

Estudio de las variables asociadas a la aparición de éxito y fracaso en términos de carga viral en individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

José María Eiros, Agustín Mayo, María del Pilar Ortega, Beatriz Hernández, Cristina Labayru y Raúl Ortiz de Lejarazu

Servicio y Área de Microbiología. Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina. Valladolid.



FUNDAMENTO: Los tratamientos antirretrovirales no han logrado la erradicación total del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de los individuos infectados hasta el momento actual. La consecución de niveles indetectables de viremia se ha señalado como esencial a la hora de delimitar la eficacia de los fármacos. El objetivo de nuestro estudio fue determinar tanto la proporción de individuos como el tiempo real para alcanzar carga viral (CV) no detectable y para documentar una elevación posterior, así como las variables clínicas que se asocian a ambas circunstancias.

PACIENTES Y MÉTODO: Se seleccionó retrospectivamente a 314 pacientes en función de la monitorización de CV durante un tiempo superior a 1.000 días. Se describieron los porcentajes de aquellos pacientes que alcanzaron CV «no detectables» y de aquellos en los que posteriormente se documentó una elevación (> 30.000 copias ARN/ml). Asimismo se describió el tiempo necesario para ambas circunstancias y se realizó un análisis de Kaplan-Meier.

RESULTADOS: Alcanzaron CV «no detectables» 182 pacientes (58%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 52,3-63,5) con una mediana de tiempo de 862 días. Con estas viremias se asoció una frecuencia de cuantificación de CV más regular. En 38 de estos individuos (20,9%; IC del 95%, 15,2-27,5), la CV experimentó una elevación posterior en un tiempo medio de 328 días; esta circunstancia se asoció a cambios del centro asistencial.

CONCLUSIONES: La proporción de individuos infectados por el VIH que alcanzaron el éxito y fracasaron desde el punto de vista terapéutico fue baja y la frecuencia de cuantificación de la CV fue determinante en su evolución.

Palabras clave: Carga viral. VIH. Tratamiento antirretroviral.

Analysis of variables associated to undetectable viral load and therapeutic failure in HIV-infected individuals

BACKGROUND: To date, antiretroviral therapies have not led to total HIV eradication in infected individuals. The achievement of undetectable viremia levels has been regarded as essential when monitoring the efficacy of these therapies. The objectives of our study were to assess the time needed to achieve viral load (VL) undetectable levels and subsequent VL risings, as well as to determine the clinical variables associated with both events.

PATIENTS AND METHOD: Owing to a follow-up period greater than 1,000 days, 314 patients were retrospectively selected. We determined the percentages of patients with undetectable VL levels and of those with subsequent VL rising. Times needed to reach both events were calculated by Kaplan-Meier analysis.

RESULTS: 182 individuals (58%; 95% CI, 52.3-63.5) reached undetectable VL levels with a median follow-up time of 862 days. A more regular VL quantitation was associated with such event. The VL level of 38 out of these individuals (20.9%; 95% CI, 15.2-27.5) increased subsequently ($> 30,000$ RNA copies/ml) with a mean time of 328 days (after the first undetectable VL determination); this event was associated with changes in the clinical centre where the patient was being cared for.

CONCLUSIONS: In our series, the proportion of individuals with undetectable VL levels and therapeutic failure was low. The frequency of VL determination was a determining factor in the evolution of these patients.

Key words: Viral load. HIV. Antiretroviral therapy.

La implantación de la determinación de la carga viral del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como elemento integrador de la monitorización clínica de los individuos infectados es una realidad bien consolidada¹⁻³. En íntima conexión con este hecho se sitúa la posibilidad de describir el comportamiento real de amplias muestras de sujetos seguidos en el marco asistencial^{4,5}. A pesar de que la erradicación total del VIH del organismo es actualmente impracticable^{2,6}, la consecución de valores indetectables de viremia se ha señalado como un objetivo prioritario a la hora de delimitar la eficacia de los fármacos antirretrovirales^{1,2,7}. En estrecha relación con este apartado, delimitar las variables que se asocian al éxito o buena evolución terapéutica puede ayudar a adoptar estrategias eficientes de abordaje clínico. En este sentido, los esfuerzos que impulsan el desarrollo de estudios de la variabilidad existente en la práctica clínica se han consolidado como un campo en auge⁸⁻¹⁰, capaz de efectuar aportaciones de indudable valor.

Conscientes de la importancia que tiene conocer estos aspectos, nos propusimos identificar en nuestro medio el tiempo real en el que los pacientes a los que se determinaba la viremia de manera programada alcanzaban el éxito terapéutico, así como el tiempo necesario para documentar una elevación de ésta; por otra parte, tratamos de localizar algunas variables clínicas asociadas a estas circunstancias.

Pacientes y método

Los pacientes del estudio fueron seleccionados sistemática y retrospectivamente en función de la existencia de un seguimiento superior a 1.000 días en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Un total de 369 individuos fueron monitorizados en nuestro centro durante más de 1.000 días. La carga viral basal de 55 pacientes (14,9%) se encontraba por debajo de los límites de detección al inicio del seguimiento; estos pacientes fueron excluidos del estudio. La cohorte de estudio estuvo compuesta por un total de 314 individuos cuyo tiempo medio de seguimiento fue de 1.126,41 días (desviación típica: 69,01 días; intervalo del tiempo de seguimiento: 1.001-1.326).

Correspondencia: Prof. J.M. Eiros Bouza.
Área de Microbiología. Sexta planta. Facultad de Medicina.
Avda. Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid
Correo electrónico: eiros@med.uva.es

Recibido el 28-9-2001; aceptado para su publicación el 19-2-2002.

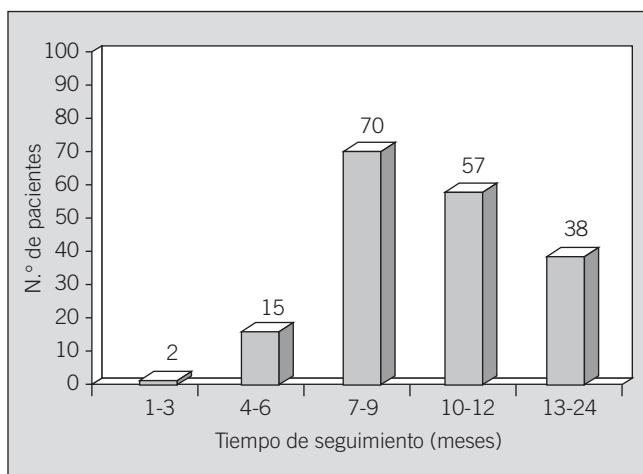


Fig. 1. Distribución de los pacientes en función del tiempo necesario para la obtención del éxito terapéutico (cargas virales inferiores al umbral de detección, 400 copias de ARN/ml).

Los pacientes fueron atendidos en 8 centros asistenciales diferentes de la Comunidad de Castilla y León. La mayoría inició su seguimiento desde unidades de enfermedades infecciosas de 6 hospitales ($n = 273$, 86,9%) y 41 individuos lo hicieron desde dos centros penitenciarios diferentes. El 73,6% ($n = 231$) de los pacientes fueron seguidos en el mismo centro asistencial en el tiempo que duró el estudio; 67, 14 y 2 pacientes recibieron asistencia en dos, tres y cuatro centros diferentes, respectivamente (21,3, 4,5 y 0,6%).

Entre los sujetos seleccionados un 73,6% (231 sujetos) eran varones y 182 eran mayores de 30 años (el 70,3% de 259 de los que se dispuso de datos). El factor de riesgo de adquisición de la infección por el VIH se registró en el 67,2% (211) de los individuos y la modalidad más frecuente fue usuario de drogas por vía parenteral (UDVP), documentada para 143 sujetos (67,8% de los pacientes registrados); seguido de la transmisión vía sexual ($n = 39$, 18,5% de los datos) y la transfusión de derivados sanguíneos ($n = 7$, 3,3%); solamente tres pacientes eran hijos de madres portadoras de anticuerpos frente al VIH y el factor de riesgo de adquisición de la infección no figura en las historias revisadas de 19 pacientes (9%). A los pacientes de esta cohorte se les diagnosticó la infección por el VIH mayoritariamente entre 1990 y 1995 (100 individuos); 57 pacientes fueron diagnosticados antes de 1990, y 50 con posterioridad a 1995. No se dispuso de datos sobre la fecha de diagnóstico de la infección por el VIH en 107 pacientes (34,1%).

Un porcentaje elevado de los pacientes de esta cohorte había recibido algún tratamiento antirretroviral antes de comenzar su seguimiento en nuestro laboratorio ($n = 135$). En total 46 individuos comenzaron la monitorización de carga viral del VIH-1 antes de recibir tratamiento antirretroviral. Se dispuso de esta información en el 57,6% de los pacientes que formaron la cohorte de estudio.

La carga viral documentada en el momento de incorporación al estudio era superior a 100.000 copias de ARN/ml en el 39,8% de los pacientes ($n = 125$), inferior a esta cantidad y superior a 10.000 copias de ARN/ml para el 37,6% ($n = 118$) e inferior a 10.000 para el 22,6%. El estado inmunológico de los pacientes en este momento se registró en 269 sujetos (85,7%), de los cuales 96 (35,7% de los datos) presentaron cifras de linfocitos CD4/l inferiores a 200×10^6 y 54 sujetos (20,1%) cifras superiores a 500×10^6 linfocitos CD4/l.

La cuantificación del ARN del VIH-1 se efectuó en todos los casos a partir de muestras de plasma. Las técnicas utilizadas a lo largo del período de estudio fueron Cobas Amplicor HIV-1 Monitor™ (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, EE.UU.) en sus versiones estándar y ultrasensible, y Quantiplex™ HIV-1 RNA 3.0 assay (Bayer Corporation Diagnostics Division, Tarrytown, NY, EE.UU.). Cobas Amplicor HIV-1 Monitor™ Test es una técnica automatizada para la determinación cuantitativa del ARN del VIH-1 presente en muestras de plasma humano mediante RT-PCR¹¹. Existen dos versiones distintas de esta técnica que se

diferencian en el procesamiento de la muestra, la cantidad de plasma necesario y el límite inferior de detección. Quantiplex™ HIV-1 RNA 3.0 assay (bDNA) es una técnica comercializada para la cuantificación directa de ARN del VIH-1 en plasma humano basada en el método de amplificación de señal denominado *branched-DNA*¹². El criterio de selección para la utilización de cada una de las técnicas en las muestras fue el de considerar el centro de procedencia de la solicitud.

Se definió como «éxito del tratamiento antirretroviral» la obtención de un resultado «no detectable» por las técnicas de cuantificación de carga viral utilizadas (400 copias ARN/ml) en un paciente con carga viral previa superior al umbral de detección. Se describió el tiempo necesario para alcanzar el éxito, ya que se consideró independiente del hecho de alcanzarlo porque todos nuestros pacientes fueron seguidos durante un período de tiempo homogéneo.

El «fracaso de un tratamiento antirretroviral» se consideró en aquellos casos en los que la carga viral del paciente fue superior a 30.000 copias ARN/ml después de la documentación del éxito del tratamiento. El tiempo medio transcurrido entre dos determinaciones consecutivas de carga viral que describe la densidad de determinación de carga viral se ha denominado «frecuencia de cuantificación» y se ha utilizado como una variable clínica comparable. La frecuencia de cuantificación fue inferior a 4 meses para el 39,2% de los pacientes ($n = 123$), entre 4 y 6 meses se cuantificó la viremia para el 38,5% ($n = 121$) y para el 22,3% restante (70 individuos) se dispuso de esta información con una frecuencia superior a los 6 meses.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa informático SPSS, versión 9.0. La descripción de las variables categóricas se realizó mediante el cálculo de porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y los porcentajes. La significación estadística de las diferencias observadas a lo largo del estudio se calculó mediante la prueba de la χ^2 . Los análisis de supervivencia se llevaron a cabo mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados

Un total de 314 individuos fueron seguidos en nuestro laboratorio durante un tiempo superior a 1.000 días. En la serie objeto de estudio 182 pacientes (58%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 52,3-63,5) alcanzaron cargas virales inferiores a 400 copias ARN/ml en algún momento de su seguimiento (media en días: 474,15; extremos: 56-1.211 días). El 9,3% ($n = 17$) de los pacientes alcanzó por primera vez una carga viral «no detectable» en un tiempo de seguimiento

inferior a 6 meses, 70 y 57 individuos lo hicieron en un tiempo de seguimiento comprendido entre 7-9 meses (38,5%) y 10-12 meses (31,3%), respectivamente, y para un 20,9% ($n = 38$) se registró esta circunstancia después del primer año de seguimiento. En la figura 1 se ilustra la distribución de los individuos en función del intervalo de tiempo necesario para alcanzar cargas virales «no detectables». El tiempo de seguimiento necesario en nuestra cohorte, para alcanzar valores de carga viral inferiores al umbral de detección se calculó mediante un análisis de supervivencia (fig. 2). Este análisis mostró que la mediana del tiempo necesario para alcanzar la primera carga viral «no detectable» en nuestra cohorte fue de 862 días (IC del 95%, 650,40-1.073,60).

En segundo término se realizó un análisis comparativo entre aquellos pacientes que alcanzaron en alguna ocasión carga viral «no detectables» y aquellos para los que esta circunstancia no se registró en todo el seguimiento (tabla 1). Por lo que hace referencia a las variables consideradas, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto al sexo, la edad de los individuos adultos, el factor de riesgo de adquisición de la infección (considerado como la circunstancia de ser o haber sido usuario de drogas por vía parenteral [UDVP] frente a otros factores de riesgo), el año de diagnóstico de la misma, la existencia de un tratamiento previo al momento de inclusión en nuestro estudio, las cifras de linfocitos CD4/l en el momento de inicio del seguimiento y durante el mismo ($p > 0,05$), la carga viral basal o la movilidad. Una frecuencia de cuantificación de carga viral más regular se identificó como una variable asociada de forma estadísticamente significativa con aquellos que alcanzaron cargas virales inferiores al umbral de detección de las técnicas a lo largo del seguimiento ($p = 0,001$; sensibilidad [S] = 48,0%; especificidad [E] = 70,1%). El tiempo medio transcurrido entre dos determinaciones de carga viral (frecuentación de cuantificación) fue inferior a 4 meses en el 69,1% de los pacientes que alcanzaron el éxito, a diferencia del otro grupo en que esta circunstancia se registró para un 30,9%.

De aquellos pacientes que alcanzaron cargas virales «no detectables» a lo largo del seguimiento, un total de 38 individuos (20,9%; IC del 95%, 15,2-27,5) experimentaron una elevación de la carga viral por encima de 30.000 copias de ARN/ml en un tiempo medio de 328 días tras la primera carga viral «no detectable» (IC del 95%, 239-418 días). Se llevó a cabo un análisis de supervivencia para determinar el tiempo transcurrido desde el inicio del seguimiento hasta el momen-

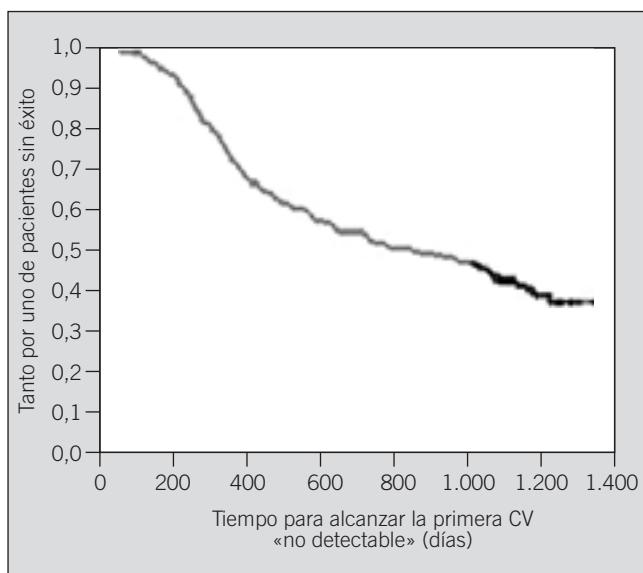


Fig. 2. Evolución de la viremia de los pacientes hasta valores «no detectables» a lo largo del tiempo (curva actuarial de Kaplan-Meier). CV: carga viral.

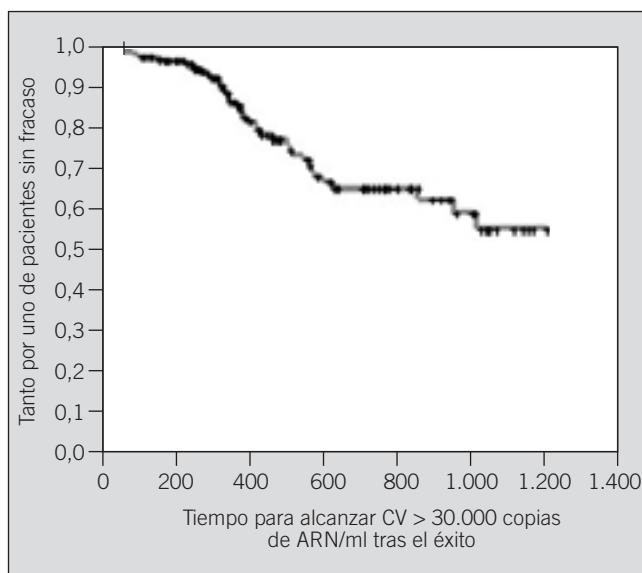


Fig. 3. Tiempo de evolución de la viremia hasta valores superiores a 30.000 copias ARN/ml tras alcanzar valores de carga viral (CV) «no detectable» (curva actuarial de Kaplan-Meier).

to del fracaso, estableciéndose una mediana de tiempo superior a 1.211 días. En la figura 3 se expone el análisis de supervivencia.

El grupo de individuos en quienes se produjo una elevación de la carga viral se comparó en función de una serie de variables con el grupo en el que las cargas virales se mantuvieron por debajo de

30.000 copias de ARN/ml en controles posteriores. Esta comparación no permitió constatar diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, la edad en el momento de inicio del estudio, la condición de ser o haber sido UDVP, el año del diagnóstico de la infección por el VIH-1, la existencia de un tratamiento antirretroviral previo, la frecuencia de

cuantificación, las cifras de linfocitos CD4/l en todo el seguimiento ($p > 0,05$ para todos los intervalos de tiempo), el intervalo de carga viral basal, así como las cifras de CD4/l en el momento del éxito. Las modalidades terapéuticas con antirretrovirales que recibían los pacientes en quienes se documentó el fracaso durante el seguimiento no difieren de aquellas que habían sido prescritas para los sujetos que no tuvieron un aumento de la carga viral durante el seguimiento ($p > 0,05$). Los individuos que presentaron cargas virales por encima de 30.000 copias de ARN/ml se asociaron a una mayor movilidad del centro asistencial (42,1 frente a 24,3%; $p = 0,019$; $S = 42,1\%$; $E = 75,7\%$) (tabla 2).

Las cifras de linfocitos CD4 para los pacientes a los que se les documentó el fracaso fueron superiores a $200 \times 10^6/l$ para 21 individuos (70,0%; IC del 95%, 50,6-85,3) e inferiores para 9 pacientes (30,0%; IC del 95%, 14,7-49,4) en el momento en que los pacientes alcanzaron el éxito. La distribución en el momento del fracaso fue: superiores a $200 \times 10^6/l$ en 20 individuos (71,4%; IC del 95%, 51,3-86,8) e inferiores en 8 pacientes (28,6%; IC del 95%, 13,2-48,7).

TABLA 1

Comparación de distintas variables en dos grupos de pacientes en función de la obtención del éxito terapéutico (CV < 400 copias ARN/ml)

| Variable comparada | Grupo con éxito terapéutico n (%) | Grupo sin éxito terapéutico n (%) | p |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Sexo (% de varones) | 133 (73,1) | 98 (74,2) | 0,817 |
| Edad (% de pacientes > 30 años) | 112 (72,7) | 70 (66,7) | 0,295 |
| Factor de riesgo (% de UDVP) | 89 (69,0) | 54 (65,9) | 0,634 |
| Año de diagnóstico (% de fechas anteriores a 1995) | 93 (72,1) | 64 (82,0) | 0,171 |
| Tratamiento antirretroviral previo (% no tratados) | 33 (30,8) | 13 (17,6) | 0,056 |
| Linfocitos CD4 basales (> 200 × 10 ⁶ /l) | 102 (64,6) | 71 (64,0) | 0,920 |
| CV basal (> 100.000 copias ARN/ml) | 78 (42,9) | 47 (35,6) | 0,182 |
| Frecuencia de cuantificación (< 4 meses) | 85 (48,0) | 38 (28,9) | 0,001 |
| Movilidad (% de pacientes con movilidad) | 51 (28,0) | 32 (24,2) | 0,453 |

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; CV: carga viral.

TABLA 2

Comparación de distintas variables en dos grupos de pacientes en función de la aparición de fracaso terapéutico (CV > 30.000 copias de ARN/ml)

| Variable comparada | Grupo con fracaso terapéutico n (%) | Grupo sin fracaso terapéutico n (%) | p |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Sexo (% de varones) | 28 (73,7) | 105 (73,6) | 0,986 |
| Edad (% de > 30 años) | 24 (68,6) | 88 (73,9) | 0,813 |
| Factor de riesgo (% de UDVP) | 18 (75,0) | 71 (67,6) | 0,421 |
| Año de diagnóstico (% de fechas anteriores a 1995) | 19 (73,1) | 74 (71,8) | 0,127 |
| Tratamiento antirretroviral previo (% no tratados) | 4 (20,0) | 29 (33,3) | 0,555 |
| Linfocitos CD4 en éxito terapéutico (> 200 × 10 ⁶ /l) | 9 (30,0) | 28 (23,0) | 0,420 |
| CV basal (> 100.000 copias ARN/ml) | 18 (47,4) | 60 (41,7) | 0,318 |
| Frecuencia de cuantificación (< 4 meses) | 20 (54,1) | 103 (38,0) | 0,100 |
| Movilidad (% de pacientes con movilidad) | 16 (42,1) | 35 (24,3) | 0,019 |

UDVP: adictos a drogas por vía parenteral; CV: carga viral.

Discusión

Conscientes del interés que suscita la monitorización de los individuos con infección por el VIH-1 controlando las variables potencialmente implicadas en su progresión, pudimos estudiar la tendencia seguida en un subgrupo de 314 pacientes cuyo tiempo medio de seguimiento fue de 1.126 días. Una limitación implícita

ta en este tipo de trabajos descriptivos de la práctica clínica asistencial y realizados desde la óptica de un laboratorio de microbiología es la falta de información en relación con algunas variables o la incompleta disponibilidad de otras. La situación real en este ámbito de pérdida de información con relación a muchas variables de especial importancia (condición social, adherencia al tratamiento, fallecimiento, etc.) es extensible a otros laboratorios. En nuestro trabajo dispusimos de información parcial respecto a algunas variables de importancia clínica, y otras no pudieron ser controladas; todo ello comporta un sesgo importante en las conclusiones derivadas, y estas variables deberían poder ser evaluadas por la totalidad de los especialistas que atienden a este tipo de pacientes. No obstante, consideramos importante la realización de trabajos que reflejan la situación de los pacientes en la práctica clínica asistencial. Sin embargo, por un lado las características de nuestra cohorte y por otro los medios utilizados limitan la similitud de nuestros resultados con otros centros.

Un aspecto especialmente relevante a tener en cuenta es la circunstancia de que tanto la disponibilidad de los recursos como el potencial acceso a los antirretrovirales utilizados pueden considerarse similares. Es oportuno señalar, como una limitación implícita que conviene asumir, que los individuos incluidos en esta cohorte comenzaron su monitorización en un período de tiempo concreto (años 1996-1997), en consecuencia la opción terapéutica disponible entonces eran las modalidades mono y bitratamiento. Los individuos que formaron parte de nuestra serie han sido susceptibles de cambios en el tratamiento siguiendo las recomendaciones de los expertos surgidas a lo largo de su tiempo de seguimiento^{1,2,13-15} (mayoritariamente a tratamiento antirretroviral de gran actividad [TARGA]) durante el período de tiempo que abarca este trabajo. La valoración como éxito terapéutico se ha llevado a cabo a lo largo de los años 1996-1999 considerando como parámetro definitorio los valores de carga viral inferiores a 400 copias de ARN/ml^{1,2}. Desde 1999 la documentación de éxito terapéutico debe realizarse según las recomendaciones² y la evidencia existentes^{16,17}, empleando técnicas de cuantificación de viremia con umbrales inferiores a 50 copias de ARN/ml. En nuestra serie, y debido a su dimensión temporal, esta documentación se ha llevado a cabo siguiendo los criterios existentes en el momento de su inicio (< 400 copias de ARN/ml), a pesar de disponer de resultados con técnicas más sensibles al final del seguimiento. De todo lo anteriormente expuesto, y conociédores de lo que implica utilizar cifras

inferiores a 400 copias de ARN/ml en relación con la sensibilidad del éxito terapéutico (por catalogar como viremias indetectables las incluidas en un intervalo entre 50-400 copias de ARN/ml), el mismo sólo se documentó en el 58% de los individuos en un tiempo medio de 474,15 días. Este porcentaje, aunque aparentemente poco alentador, se sitúa en torno a lo señalado en diferentes series clínicas que pretenden definir este parámetro^{18,19}. Al aplicar la metodología del análisis de supervivencia para estos pacientes, la mediana del tiempo necesario para lograr este evento se situó en 862 días. Asumiendo que nuestra cohorte está constituida por un grupo histórico retrospectivo en el que el tiempo necesario para alcanzar el éxito se ha determinado desde el comienzo de seguimiento de los sujetos, no resulta extraña la diferencia que se ha observado respecto a tiempos inferiores como los descritos en otros estudios^{9,20} diseñados específicamente para comparar regímenes terapéuticos en los que se documentan los tiempos de supervivencia en función del momento de inicio del tratamiento^{21,22}. Con el fin de poder establecer las posibles variables asociadas a la obtención de cargas virales «no detectables» a lo largo del seguimiento, realizamos una comparación entre el subgrupo de pacientes en quienes se observó esta circunstancia (éxito) y aquel en el que no hubo constancia de la misma. Un aspecto sugerente ha sido que en nuestra serie la frecuencia de cuantificación se asoció a una evolución favorable de los individuos, lo cual está en consonancia con lo comunicado por Lucas et al²³ en Baltimore al evaluar retrospectivamente a un grupo de 273 pacientes. Estos autores señalan que la adherencia a los tratamientos en otras enfermedades crónicas de las que se dispone de mayor experiencia se relaciona estrechamente con el hecho de asistir a las revisiones médicas. Nuestros resultados son fruto de un análisis univariado y, como tales deben ser considerados, pues en ellos no se controla la posible existencia de variables modificadoras o de confusión.

Tal como avanzamos en el apartado de «Pacientes y método», hemos considerado que los pacientes que experimentaron una elevación de la viremia por encima de 30.000 copias de ARN/ml, tras la documentación previa de una carga viral no detectable, fueron catalogados como fracaso terapéutico. Para la elección del umbral de carga viral mayor de 30.000 como definitorio del fracaso terapéutico nos basamos en el hecho de considerar este valor de carga viral el punto de inicio de los tratamientos según los paneles de expertos^{1,2} en los individuos asintomáticos, así como en la circunstancia de su-

poner, respecto a la carga viral «no detectable», diferencias logarítmicas clínicamente significativas (1,4 logaritmos). No se nos oculta que este criterio es exigente si se compara con lo comentado por otros autores^{2,24,25}, pero no deja de ser menos cierto que existe una amplia gama de niveles de viremia que se asimilan al concepto de fracaso^{10,26,27}. Esta circunstancia se documentó para un 20,9% de los individuos y apareció en un tiempo medio de 328 días respecto al éxito. A pesar de que efectuamos un análisis pormenorizado de las diferentes variables disponibles, únicamente se evidenció una asociación significativa entre este hallazgo y la existencia de cambio de centro asistencial.

Las cifras de linfocitos CD4/l de los pacientes que fracasaron fueron registradas en el momento del éxito y en el del fracaso. Los porcentajes de individuos con cifras de linfocitos CD4/l superiores a 200×10^6 fueron similares en el momento en que se les catalogó como éxito (70,0%), y en el momento en que se les catalogó como fracaso (71,4%). El escaso número de sujetos en los que se documenta el fracaso y en los que están disponibles las cifras de linfocitos CD4/l limita la sensibilidad de este hallazgo, que sin embargo está en concordancia con lo referido de forma colateral por López Bernardo de Quirós et al²⁸ en un estudio recientemente publicado en el que evaluaban la posibilidad de interrumpir la profilaxis de las infecciones oportunistas por *Pneumocystis carinii* en la infección por el VIH. Los linfocitos CD4/l resultan un marcador de éxito o fracaso terapéutico más tardío y a menudo discordante con los valores plasmáticos²⁹ del VIH, lo que puede obedecer a la mayor velocidad de descenso o aumento de la viremia plasmática como consecuencia del tratamiento antirretroviral, y a la mayor lentitud de modificación de las cifras de linfocitos CD4³⁰.

En síntesis, en nuestra serie el éxito terapéutico definido como cargas virales inferiores a 400 copias de ARN/ml se documentó en la mitad de los pacientes analizados y se asoció a períodos de seguimiento superiores al año y regularidad en la cuantificación de cargas virales. En cambio, el fracaso terapéutico se evidenció en la quinta parte de los individuos antes de transcurrir el primer año tras el éxito y se relacionó con el cambio del centro asistencial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gattell JM, Guerra L, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana en el año 2000 (I). Enferm Infec Microbiol Clin 2000;18:329-351.

2. Fauci AS, Bartlett JG, Goosby EP, Kates J, directores. Directrices para el empleo de fármacos antirretrovirales en adultos y adolescentes VIH+. Elaboradas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la Fundación Henry J Kaiser Family, edición española. Traducido por cortesía de DuPont Pharma; febrero, 2001.
3. Romeu J, Balagüé M, Ruiz L, Marfil S, Puig T, Arno A, et al. Valor de la carga viral de VIH-1 y de los linfocitos CD4 como determinantes de la progresión a sida y de la supervivencia. *Med Clin (Barc)* 1998;110:761-7.
4. Miller V, Sabin CA, Phillips AN, Rottmann C, Rabenau H, Weidmann E, et al. The impact of protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy on progression of HIV disease and its relationship to CD4 and viral load. *AIDS* 2000;14:2129-36.
5. Hubert JB, Burgard M, Dussaix E, Tamalet C, Deveau C, Le Chenadec J, et al. Natural history of serum HIV-1 RNA in 330 patients with a known date of infection. *AIDS* 2000;14:123-31.
6. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even on effective combination therapy. *Nature Med* 1999;5:512-7.
7. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of an international panel. International AIDS Society- USA panel. *JAMA* 2000;283:381-91.
8. Welch K, Morse A, Clark R, Ogbuokiri T. Factors associated with incomplete virological response to highly antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30:407-8.
9. Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de-Loes S, Wilson D, Madge S, Youle M, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. *AIDS* 2000;14:1545-52.
10. Grabar S, Pradier C, Le Corfer E, Lancar R, Allavena C, Bentata M, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS* 2000;14:141-9.
11. Instruction Guides. Cobas Amplicor HIV-1 Monitor™ test, version 1.5. Branchburg: Roche Molecular Systems, 2000; p. 1-60.
12. Instruction guides. Quantiplex HIV RNA 3.0 assay (bdNA). Cat no. 116147. Emerville: Chiron Diagnostics Corporation, 1998.
13. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society- USA. *JAMA* 1996;276:146-54.
14. BHIVA Guidelines co-coordinating committee. British HIV association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997;349:1086-92.
15. Moreno S, Arrizabalaga J, Gatell JM, Clotet B, Aguirrebengoa K, Antela A, et al. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc)* 1998;110:109-16.
16. Dornadula G, Zhang H, VanUitert B, Stern J, Livanovska L, Ingerman MJ, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 1999;282:1627-32.
17. Mendoza C, Soriano V, Pérez-Olmeda M, Rodés B, Casas E, González-Lahoz J. Different outcomes in patients achieving complete or partial viral load suppression on antiretroviral therapy. *J Hum Virol* 1999;2:344-9.
18. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, 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* 1999;13: F35-F43.
19. Fatkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, Grabow T, Wicke C, Becker K, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997;11: F113-6.
20. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Barton SE, Van Lunzen J, et al. Predictors of virological success and failure among HIV+ patients starting HAART in Europe: results from the EuroSIDA study. *Arch Intern Med* 2000;160: 1123-32.
21. Martín JC, Fernández P, Soriano V, Martínez P, González-Lahoz. Carga viral y valores de linfocitos CD4+ en la era de la terapia antirretroviral altamente potente. *Med Clin (Barc)* 2000;115:8.
22. Amador C, Bodi V, Pasquau F, Ena J, Benito C, Fenoli V. Factores de riesgo asociados a la aparición de infecciones durante el primer año de tratamiento antirretroviral de alta eficacia. *Med Clin (Barc)* 2001;116:41-6.
23. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.
24. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, et al. A randomized study of antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2000;14: F83-93.
25. Parkin NT, Deeks SG, Terri Wrin MT, Yap J, Grant RM, Lee KH, et al. Loss of antiretroviral drug susceptibility at low viral load during early virological failure in treatment-experienced patients. *AIDS* 2000;14:2877-87.
26. The EuroGuidelines Group for HIV Resistance. Clinical and laboratory guidelines for that use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. *AIDS* 2001;15:309-20.
27. Gilbert PB, Ribaudo HJ, Greenberg L, Yu G, Bosch RJ, Tierney C, et al. Considerations in choosing a primary endpoint that measures durability of virological suppression in an antiretroviral trial. *AIDS* 2000;14:1961-72.
28. López Bernaldo de Quiros JC, Miró JM, Peña JM, Podzamczer D, Alberdi JC, Martínez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001;344:159-67.
29. Soriano V, Gómez-Cano M, Castilla J, Villalba N, Holguín A, Bravo R, et al. Interrelación entre la duración de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la viremia plasmática y la cifra de linfocitos CD4+. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:529-31.
30. Montaner JSG, Hogg R, Raboud J, Harrigan R, O'Shaughnessy M. Antiretroviral treatment in 1998. *Lancet* 1998;352:1919-22.