

Interrupción del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana



Concepción Amador^a, Francisco Pasquau^a, Javier Ena^a, Concepción Benito^a y Rosa F. Ruiz de Apodaca^b

^aUnidad VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

^bServicio de Farmacia. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Describir la evolución inmunológica, virológica y clínica de los pacientes con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que suspenden el tratamiento antirretroviral (TAR) de forma prolongada e identificar los factores asociados con la durabilidad de la interrupción.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio retrospectivo de pacientes que suspenden el TAR tras haber alcanzado recuento de linfocitos CD4+ mayor o igual a 500 células/μl, carga viral del VIH menor o igual a 5.000 copias/ml (3,7 log₁₀) y estabilidad clínica durante al menos 6 meses.

RESULTADOS: En octubre de 2004 se incluyeron 44 pacientes; 32 (72%) de ellos continuaban estables sin TAR tras el primer año de interrupción (grupo A) y 12 (28%) pacientes habían precisado reiniciarlo por disminución de los linfocitos CD4+ por debajo de 300 células/μl (grupo B). Entre ambos grupos se observaron diferencias estadísticamente significativas en el nadir de linfocitos CD4+, media (desviación estándar) de 414 (199) células/μl frente a 171 (107) células/μl (p = 0,000) y en los recuentos de linfocitos CD4+ en el momento de la suspensión de TAR, 920 (302) células/μl frente a 633 (177) células/μl (p = 0,004). Tras la interrupción del TAR el descenso más acusado de CD4+ se observó al tercer mes: 588 (288) células/μl para el grupo A y 382 (167) células/μl para el grupo B. La duración media de la interrupción fue de 27 meses en el grupo A y 7 meses en el grupo B. Dos pacientes presentaron síndrome retroviral agudo y otro una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Los valores de colesterol con TAR fueron de 199 (42) mg/dl y los de triglicéridos de 257 (271) mg/dl disminuyeron significativamente durante el primer año de seguimiento hasta alcanzar 155 (38) y 165 (122) mg/dl respectivamente. Tras un análisis multivariante, un nadir de linfocitos CD4+ mayor de 200 células/μl (p = 0,0005; *odds ratio* [OR] = 0,12; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,036-0,398) y un valor de linfocitos CD4+ superior a 800 c/μl en el momento de la interrupción de TAR (p = 0,04; OR = 0,11; IC del 95%, 0,015-0,936) se asociaron, de forma independiente, a mayor durabilidad de la suspensión del tratamiento.

CONCLUSIONES: Las interrupciones prolongadas del TAR guiadas por la respuesta de linfocitos CD4+ son una estrategia terapéutica que conlleva una baja morbilidad. El nadir de linfocitos CD4+ y el valor de linfocitos CD4+ en el momento de la interrupción del TAR pueden predecir la durabilidad de la suspensión. Se observa una mejoría metabólica durante el período libre de TAR.

Palabras clave: Tratamiento antirretroviral. Interrupciones prolongadas de tratamiento. Pulsos terapéuticos.

Interruption of antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients

BACKGROUND AND OBJECTIVE: To describe the immunological, virological and clinical outcomes of HIV-infected patients who stop antiretroviral therapy (ART) and to identify the factors related to durability.

PATIENTS AND METHOD: Retrospective study of patients who interrupt therapy after six months without clinical events, level of CD4+ ≥ 500 cells/μl and HIV RNA ≥ 5.000 copies/ml (3,7 log₁₀).

RESULTS: In October 2004, 44 patients were included, 32 (72%) of them were stables after one year of ART cessation (group A) and 12 (28%) patients had to restart therapy due to a decreased CD4+ count < 300 cells/μl (group B). Both groups were compared. CD4 cell count nadir (414 cells/μl [199] versus 171 cells/μl [107]; p = 0.000) and CD4+ count level at time of ART stop (920 [302] cells/μl versus 633 cells/μl [177] p = 0.004) showed differences with statistical significance. The most important CD4+ count fall was observed at third month after stopping ART; 588 cells/μl (288) on group A and 382 cells/μl (167) on group B. The mean time without ART was 27 months on group A and 7 months on group B. Two patients had acute retroviral syndrome, and one had *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. Cholesterol levels were 199 mg/dl (42) and triglycerides 257 mg/dl (271) on ART and during interruption decreased to 155 (38) and 165 (122) mg/dl respectively. After multivariate analysis, a CD4+ count nadir > 200 cells/μl (p = 0,0005; OR = 0,12; 95% CI, 0,036-0,398) and a CD4+ count at time of ART stop > 800 cells/μl (p = 0,04; OR: 0,11; CI 95%: 0,015-0,936) were independently related to durability of therapy interruption.

CONCLUSIONS: Prolonged discontinuation of ART guided by CD4+ response causes a low morbidity. The cell count CD4+ nadir and the CD4+ count at time of ART cessation are protective factors of durability. An improvement of metabolic parameters is observed during the discontinuation of ART.

Key words: Antiretroviral therapy. Prolonged interruption of therapy. Pulse therapy.

Correspondencia: Dra. C. Amador Prous.
Unidad VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa.
Avda. Alcalde En Jaume Botella Mayor, 7. 03570 Villajoyosa. Alicante. España.
Correo electrónico: c.amador@coma.es

Recibido el 2-11-2004; aceptado para su publicación el 21-2-2005.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha modificado drásticamente la evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y la disminución de la morbimortalidad asociada con esta infección es un hecho ampliamente demostrado¹⁻³. Aunque con la utilización de las combinaciones de fármacos antirretrovirales se consigue suprimir la viremia plasmática de forma prolongada, no se restaura la respuesta proliferativa específica de linfocitos CD4+, no se logra erradicar la infección y es preciso mantener el tratamiento antirretroviral de forma indefinida⁴.

Los problemas más importantes derivados de la utilización de estos tratamientos durante largos periodos son la dificultad para mantener un buen cumplimiento, la aparición de mutaciones virales que inducen resistencias a los fármacos, la toxicidad y el elevado coste económico. Dentro de las diferentes estrategias que han intentado para paliar estos problemas destacan, entre otras, las interrupciones del tratamiento antirretroviral (TAR).

Las interrupciones estructuradas del tratamiento, esto es, periodos de suspensión y reintroducción del TAR de duración variable y prefijados por el investigador, se han ensayado en las distintas fases de la enfermedad, tanto en la infección aguda como en la infección crónica y en pacientes multitratados y en situación de fracaso virológico. Las experiencias publicadas sobre la infección aguda son escasas, ya que es difícil diagnosticar a los pacientes en este estadio tan precoz de la infección⁵⁻⁷. Respecto a la infección crónica, por el contrario, hay numerosos estudios que se han realizado siguiendo pautas de suspensión muy diversas, casi siempre difíciles de reproducir en la práctica diaria fuera de ensayos clínicos, y no han demostrado una eficacia significativa ni para mantener el control de la viremia ni para aumentar la respuesta CTL específica⁸⁻¹⁰. Asimismo, los estudios de interrupción de tratamiento en pacientes resistentes a múltiples fármacos han mostrado resultados dispares, y algunos autores desaconsejan esta práctica por el riesgo de progresión de la enfermedad¹¹⁻¹³.

Otra modalidad de interrupción del TAR es la denominada «pulsos terapéuticos». Básicamente, consiste en suspender el tratamiento durante periodos prolongados,

de duración variable y definida por la respuesta de los linfocitos CD4+. Es decir, una vez suspendido el TAR éste se reintroduce cuando se observa una disminución de linfocitos CD4+ por debajo de un determinado umbral. Algunos estudios realizados en pacientes en condiciones muy favorables, es decir, con un recuento elevado de linfocitos CD4+ y carga viral indetectable, muestran resultados muy alentadores que permiten mantener la interrupción del tratamiento durante períodos prolongados¹⁴.

Por otra parte, hemos observado que en la práctica clínica diaria hay muchos pacientes que deciden suspender el TAR por diferentes causas, sin que aparezcan, en la mayoría de ellos, complicaciones clínicas relevantes a corto y medio plazo.

Por todo ello, el objetivo de nuestro estudio es analizar cuál es la evolución virológica, inmunológica y clínica de los pacientes que suspenden el TAR de forma prolongada e intentar identificar si hay fac-

tores determinantes que puedan predecir la evolución clínica y la durabilidad de dicha interrupción.

Pacientes y método

El Hospital Marina Baixa es un hospital de 300 camas que pertenece a la Agencia Valenciana de Salud. Cubre un área sanitaria con una población de alrededor de 180.000 habitantes. Dentro del hospital se dispone de una consulta monográfica de pacientes con infección por el VIH.

En octubre de 2004 se realizó un análisis de las historias clínicas de todos los pacientes adultos con infección crónica por el VIH que hubiesen suspendido el TAR durante los últimos 4 años. Se seleccionaron sólo los pacientes que, tras haber iniciado el TAR hubieran alcanzado estabilidad clínica, una carga viral inferior a 5.000 copias/μl (3,7 log₁₀) y linfocitos CD4+ superiores a 500 células/μl durante al menos 6 meses. Se incluyó en el estudio a un pequeño número de pacientes con cargas virales bajas, por encima del límite de indetectabilidad. El motivo de ello radicó en considerar también interesante el análisis de los pacientes atendidos con frecuencia en la práctica clínica que, por decisión propia, optan por interrumpir el TAR a pesar de no cumplir las condiciones ideales que habitualmente se requieren para ser incluidos en ensayos clínicos.

Las interrupciones del TAR se mantuvieron hasta que se producía un deterioro inmunológico, definido como disminución del recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 300 células/μl o hasta que ocurría algún acontecimiento que indicase una progresión clínica.

En el estudio se analizaron únicamente todos los acontecimientos inmunológicos, virológicos y clínicos ocurridos en el primer año tras la interrupción del TAR.

Se establecieron 2 grupos de pacientes según el tiempo que permanecieron sin necesidad de reintroducción del TAR. En el grupo A se incluyó a los pacientes que, en función de su estabilidad clínica y recuento de linfocitos CD4+ superior a 300 células/μl, permanecieron sin TAR durante más de 12 meses. El grupo B estuvo constituido por los pacientes que precisaron reintroducir el TAR dentro de los primeros 12 meses tras su interrupción.

Se estableció una hoja de recogida de datos en las que se incluyeron las características epidemiológicas, los parámetros clínicos y analíticos tanto al inicio del TAR como en el momento de la suspensión y durante el seguimiento a los 3, 6 y 12 meses.

Al inicio del tratamiento antirretroviral se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, grupo de riesgo, años transcurridos desde el diagnóstico de la infección por el VIH, estadio clínico (criterios del CDC de 1993)¹⁵, nadir de linfocitos CD4+ y carga viral plasmática. En la interrupción del tratamiento se recogieron la carga viral plasmática, las cifras de linfocitos CD4+, y el porcentaje de linfocitos CD8+, así como los valores de glucemia, colesterol y triglicéridos. Se analizó también el motivo por el que se decidió la interrupción del TAR, es decir, si ésta se debía a una decisión propia del paciente o si estaba relacionada con la presencia de intolerancia o toxicidad (gastrointestinal, hepática, hiperlipemia o lipodistrofia). Para valorar la respuesta a la interrupción del tratamiento se recogieron las determinaciones de carga viral plasmática, linfocitos CD4+, porcentaje de CD8+, valores de glucemia, colesterol y triglicéridos a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. Asimismo, se analizó el tiempo, en meses, durante el cual no fue necesario reintroducir el TAR.

Se evaluó durante todo el seguimiento la aparición de complicaciones como ingresos hospitalarios relacionados con la infección por el VIH, infecciones, oportunistas o no y tumores.

Con respecto a la valoración de la presencia de lipodistrofia, únicamente se consideró la opinión subjetiva del paciente, ya que no se realizaron mediciones basales.

La determinación de la carga viral se realizó por el método Amplicor HIV-1 Monitor Test (Roche Diagnostic Systems Corporation, Indianapolis, IN 46256, EE.UU.) que cuantifica ARN del VIH con un límite inferior de detección de 50 copias/ml.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los pacientes que interrumpieron el TAR, los que no precisaron reintroducirlo durante los primeros 12 meses (grupo A), así como los que tuvieron que reiniciarlo durante los primeros 12 meses (grupo B).

Las variables continuas de tipo paramétrico se expresaron como media (desviación estándar [DE]) y se compararon mediante el test de la t de Student para datos apareados y no apareados.

Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y se compararon mediante el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher.

Se analizaron, mediante curvas de Kaplan-Meier (test de rangos logarítmicos), las variables que en el análisis univariado se relacionaron con la necesidad de reiniciar TAR durante los primeros 12 meses (tablas 1 y 2). Con la finalidad de detectar las variables que, hasta la interrupción del tratamiento, de manera independiente predecían la necesidad de reinicio de TAR durante los siguientes 12 meses, se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox, incluyendo las variables que en el análisis univariado mostraron un valor de $p < 0,1$.

Para todo el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS 11 (Chicago, Illinois, EE.UU.). Se consideraron significativos unos valores de $p < 0,05$.

Resultados

De un total de 370 pacientes en seguimiento activo, 50 (13%) habían suspen-

TABLA 1

Características basales

	Total de pacientes Grupos A + B (n = 44)	Grupo A (n = 32)	Grupo B (n = 12)	p
Edad, media (DE), años	43 (8)	43 (9)	41 (7)	NS
Sexo, n (%)				
Varón	26 (59)	20 (62)	6 (50)	NS
Mujer	18 (41)	12 (37)	6 (50)	NS
Riesgo, en (%)				
UDVP	18 (41)	6 (50)	12 (37)	NS
Sexual	26 (59)	6 (50)	20 (63)	NS
Categoría clínica C, n (%)	9 (20)	6 (18)	3 (27)	NS
Diagnóstico de VIH ^a , media (DE)	9 (4)	9 (4)	10 (3)	NS
Motivo de suspensión, n (%)				
Decisión propia	26 (59)	21 (66)	5 (42)	NS
Toxicidad	18 (41)	11 (34)	7 (58)	NS
MESES de TAR ^b , media (DE)	60 (30)	59 (28)	55 (30)	NS

DE: desviación estándar; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; NS: no significativo; VIH virus de la inmunodeficiencia humana.

^aTiempo, en años, desde el diagnóstico de infección por el VIH. ^bMeses de tratamiento antes de la suspensión. Grupo A: no precisaron reintroducción del TAR durante los primeros 12 meses. Grupo B: precisaron la reintroducción del TAR durante los primeros 12 meses.

TABLA 2

Evolución inmunológica y virológica de los pacientes sin tratamiento antirretroviral

Determinación	Grupo A (n = 32)	Grupo B (n = 12)	p
Basal			
Carga viral, log	5 (0,6)	4,8 (1,3)	NS
Nadir de linfocitos CD4+ (células/μl)	414 (199)	171 (107)	0,000
Linfocitos CD8 (%)	54 (18)	56 (13)	NS
Suspensión			
CV < 50 copias/ml ^b	93% (30/32)	83% (10/12)	NS
Linfocitos CD4+ (células/μl)	920 (307)	633 (177)	0,004
Linfocitos CD8 (%)	44 (9)	52 (10)	NS
Mes 3			
Carga viral, log	4,3 (0,8)	4,8 (0,6)	NS
Linfocitos CD4+ (células/μl)	588 (288)	382 (167)	0,03
Linfocitos CD8 (%)	54 (11)	60 (8)	NS
Mes 6		n = 8	
Carga viral, log	4,1 (1,3)	4,9 (0,5)	NS
Linfocitos CD4+ (células/μl)	540 (228)	351 (118)	0,03
Linfocitos CD8 (%)	55 (9)	63 (9)	0,03
Mes 12			
Carga viral, log	4,8 (2,1)		
Linfocitos CD4+ (células/μl)	497 (135)		
Linfocitos CD8 (%)	56 (6)		

DE: desviación estándar; NS: no significativo. ^aValores expresados como media (DE), excepto donde se indica. ^bPorcentaje de pacientes con carga viral (CV) inferior a 50 copias/ml en el momento de la suspensión. Grupo A: no precisaron reintroducción del TAR durante los primeros 12 meses. Grupo B: precisaron la reintroducción del TAR durante los primeros 12 meses.

dido el TAR en algún momento del seguimiento, 44 de ellos fueron incluidos en el estudio. Se excluyeron 6 pacientes por carecer de datos suficientes para el análisis. El 59% de los pacientes incluidos eran varones. El 59% había adquirido la infección por vía sexual y el 41% era ex usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Atendiendo al estadio clínico, el 57% pertenecía a la categoría clínica A, el 22% a la B y el 20% a la categoría C. El diagnóstico de infección por el VIH se conocía desde hacía una media (DE) de 9 (4) años, y el tiempo medio durante el que habían recibido TAR antes de la interrupción era de 60 (30) meses. El 59% de los pacientes interrumpió el TAR por decisión propia y el 41% por presentar toxicidad relacionada con los fármacos.

Del total de 44 pacientes, 32 (72%) se mantuvieron estables sin TAR tras el primer año de seguimiento y se incluyeron como grupo A. Los 12 (28%) pacientes restantes que precisaron reiniciar TAR en los primeros 12 meses de interrupción se incluyeron como grupo B. Las características basales de ambos grupos eran similares y se describen en la tabla 1.

La duración media de la interrupción en los pacientes del grupo A fue de 27 (10) meses y en el grupo B de 7 (3) meses, aunque sólo se analizan los acontecimientos ocurridos durante el primer año sin tratamiento.

El análisis de la respuesta a la suspensión de tratamiento se dividió en tres apartados, atendiendo a parámetros inmunológicos, virológicos y clínicos.

En los pacientes del grupo A, la cifra media de nadir de linfocitos CD4+ era de 414 (199) células/ μ l, significativamente superior a las 171 (107) células/ μ l del grupo B. En el momento en el que se realizó la suspensión del tratamiento, la media de linfocitos se había duplicado, en relación con el nadir, en ambos grupos, observándose también una diferencia estadísticamente significativa (tabla 2).

A los 3 meses de la retirada del TAR se produjo un importante descenso de casi 300 células/ μ l tanto en los pacientes del grupo A como en los del grupo B. En concreto, en los pacientes del grupo B, el valor de linfocitos CD4+ se aproximó al umbral de 300 células/ μ l, por debajo del cual se recomendaba la reintroducción del tratamiento. En el grupo A, el descenso de linfocitos CD4+ continuó observándose durante el seguimiento en los meses 6 y 12 después de la suspensión, pero no tan acusadamente como al inicio de la interrupción, manteniendo una media de 497 células/ μ l a los 12 meses (tabla 2).

Aunque los recuentos de linfocitos CD8+, expresados en porcentaje, aumentaron progresivamente en ambos grupos después de la retirada de fármacos, se observó una tendencia a que dicho porcentaje

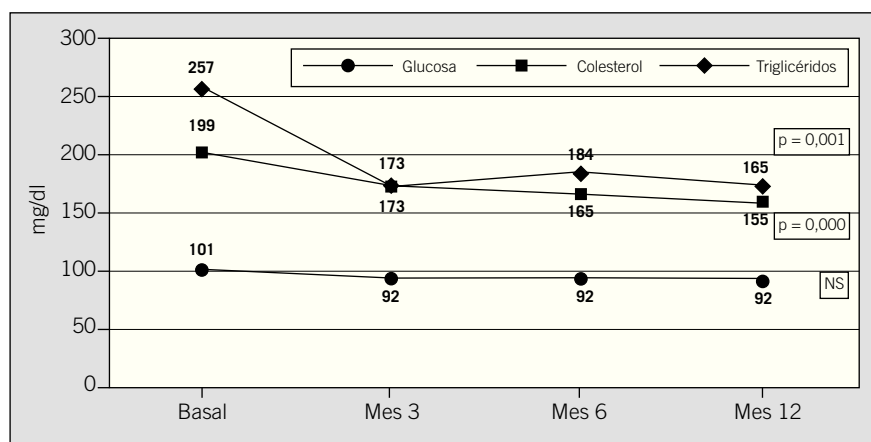


Fig. 1. Evolución de los parámetros metabólicos del total de pacientes sin tratamiento: NS: no significativo.

fuese siempre inferior en los pacientes del grupo A comparado con los del grupo B.

Al realizarse la interrupción del TAR, 30 (93%) pacientes del grupo A y 10 (83%) pacientes del grupo B presentaban cargas virales inferiores a 50 copias/ml. En los 4 pacientes restantes, la carga viral se encontraba por encima del umbral de indetectabilidad, pero eran inferiores a 5.000 copias/ml ($3,7 \log_{10}$). Las determinaciones de carga viral, efectuadas en el grupo A en los meses 3, 6 y 12 de seguimiento, fueron inferiores a las observadas en el grupo B, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

Durante los primeros 3 meses posteriores a la interrupción del TAR, 2 pacientes del total de 44 que lo interrumpieron presentaron un síndrome retroviral agudo. Un paciente pertenecía al grupo A y otro al grupo B. En este último, además de fiebre y adenopatías, se apreció una gran disminución del recuento de linfocitos CD4+ (por debajo de 150 células/ μ l) que obligó a reintroducir tratamiento.

Tres pacientes del grupo A sufrieron algún tipo de infección, 1 paciente presentó una infección respiratoria no neumónica en el quinto mes y 2 pacientes fueron diagnosticados de herpes zoster monometérmico en el segundo y cuarto mes tras la suspensión. En el grupo B, 2 pacientes desarrollaron una infección respiratoria, 3 fueron diagnosticados de candidiasis orofaríngea y uno, que no aceptó la reintroducción del TAR, desarrolló una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

Únicamente un paciente del grupo A precisó ingreso hospitalario por infección respiratoria no neumónica con hiperactividad bronquial y otro del grupo B por neumonía por *P. jiroveci*.

Con respecto a los parámetros metabólicos, también se observó una modificación durante la retirada del TAR. Los valores medios de colesterol con TAR fueron de 199 (42) mg/dl y los de triglicéridos de 257 (271) mg/dl, y se apreció un descen-

so significativo durante el primer año tras la suspensión del tratamiento hasta alcanzar valores de 155 (38) mg/dl y de 165 (122) mg/dl, respectivamente. Con respecto a las cifras de glucemia, se produjo un ligero descenso, sin alcanzar significación estadística (fig. 1).

En relación con la percepción subjetiva de lipodistrofia, sólo 2 mujeres notificaron mejoría, fundamentalmente por una disminución de la hipertrofia mamaria.

Se intentó definir los factores predictivos de éxito en la retirada del TAR, comparando el grupo de pacientes que se mantuvo estable sin tratamiento (grupo A) con el grupo que precisó reintroducir TAR (grupo B). Se objetivó que un nadir de linfocitos CD4+ superior a 200 células/ μ l ($p = 0,0005$; *odds ratio* [OR] = 0,12; intervalo de confianza del 95%, 0,036-0,398) y un recuento de linfocitos CD4+ superior a 800 células/ μ l en el momento de la interrupción de TAR ($p = 0,04$; OR = 0,11; IC del 95%, 0,015-0,936) se asociaban de manera independiente a mayor durabilidad de la suspensión de tratamiento (figs. 2 y 3).

Por otra parte, se observó que del total de 32 pacientes del grupo A que permanecieron estables tras los primeros 12 meses de suspensión del TAR, en 20 se disponía de un seguimiento superior a 24 meses y el 90% (18/20) continuaba asintomático y estables sin TAR.

Finalmente, se valoró la evolución de 9 pacientes del grupo B que tuvieron que reintroducir el TAR por un descenso del número de linfocitos CD4+, se evidenció que tras los primeros 3 meses de haber reiniciado el TAR se alcanzaba una excelente respuesta inmunológica con una media de linfocitos CD4+ de 426 (140) células/ μ l y una disminución de la carga viral plasmática con una media de $3,1 \log_{10}$ (1.100 copias/ml).

Discusión

Las interrupciones estructuradas del TAR es una nueva estrategia que se ha ensa-

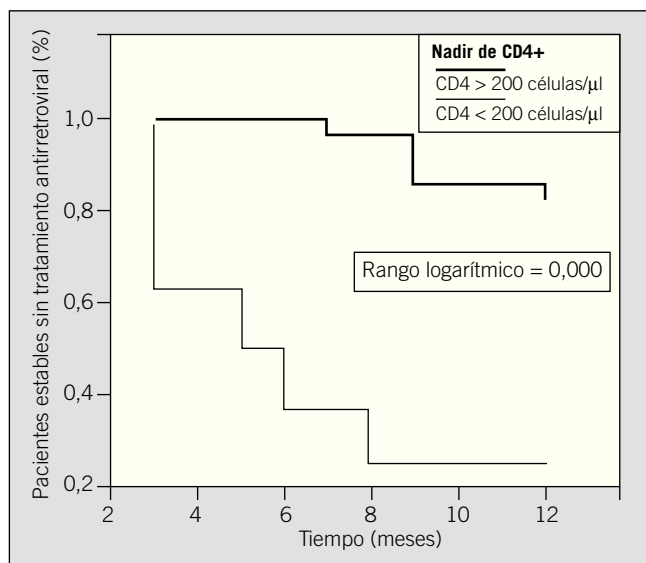


Fig. 2. Curvas de Kaplan-Meier de pacientes estables sin tratamiento antirretroviral en relación con el nadir de linfocitos CD4+.

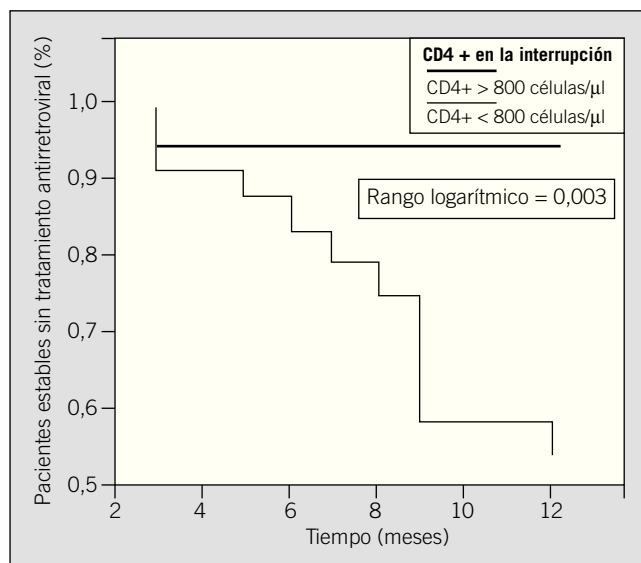


Fig. 3. Curvas de Kaplan-Meier de pacientes estables sin tratamiento antirretroviral en relación con el recuento de linfocitos CD4+ en la interrupción del tratamiento.

yado fundamentalmente en el tratamiento de la infección crónica por el VIH. Las pautas de interrupción con ciclos de suspensión fijos, cortos o largos, son difíciles de cumplir en la práctica clínica diaria y, por el momento, sólo han conseguido resultados muy modestos. Globalmente, han demostrado que se consigue un control virológico en un 10-30% de los pacientes y la mayoría de ellos están realizados en pacientes que se encontraban en óptimas condiciones inmunológicas y virológicas, y que no presentaban resistencias a los fármacos utilizados¹⁶⁻¹⁸. Las interrupciones prolongadas del TAR cuya duración se determina por la cifra de linfocitos CD4+, es decir, lo que se ha denominado «pulsos terapéuticos», probablemente sea la estrategia que más se identifica con la práctica clínica habitual. Aunque con esta modalidad terapéutica parece obvio que tampoco se controla la respuesta virológica, sí que se consigue una disminución de la toxicidad que conlleva la utilización indefinida de los fármacos, se logra una evidente mejora en la calidad de vida de la mayoría de los pacientes y, adicionalmente, una disminución del coste económico, todo ello sin comprometer, a corto y medio plazo, su estabilidad clínica^{14,19-22}.

La serie que se describe en este estudio se incluye dentro de las interrupciones prolongadas guiadas por la respuesta de linfocitos CD4+. Aunque se analiza una muestra pequeña, se pueden observar algunos resultados interesantes. Un 72% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento se mantenían estables, es decir, con recuentos de linfocitos CD4+ mayores de 300 células/μl durante el primer año de interrupción de TAR, con un tiempo medio libre de tratamiento de 27 me-

ses. Este porcentaje se aproxima al observado en un estudio realizado en la Universidad Johns Hopkins, en el que se suspendió el tratamiento a 105 pacientes y, 114 semanas después, el 57% permanece sin TAR²². Sin embargo, estos resultados no son uniformes. En un ensayo publicado por Ruiz et al²⁰, únicamente el 43% de los pacientes a los que se les interrumpe el TAR se mantienen estables a los 12 meses.

Uno de los hallazgos más importantes de nuestro estudio es que los pacientes que se mantienen estables sin necesidad de reintroducir el tratamiento son, por un lado, los que parten de una situación basal más favorable, con un nadir de linfocitos CD4+ superior a 200 células/μl y, por otro lado, los que alcanzan recuentos de linfocitos CD4+ superiores a 800 células/μl en el momento de la suspensión del tratamiento. Muchos de estos pacientes iniciaron el TAR en un momento en el que se recomendaba empezarlo cuando los recuentos de linfocitos CD4+ eran inferiores a 500 células/μl²³. En el año 2001, sin embargo, las guías terapéuticas modificaron los criterios y límites de linfocitos CD4+ y de carga viral a partir de los cuales se aconsejaba iniciar tratamiento. Así, muchos de los pacientes de esta serie quizá no habrían recibido TAR si se hubieran seguido las recomendaciones actuales.

Tras la interrupción de la terapia, es muy llamativa la rápida y notable disminución del recuento de linfocitos CD4+ que se produce a los 3 meses de la retirada de los fármacos. Se observa una disminución de alrededor de 300 células/μl y, en particular, este descenso es mayor en los pacientes que deben reiniciar el TAR. Esta disminución de los recuentos de linfocitos CD4+ se observa también durante

toda la evolución, pero con descensos no tan acusados. En un estudio realizado por Rodríguez-Guardado et al²⁴ se describe también esta importante disminución de linfocitos CD4+ al tercer mes de la suspensión del TAR, que llega a ser del 30% de la cifra previa de linfocitos CD4+. Aunque en nuestro estudio sólo se analiza el primer año de interrupción del TAR, el hecho de que 18 de los 20 pacientes del grupo A con seguimiento superior a 24 meses permanezcan estables sin TAR sugiere que la velocidad a la que disminuyen los linfocitos CD4+ cuando se retira el tratamiento no es igual en todos los pacientes. Algunos pacientes presentan una pérdida rápida de linfocitos CD4+, de forma que sólo se mantienen libres de TAR una media de 7 meses, por el contrario, otro grupo de pacientes tienen una disminución lenta de linfocitos CD4+ que les permite permanecer sin TAR durante un período mucho más prolongado. Varios autores han relacionado la durabilidad de la suspensión con distintas medida de recuentos de linfocitos CD4+^{14,22}.

Otra de las variables a tener en cuenta son los valores de carga viral. En un estudio realizado en Argentina, Krolewiecki et al²⁵ constataron que una carga viral plasmática basal inferior a 60.000 copias/ml se relaciona con el éxito durante la suspensión. Sin embargo, en nuestra serie ni la carga viral basal ni la determinación efectuada en la suspensión de TAR han mostrado ninguna influencia en la durabilidad de la interrupción.

Con respecto a la evolución de los linfocitos CD8+, su porcentaje aumenta durante la interrupción y este incremento es mayor en los pacientes que reinician el TAR que, a su vez, son los que tienen tendencia a tener la carga viral plasmáti-

ca más elevada. Aunque en un escenario distinto, en una reciente publicación se describe que los recuentos de linfocitos CD8+ son mayores en los pacientes con una viremia detectable persistente en comparación con los individuos que tienen valores bajos de viremia detectable de forma intermitente o con los sujetos que tienen una carga viral suprimida²⁶. Los linfocitos CD8+ desempeñan un importante papel en el control de la infección por el VIH; mediante su acción citotóxica eliminan las células infectadas e inducen y mantienen la respuesta específica frente al virus durante la fase crónica de la infección. Sin embargo, puede aparecer un deterioro en la producción de citocinas y en la función de los linfocitos CD8+, por lo que finalmente no se logra el control de la viremia²⁷.

Las interrupciones prolongadas del TAR guiadas por la respuesta de linfocitos CD4+ son una estrategia que conlleva una baja morbilidad. En nuestra serie, sólo se produjo una infección oportunista en un paciente que presentó un descenso de recuento de linfocitos CD4+ por debajo del umbral que aconsejaba reiniciar el TAR, pero éste no lo aceptó. No se observó ninguna neoplasia en ninguno de los pacientes estudiados. Otras complicaciones, como la aparición de síndrome antirretroviral agudo, ya han sido descritas por otros autores en una proporción similar a la observada en nuestros pacientes. En algunas ocasiones la intensa disminución de linfocitos CD4+ significó la reintroducción de tratamiento^{20,22}.

Por último, otro de los hallazgos interesantes descritos en esta serie es que en los pacientes en los que fue necesario reintroducir el tratamiento se consiguió rápidamente una disminución de la carga viral del VIH y un ascenso importante de los linfocitos CD4+ con una media superior de 400 células/ μ l en los primeros 3 meses. Esta rápida recuperación inmunológica y virológica coincide con los resultados del estudio BASTA, recientemente publicado¹⁴. Además de la seguridad, otra de las ventajas de esta estrategia terapéutica es que aunque no se controle la viremia y sea preciso reiniciar el tratamiento después de un período variable, se produce una mejora significativa de los parámetros metabólicos, asimismo, los pacientes muestran un considerable grado de satisfacción durante el tiempo que permanecen sin TAR. Aunque en nuestro estudio no se ha realizado una evaluación objetiva de los parámetros de calidad de vida, otros autores sí han podido demostrar estos resultados²⁸.

En resumen, en este estudio se analiza la respuesta clínica, virológica e inmunológica de un grupo de pacientes que realizan una interrupción del TAR. Observamos que dos tercios de los pacientes del grupo estudiado se mantienen sin medicación de forma segura durante períodos

relativamente prolongados. La mayor disminución de linfocitos CD4+ se produce dentro de los primeros 3 meses. Un nadir de linfocitos CD4+ superior a 200 células/ μ l y un recuento de linfocitos CD4+ superior a 800 células/ μ l en el momento de la interrupción son factores predictivos de durabilidad de la interrupción durante el primer año. En los pacientes que interrumpen el TAR se produce una mejoría de los parámetros lipídicos y una llamativa ausencia de acontecimientos clínicos de interés. En los pacientes que es preciso la reintroducción del tratamiento se produce una rápida y favorable respuesta inmunológica y virológica.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Vicente Bodi su ayuda en la realización del análisis estadístico y sus aportaciones en la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Furber J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
2. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS: defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centers. *AIDS*. 1997;11:101-5F.
3. García de Olalla P, Cayla JA, Brugal MT, Galdós H, Jansa JM, Clos R. Evolución de la mortalidad y supervivencia del SIDA en Barcelona (1981-1997). *Med Clin Barc*. 1999;113:169-70.
4. Plana M, García F, Gallart T, Miró 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;352:1194-5.
5. Rosenberg ES, Alfred M, Poon SH, Phillips MH, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*. 2000;407:523-6.
6. Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfeld M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med* 2004;1:137-48.
7. Miró JM, Plana M, Ortiz GM, Maleno MJ, Amedo M, Del Río A, et al. Structured treatment interruptions (STI) in patients receiving HAART since primary HIV-1 infection (PHI): spontaneous control of viremia in about one third of cases after the first 3 cycles off therapy. 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. [Abstract 529-M]. Seattle, 2002.
8. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, García F, Le Braz M, Mestre G, et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*. 2003;163:1220-6.
9. Lundgren JD, Vella S, Paddam L, Blaxhult A, Vetter N, Clumeck N, et al. Interruption/stopping antiretroviral therapy and the risk of clinical disease: results from the EuroSIDA Study. 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. [abstract 48]. Seattle, 2002.
10. Ortiz GM, Wellons M, Brancato J, Vo HTT, Zinn RL, Clarkson DE, et al. Structured antiretroviral treatment interruptions in chronically HIV-1 infected subjects. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98: 13288-93.
11. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*. 2001;344:472-80.
12. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reiser RB, et al. Structured treat-

ment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 2003;349:837-46.

13. Katlama C, Domínguez S, Gourelain K, Duvivier C, Delange C, Legrand M, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS*. 2004;18:217-26.
14. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS*. 2004;18:439-46.
15. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 1992;41:RR-17.
16. Oxenius A, Mclean AR, Fischer M, Price DA, Dawson SJ, Hafner R, et al. Human immunodeficiency virus-specific CD8(+) T-cell responses do not predict viral growth and clearance rates during structured intermittent antiretroviral therapy. *J Virol*. 2002;76:10169-76.
17. Dybul M, Chun TW, Yoder C, Hidalgo B, Belson M, Hertogs K, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:15:161-6.
18. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, Hertogs K, Hallahan CW, Csako G, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis*. 2003;188:388-96.
19. Ananworanich J, Cardillo P, Srasuebkul P, Samor T, Hassink K, Mahonantharit J, et al. HIV-NAT 001.4: a prospective randomized trial of structured treatment interruption in patients with chronic HIV infection. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [abstract 64]. Boston, 10-14 de febrero, 2003.
20. Ruiz L, Gómez L, Domingo P, Romeu J, Tambussi G, Martínez Picazo J, et al. A multi-center, randomized controlled clinical trial of continuous versus intermittent HAART guided by CD4+ T-cell counts and plasma HIV-1 RNA levels. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [abstract 65]. Boston, 10-14 de febrero, 2003.
21. Neumann AU, Tubiana R, Cálvez V, Robert C, Li TS, Agut H, et al. HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinstituted treatment. *AIDS*. 1999;13:677-83.
22. Tarwater P, Parish MA, Gallant JE. Prolonged treatment interruptions after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1541-8.
23. Ho D. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med*. 1995;333:450-1.
24. Rodríguez-Guardado A, Maradona Hidalgo JA, Cartón Sánchez JA, Asensi Álvarez V. Interrupción del tratamiento antirretroviral en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:597.
25. Krolewiecki AJ, Zala C, Gun A, Ochoa C, Pérez H, Bouzas MB, et al. Treatment discontinuation in patients who started antiretroviral therapy following the 1996 IAS-USA. Recommendations. A prospective randomized trial. Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference ThOrB1440 [abstract]. Barcelona, 7-12 de julio de 2002.
26. Karlsson AC, Younger SR, Martin JN, Grossman Z, Sinclair E, Hunt PW, et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS*. 2004;18:981-9.
27. Gulzar N, Copeland KF. CD8+ T-cells: function and response to HIV infection. *Curr HIV Res*. 2004;1:23-37.
28. Moreno S, Moreno A, Bernaldo de Quiros JC, González J, Rubio R, Pulido F, et al. A prospective, randomised trial of treatment discontinuation after immunologic response to HAART. The 2nd IAS Conference in HIV Pathogenesis and treatment [Abstract 601]. Paris, 2003.