123-32.

139. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS (London, England)* 2002;16(1):21-9.

140. Tuboi SH, Brinkhof MW, Egger M, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2007;45(1):52-9.

141. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS (London, England)* 2006;20(3):371-7.

142. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2008;48(5):541-6.

143. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):361-72.

144. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200(6):749-59.

145. Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol* 2003;21:265-304.

146. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *The Journal of infectious diseases* 2004;190(1):148-55.

147. Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med* 2003;4(3):255-62.
148. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, et al. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *The Journal of clinical investigation* 1998;101(2):289-94.
149. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002;359(9300):30-6.
150. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, et al. Influence of polymorphisms within the CX3CR1 and MDR-1 genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS (London, England)* 2003;17(2):201-8.
151. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996;2(11):1240-3.
152. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science (New York, NY)* 1996;273(5283):1856-62.
153. Brumme ZL, Chan KJ, Dong W, et al. CCR5Delta32 and promoter polymorphisms are not correlated with initial virological or immunological treatment response. *AIDS (London, England)* 2001;15(17):2259-66.
154. Nasi M, Borghi V, Pinti M, et al. MDR1 C3435T genetic polymorphism does not influence the response to antiretroviral therapy in drug-naive HIV-positive patients. *AIDS (London, England)* 2003;17(11):1696-8.
155. Fernandez S, Rosenow AA, James IR, et al. Recovery of CD4+ T Cells in HIV patients with a stable virologic response to antiretroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2006;41(1):1-5.
156. Nasi M, Pinti M, Bugarini R, et al. Genetic polymorphisms of Fas (CD95) and Fas ligand (CD178) influence the rise in CD4+ T cell count after antiretroviral therapy in drug-naive HIV-positive patients. *Immunogenetics* 2005;57(9):628-35.
157. Schechter M, Tuboi SH. Discordant immunological and virological responses to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):506-10.
158. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356(9244):1800-5.
159. de la Rosa R, Leal M, Rubio A, et al. Baseline thymic volume is a predictor for CD4 T cell repopulation in adult HIV-infected patients under highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002;7(3):159-63.
160. Ruiz-Mateos E, de la Rosa R, Soriano N, et al. Comparison of thymic function-related markers to predict early CD4 T-cell repopulation in adult HIV-infected patients on HAART. *Antivir Ther* 2003;8(4):289-94.
161. Berry N, Ariyoshi K, Jobe O, et al. HIV type 2 proviral load measured by quantitative polymerase chain reaction correlates with CD4+ lymphopenia in HIV type 2-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10(8):1031-7.

162. Negro E, Molto J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS (London, England)* 2004;18(3):459-63.
163. Barreiro P, Soriano V. Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(5):806-9.
164. Barrios A, Rendon A, Negro E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS (London, England)* 2005;19(6):569-75.
165. Benveniste O, Estaquier J, Lelievre JD, Vilde JL, Ameisen JC, Leport C. Possible mechanism of toxicity of zidovudine by induction of apoptosis of CD4+ and CD8+ T-cells in vivo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(12):896-7.
166. Ruiz L, van Lunzen J, Arno A, et al. Protease inhibitor-containing regimens compared with nucleoside analogues alone in the suppression of persistent HIV-1 replication in lymphoid tissue. *AIDS (London, England)* 1999;13(1):F1-8.
167. Martinez E, Arnedo M, Giner V, et al. Lymphoid tissue viral burden and duration of viral suppression in plasma. *AIDS (London, England)* 2001;15(12):1477-82.
168. Kravcik S, Magill A, Sanghvi B, et al. Comparative CD4 T-cell responses of reverse transcriptase inhibitor therapy with or without nelfinavir matched for viral exposure. *HIV Clin Trials* 2001;2(2):160-70.
169. Lecossier D, Bouchonnet F, Schneider P, Clavel F, Hance AJ. Discordant increases in CD4+ T cells in human immunodeficiency virus-infected patients experiencing virologic treatment failure: role of changes in thymic output and T cell death. *The Journal of infectious diseases* 2001;183(7):1009-16.
170. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine* 2008;358(20):2095-106.
171. Pulido F, Arribas JR, Miro JM, et al. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz- or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 study). *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2004;35(4):343-50.
172. Tan R, Westfall AO, Willig JH, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2008;47(5):553-8.
173. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Jama* 1999;282(23):2220-6.
174. Davey RT, Jr., Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with antiretroviral therapy: A randomized controlled trial. *Jama* 2000;284(2):183-9.
175. David D, Nait-Ighil L, Dupont B, Maral J, Gachot B, Theze J. Rapid effect of interleukin-2 therapy in human immunodeficiency virus-infected patients whose CD4 cell counts increase only slightly in response to combined antiretroviral treatment. *The Journal of infectious diseases* 2001;183(5):730-5.
176. Tambussi G, Ghezzi S, Nozza S, et al. Efficacy of low-dose intermittent subcutaneous interleukin (IL)--2 in antiviral drug--experienced human immunodeficiency virus--infected persons with detectable virus load: a controlled study of 3 il-2 regimens with antiviral drug therapy. *The Journal of infectious diseases* 2001;183(10):1476-84.
177. Lederman MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. *Jama* 2000;284(2):223-8.

178. López J BJ, Cosin J, Miralles P, Padilla B. Subcutaneous interleukin-2 in treatment of discordant patients with less than 300 CD4+ cell count. In: Program and Abstracts of the 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment (Buenos Aires, Argentina). Stockholm, Sweden 2001.; 2001.
179. Katlama C, Duvivier C, Chouquet C, Autran B, Carcerlain G, De Sa M. A randomized comparative open-label study of interleukin2 (IL-2) in patients with CD4<200/mm3 despite effective HAART. In: 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Lisboa, Portugal.; 1999.
180. Emery S, Capra WB, Cooper DA, et al. Pooled analysis of 3 randomized, controlled trials of interleukin-2 therapy in adult human immunodeficiency virus type 1 disease. *The Journal of infectious diseases* 2000;182(2):428-34.
181. De Paoli P, Bortolin MT, Zanussi S, Monzoni A, Pratesi C, Giacca M. Changes in thymic function in HIV-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy and interleukin-2. *Clin Exp Immunol* 2001;125(3):440-6.
182. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study--ANRS 082. *AIDS (London, England)* 2002;16(15):2027-34.
183. Mitsuyasu RT, Anton PA, Deeks SG, et al. Prolonged survival and tissue trafficking following adoptive transfer of CD4zeta gene-modified autologous CD4(+) and CD8(+) T cells in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Blood* 2000;96(3):785-93.
184. Robbins GK, Addo MM, Troung H, et al. Augmentation of HIV-1-specific T helper cell responses in chronic HIV-1 infection by therapeutic immunization. *AIDS (London, England)* 2003;17(8):1121-6.
185. Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98(26):15161-6.
186. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Archives of internal medicine* 2003;163(10):1220-6.
187. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS (London, England)* 2001;15(9):F29-40.
188. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS (London, England)* 2001;15(9):F19-27.
189. Gauduin MC, Safrit JT, Weir R, Fung MS, Koup RA. Pre- and postexposure protection against human immunodeficiency virus type 1 infection mediated by a monoclonal antibody. *The Journal of infectious diseases* 1995;171(5):1203-9.
190. Roberts MR, Qin L, Zhang D, et al. Targeting of human immunodeficiency virus-infected cells by CD8+ T lymphocytes armed with universal T-cell receptors. *Blood* 1994;84(9):2878-89.
191. Guadalupe M, Sankaran S, George MD, et al. Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection. *Journal of virology* 2006;80(16):8236-47.
192. Strain MC, Little SJ, Daar ES, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *The Journal of infectious diseases* 2005;191(9):1410-8.

193. Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with highly active antiretroviral therapy. *The Journal of clinical investigation* 2002;109(5):681-8.
194. Napolitano LA, Lo JC, Gotway MB, et al. Increased thymic mass and circulating naive CD4 T cells in HIV-1-infected adults treated with growth hormone. *AIDS (London, England)* 2002;16(8):1103-11.
195. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. . In: adolescents TDpoagfaa, ed.; 2008.
196. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, Vargas H, Rakela J. The presence of active hepatitis C virus replication in lymphoid tissue in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. *The Journal of infectious diseases* 1998;178(4):1189-92.
197. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science (New York, NY)* 1998;282(5390):938-41.
198. Manzin A, Candela M, Paolucci S, Caniglia ML, Gabrielli A, Clementi M. Presence of hepatitis C virus (HCV) genomic RNA and viral replicative intermediates in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells from HCV-infected patients. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 1994;1(2):160-3.
199. Sansonno D, Lotesoriere C, Cornacchiulo V, et al. Hepatitis C virus infection involves CD34(+) hematopoietic progenitor cells in hepatitis C virus chronic carriers. *Blood* 1998;92(9):3328-37.
200. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *The Journal of infectious diseases* 2000;181(2):442-8.

9. ABREVIATURAS:

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

RNA: ácido ribonucleico.

DNA: ácido desoxirribonucleico.

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

IP: inhibidores de la proteasa.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

AZT: zidovudina.

AN: análogos nucleósidos.

NN: análogos no nucleósidos.

TREC: círculos de escisión del receptor de células T.

NK: células “asesinas naturales”.

HLA: antígeno mayor de histocompatibilidad.

GESIDA: Grupo español para el estudio del SIDA.

LPV/r: lopinavir/ritonavir.

RID: respuesta inmunológica discordante.

RIND: respuesta inmunológica no discordante.

EFV: efavirenz.

RR: riesgo relativo.

IC 95: intervalo de confianza del 95%.

ADVP: adicción a drogas por vía parenteral.

3TC: lamivudina.

ABC: abacavir.

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

ALT: Alanina transaminasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

CV: carga viral.

Log₁₀: logaritmo en base 10.

IFN: interferón.

QMT: quimioterapia.

IL-2: interleucina-2.

EEM: error estándar de la media.

D4T: estavudina.

NVP: nevirapina.

SQV: saquinavir.

IDV: indinavir.

RTV: ritonavir.

NFV: nelfinavir.

IIC: intervalo intercuartil.

10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA:

Comunicaciones a Congresos:

- “Factors associated with discordant immunological response in HIV patients treated with the first HAART regimen”. **L. Tamargo, M. Torralba, R. Rubio, V. Moreno, E. Hernández, P.Pulido, J.R. Costa and A. del Palacio.** HIV Unit. Service of Internal Medicine. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. 27th World Congress of Internal Medicine. Granada 2004. September 26th – October 1st.
- “Factors associated with discordant immunological response in HIV patients treated with the first HAART regimen”. **L. Tamargo, M. Torralba, R. Rubio, V. Moreno, P.Pulido, J.R. Costa and A. del Palacio.** HIV Unit. Service of Internal Medicine. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and treatment. 24-27 July 2005, Rio de Janeiro, Brazil.