

Factores de riesgo asociados a la aparición de infecciones durante el primer año de tratamiento antirretroviral de alta eficacia

Concepción Amador, Vicente Bodi, Francisco Pasquau, Javier Ena,
Concepción Benito y Vicenta Fenoll

Servicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

FUNDAMENTO: Valoración de la respuesta inmunológica, virológica y clínica de pacientes con infección por el VIH que inician tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa (IP) en un hospital comarcal. Identificar los factores asociados a la aparición de infecciones.

PACIENTES Y MÉTODO: Análisis retrospectivo de pacientes en tratamiento antirretroviral, valorando los recuentos de linfocitos CD4⁺, carga viral ARN-VIH (Amplicor) y aparición de infecciones durante el primer año de tratamiento con IP (Grupo A), y estudio comparativo con los datos analíticos y clínicos de estos mismos pacientes durante el año previo a la introducción de los IP (grupo B).

RESULTADOS: Se incluyeron 134 pacientes en el grupo A y 84 en el B. El nadir de CD4⁺ fue de $169 \times 10^6/l$. Despues de 6 meses de tratamiento con IP, la media de CD4⁺ aumentó de 217 a $355 \times 10^6/l$ y la mediana de carga viral ARN-VIH descendió de 88.000 copias/ml (14.000-485.000) a menos de 400 copias/ml (menos de 400-9.000). El 60% de los pacientes presentaban menos de 400 copias/ml. La incidencia de infecciones no oportunistas en los grupos A y B no se modificó (36 frente a 43%, p = NS). Sin embargo el grupo tratado con IP presentó una incidencia significativamente menor de infecciones oportunistas (el 15 frente al 30%) (OR: 0,41 [IC, 0,21-0,81]; p = 0,007), particularmente neumonía por *Pneumocystis carinii* y toxoplasmosis. En el análisis multivariado incluyendo linfocitos CD4⁺, carga viral, nadir de CD4⁺ y grupo de riesgo, únicamente el nadir de CD4⁺ superior a $100 \times 10^6/l$ se asoció con una menor probabilidad de desarrollar infecciones oportunistas (OR: 0,2 [IC, 0,1-0,7]; p = 0,001).

CONCLUSIONES: El tratamiento antirretroviral con IP consigue una mejoría inmunológica y virológica y reduce significativamente la incidencia de infecciones oportunistas. El nadir de linfocitos CD4⁺ superior a $100 \times 10^6/l$ supone un marcador de buen pronóstico durante el primer año con IP, independientemente de la respuesta obtenida.

Palabras clave: Infecciones oportunistas. Tratamiento antirretroviral. Inhibidores de la proteasa. Nadir de CD4⁺.

Risk factors related to infections during the first year of highly active antiretroviral therapy

BACKGROUND: To evaluate the immunological, virological and clinical response of HIV -infected patients who start combined therapy with protease inhibitors (PI) in a community hospital. To identify risk factors related with infections.

PATIENTS AND METHOD: Clinical review of patients with combined therapy, assessing CD4⁺ cell counts, viral load (Amplicor) and development of infections during the first year on PI (group A) and comparative study with the same patients during the previous year with PI (group B).

RESULTS: 134 patients were included in group A and 84 in group B. Nadir of CD4⁺ was $169 \times 10^6/l$. After 6 months of PI therapy, the mean CD4 increased from 217 to $355 \times 10^6/l$ and the median viral load decreased from 88,000 copies/ml (14,000-485,000) to less than 400 copies /ml (< 400-9,000), 60% of patients had less than 400 copies/ml. The incidence of non-oportunistic infections was similar in both groups (36 vs 43%; p = NS). However, the rate of opportunistic infections decreased from 30 to 15% (RR: 0,41 [CI 0,21-0,81]; p = 0,007) in the group with PI, particularly *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis. Multivariate analysis including CD4⁺ cell count, nadir of CD4⁺, viral load and risk behavior only nadir of CD4 > $100 \times 10^6/l$ was associated with a lower risk of developing opportunistic infections (RR: 0,2 [CI, 0,1-0,7]; p = 0,001).

CONCLUSIONS: Combined therapy with PI improved immunological and virological markers and decreased the rate of opportunistic infections. A CD4⁺ cell count nadir higher than $100 \times 10^6/l$ was a marker of good prognosis during the first year with PI irrespective of response to therapy.

Key words: Opportunistic infections. Antiretroviral therapy. Protease inhibitors. Nadir of CD4⁺.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 41-46

Presentado como tesina en el IV Máster de sida organizado en el Hospital Clínic de Barcelona.

Correspondencia: Dra. C. Amador.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa.

Partida Galandú, 5. 03570 Villajoyosa. Alicante.

Correo electrónico: c.amador@comca.es

Recibido el 28-3-2000; aceptado para su publicación el 12-7-2000

La historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado en los últimos tres años coincidiendo con la introducción de los nuevos fármacos antirretrovirales, fundamentalmente los inhibidores de la proteasa (IP). Existen ya numerosas publicaciones en las que se constata una disminución de la carga viral ARN-VIH y un aumento de linfocitos CD4⁺ que comportan una menor incidencia de infecciones oportunistas, ingresos hospitalarios y número de fallecimientos atribuibles a la infección por el VIH^{1,3}.

Nuestro centro es un hospital comarcal que dispone de un hospital de día para el seguimiento de pacientes con infección por el VIH. Desde que se comenzó a utilizar tratamiento combinado de forma sistemática, incluyendo los IP, hemos observado, al igual que otros autores, una clara mejoría en el estado de salud de nuestros pacientes. No obstante, es importante recalcar que continúan apareciendo complicaciones infecciosas. En este sentido se observan infecciones oportunistas fundamentalmente en los primeros meses de tratamiento antirretroviral o bien en pacientes que presentan fracaso terapéutico.

El objetivo de este estudio es valorar la influencia en la aparición de infecciones oportunistas y no oportunistas de diversas variables demográficas, nadir de linfocitos CD4⁺, cambios en los valores de carga viral ARN-VIH y de linfocitos CD4⁺ en un grupo de pacientes con infección VIH que inician tratamiento con IP en un hospital comarcal.

Pacientes y método

El hospital Marina Baixa es un hospital de 280 camas perteneciente al Servicio Valenciano de Salud, que cubre un área de población de alrededor de 180.000 habitantes. Dispone de una consulta monográfica de pacientes con infección por el VIH.

En abril de 1999 se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes en seguimiento activo en consulta de VIH. Se establecieron dos grupos: el grupo de casos (grupo A), en el que se incluyeron aquellos pacientes adultos con infección por el VIH, sin tratamiento previo o bien tratados únicamente con análogos de los nucleosídos, que hubieran recibido tratamiento antirretroviral de alta eficacia durante un período de al menos 6 meses, y el grupo control (grupo B), que lo componían estos mis-

TABLA 1

Datos epidemiológicos

	Grupo A	Grupo B	p
Edad	39 (9)	38 (9)	NS
Sexo			
Varones	102/134 (76%)	64/84 (76%)	NS
Mujeres	32/134 (24%)	20/84 (24%)	NS
Grupo de riesgo			
ADVP	66/134 (49%)	48/84 (57%)	NS
Homosexuales	39/134 (29%)	22/84 (26%)	NS
Heterosexuales	27/134 (20%)	13/84 (15%)	NS
Transfusión	1/134 (0,7%)	1/84 (1,2%)	NS
Desconocido	1/134 (0,7%)	0	NS
Categoría clínica			
A3	23/134 (17%)	10/84 (12%)	NS
B3	17/134 (12,6%)	7/84 (8%)	NS
C3	42/134 (31%)	27/84 (32%)	NS
Tiempo de seguimiento	11,07	9,6	NS

NS: no significativa; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral.

TABLA 2

Respuesta al tratamiento antirretroviral: inmunológica y virológica

	Grupo A	Grupo B	p
Inmunológica			
Linfocitos CD4 ⁺			
Basal	217 (207)		
3 meses	312 (239)	252 (196)	0,05
6 meses	355 (295)	260 (192)	0,005
9-12 meses	348 (255)	255 (197)	0,006
Virológica			
Carga viral			
Basal	518.221 (1.006.239)	245.676 (583.173)	0,001
3 meses	29.949 (110.366)	158.609 (403.149)	NS
6 meses	48.949 (236.260)	47.755 (131.953)	NS
9-12 meses	43.483 (176.815)		

Los datos se expresan como X (DE). NS: no significativa.

mos pacientes durante el año previo al inicio del tratamiento con IP y con un seguimiento en consulta superior a 6 meses. Se recogieron datos analíticos y clínicos únicamente correspondientes al primer año de tratamiento en el grupo A y al año anterior a la introducción de los IP en el grupo B.

Se creó una hoja de recogida de datos en las que se registraron los siguientes parámetros:

1. Datos epidemiológicos y situación basal: edad, sexo, grupo de riesgo, año de diagnóstico de la infección por el VIH, estadio de la infección VIH (criterios del CDC de 1993)⁴; nadir de linfocitos CD4⁺, carga viral y linfocitos CD4⁺ en el momento de iniciar el tratamiento con IP que se consideraron basales.

2. Respuesta al tratamiento: tres determinaciones de carga viral y linfocitos CD4⁺ a lo largo de los 12 meses de seguimiento, a los 3, 6 y entre 9 y 12 meses. Se registraron la aparición de infecciones, el número total de episodios y el mes de aparición del primer episodio infeccioso.

3. Tipo de infecciones y mes de aparición: candidiasis, neumonías por *Pneumocystis carinii*, tuberculosis, infección por *Mycobacterium avium complex*, toxoplasmosis, leishmaniasis, criptosporidiosis, salmonellosis recurrente, neumonías, infecciones respiratorias no neumónicas, citomegalovirus, virus varicela zoster y otras, considerando en este último apartado un grupo heterogéneo de infecciones.

Se definieron como infecciones respiratorias no neumónicas todos aquellos episodios que requirieron consulta adicional a las programadas y que se manifestaron por fiebre superior a 38 °C y tos con o sin disnea y en ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax.

La determinación de la carga viral se realizó por el método Amplicor HIV-1 Monitor Test (Roche Diagnostic Systems Corporation, Indianápolis, IN, 46256 EE.UU.) que cuantifica VIH 1-ARN con límite de detección inferior en 400 copias/ml.

Análisis estadístico

Las variables continuas de tipo paramétrico se expresaron como media (desviación estándar) y se compara-

raron mediante el test de la t de Student para datos apareados y no apareados. Las variables continuas no paramétricas se expresaron como mediana (percentil 25-75) y se compararon mediante el test de la U de Mann-Whitney. Se determinó el ajuste a la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y se compararon mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher. Se analizó la influencia que ejercen distintas variables respecto a la aparición de infecciones a lo largo del seguimiento mediante el test de Kaplan-Meier (test de rangos logarítmicos) en el análisis univariado y regresión logística de Cox en el análisis multivariado. La influencia de cada variable se expresó mediante odds ratio -OR- (intervalo de confianza [IC] del 95%). Como puntos de corte para la conversión de variables cuantitativas en cualitativas, se consideraron los empleados habitualmente en la bibliografía; para cada uno de ellos se determinaron el valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad mediante las fórmulas habituales. Para todo el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS 6.1 (Chicago, Illinois EE.UU.). Se consideraron significativos valores de p inferiores a 0,05.

Para la realización de cálculos estadísticos referentes a la carga viral, todos los resultados informados como «carga viral no detectable» se valoraron como 0 copias/ml.

Resultados

De un total de 245 pacientes en seguimiento activo, 188 recibían tratamiento antirretroviral que incluía IP. De ellos únicamente 134 se incluyeron en el grupo de estudio (grupo A). Como grupo control (grupo B) se seleccionó a 84 de esos mismos pacientes que cumplían criterios de inclusión.

Las características basales de ambos grupos eran superponibles. El 76% eran varones, la edad media era de 39 y 38 años, respectivamente. El factor de riesgo más frecuente para la infección por el VIH en ambos grupos fue la adicción a drogas por vía parenteral (grupo A, 49%, y grupo B, 57%). Según la categoría clínica, el 54,6% de los casos y el 58% de los controles cumplían criterios de sida, y el seguimiento medio fue de 11 meses para los casos y de 9,6 meses para los controles (tabla 1). Los pacientes pertenecientes al grupo A que nunca habían recibido tratamiento antirretroviral representaron el 28% (40/134). La media del nadir de linfocitos CD4⁺ fue $169 \times 10^6/l$. Respecto a la respuesta al tratamiento se dividió en tres apartados: inmunológica, virológica y clínica.

1. *Inmunológica*. En el grupo A, se consiguieron unas cifras medias de linfocitos CD4⁺ superiores a las del grupo B, fundamentalmente a partir de los 6 meses de seguimiento, existiendo diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

Dentro del grupo A, cuando se compara la media de linfocitos CD4⁺ basales (217 [207] $\times 10^6/l$) con los valores alcanzados a los 6 meses de tratamiento (348 [255] $\times 10^6/l$), se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y un incremento superior a los $100 \times 10^6/l$ en este período de tiempo.

2. *Virológica*. La técnica de carga viral de VIH comenzó a realizarse en nuestro hospital en diciembre de 1996, por lo que únicamente se dispone de ella en una minoría de pacientes del grupo control (25/84). Cuando se comparan las cargas virales de ambos grupos, existe una disminución significativa en el grupo de los tratados con IP únicamente en el tercer mes de tratamiento (tabla 2).

Analizando únicamente a los pacientes del grupo A, al comparar la carga viral basal -88.000 copias/ml (14.000-485.000 copias/ml)- con la carga viral a los 6 meses de tratamiento con IP -0 copias/ml (0-9.000 copias/ml)- se observa una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,0000$). El 60% de los pacientes tratados alcanza la indetectabilidad a los 6 meses de iniciar el tratamiento con IP, y este porcentaje se mantiene también a los 12 meses de seguimiento.

3. Clínica:

- *Infecciones en los grupos A y B*. Los pacientes del grupo control, esto es, del grupo B, presentaron una tendencia significativa a tener un mayor porcentaje de infecciones durante el período de seguimiento, comparados con los del grupo de los tratados con IP (el 54 frente al 45%; $p = 0,04$).

TABLA 3

Respuesta clínica al tratamiento antirretroviral

Infecciones	Grupo A	Grupo B	OR (IC del 95%)	p
Pacientes infectados/n				
Total de pacientes	61/134 46%	46/84 54%		
Infecciones oportunistas	20/134 (15%)	25/84 (30%)	0,41 (0,21-0,81)	0,007
Infecciones no oportunistas	48/134 (36%)	36/84 (43%)		NS

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 4

Tipo de infecciones en los grupos A y B

Infecciones	Grupo A	Grupo B	OR (IC del 95%)	p
Candidiasis	(15/134) 11%	(17/84) 20%		0,07
Cryptococcosis	(1/134) 0,8%	(2/84) 2,4%		NS
<i>Pneumocystis carinii</i>	(1/134) 0,8%	(5/84) 6%	0,12 (0,01-1)	0,03
<i>Leishmania</i>	(2/134) 2,2%	(2/84) 2,4%		NS
Toxoplasmosis	0%	(3/84) 3,6%	1 (0,99-1)	0,05
Tuberculosis	(1/134) 0,8%	(2/84) 2,4%		NS
MAI	(1/134) 0,8%	(3/84) 2,2%		NS
CMV	(1/134) 0,8%	(1/84) 1,2%		NS
VHZ	(16/134) 12%	(14/84) 15%		NS
Neumonía	(2/134) 1,5%	(2/84) 2,4%		NS
Respiratorias	(29/134) 22%	(21/84) 26%		NS
Otras	(18/134) 13,7%	(11/84) 13,6%		NS

NS: no significativa; MAI: *Mycobacterium avium intracellulare*; VHZ: virus herpes zoster; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 5

Respuesta inmunológica y virológica en el grupo A. Subgrupos en relación con las infecciones oportunistas

	Con infección oportunitaria	Sin infección oportunitaria	p
Nadir de linfocitos CD4 ⁺	96 (126)	183 (154)	0,01
Linfocitos CD4 ⁺			
Basal	115 (135)	235 (213)	0,002
3 meses	172 (120)	335 (246)	0,000
6 meses	238 (211)	375 (303)	0,02
9-12 meses	247 (212)	366 (259)	0,05
Carga viral			
Basal	787.856 (1.095.856)	469.639 (986.702)	NS
3 meses	60.966 (201.493)	24.632 (86.356)	NS
6 meses	161.594 (536.473)	29.492 (124.208)	NS
9-12 meses	76.823 (199.990)	36.454 (172.793)	NS

NS: no significativa. Valores expresados como \bar{x} (DE).

Al analizar la incidencia de las infecciones no oportunistas en ambos grupos, no se encontraron diferencias (el 36% en el grupo A frente al 43% en el grupo B; p = NS). Sin embargo, en el grupo A se objetivó una incidencia significativamente menor de infecciones oportunistas durante el seguimiento (el 15 frente al 30%; OR: 0,41 [IC del 95%, 0,21-0,81]; p = 0,007) (tabla 3; figs. 1 y 2).

Al analizar individualmente el tipo de infecciones en ambos grupos se observa una disminución significativa de la incidencia de *P. carinii* y encefalitis por *Toxoplasma* en el grupo A. Otras de las infecciones más frecuentes, las producidas por *Candida* sp., presentan una tendencia clara a la reducción en este grupo, sin que se alcance la significación estadística (tabla 4).

– *Infecciones en el grupo de pacientes tratados.* Dentro del grupo A, los pacientes que presentaban infecciones oportunistas durante el período de estudio (n = 20) tenían valores inferiores de linfocitos CD4⁺ en todas las determinaciones, incluyendo basal y nadir, sin objetivarse diferencias con respecto a la carga viral al compararlo con el grupo B (n = 25) (tabla 5).

Al analizar la diferencia entre ambos subgrupos respecto a la incidencia de infecciones no oportunistas, sólo se detectaron diferencias significativas en los valores de CD4⁺ a los 3 y 6 meses, sin existir diferencias en el resto de determinaciones (tabla 6).

En el análisis univariado, las variables que se asociaron a una menor probabilidad de presentar infecciones oportunistas fueron unos títulos de linfocitos CD4⁺ superiores a 200 células/ μ l a los 6 meses de tratamiento y un nadir de CD4⁺

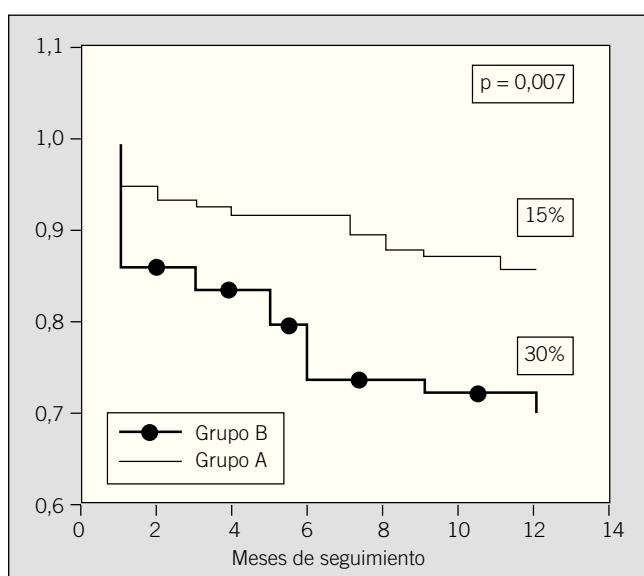


Fig. 1. Infecciones oportunistas en los grupos A y B.

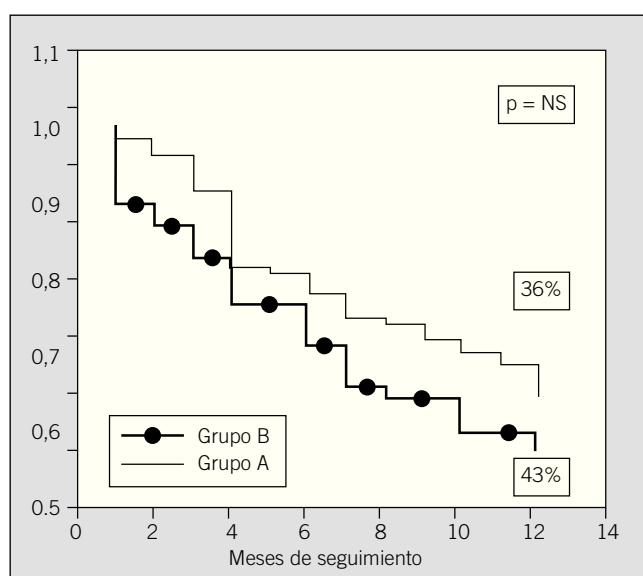
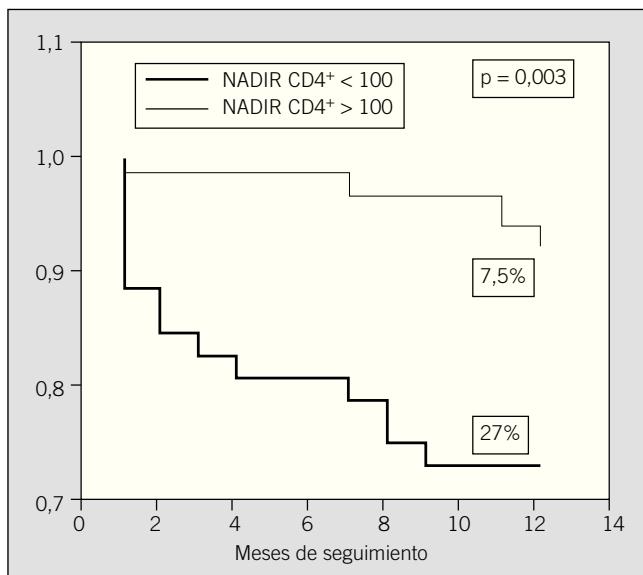
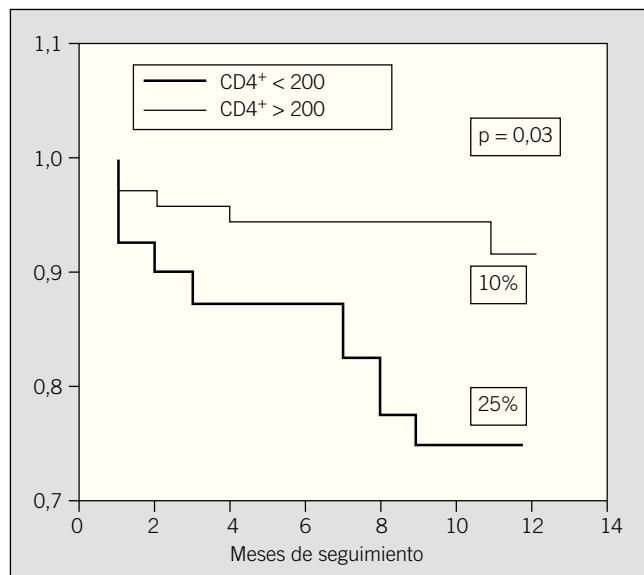


Fig. 2. Infecciones no oportunistas en los grupos A y B.

Fig. 3. Infecciones oportunistas en el grupo A según el nadir de linfocitos CD4⁺.Fig. 4. Infecciones oportunistas en el grupo A, según los valores de linfocitos CD4⁺ a los 6 meses de tratamiento antirretroviral de alta eficacia.

superior a $100 \times 10^6/\text{l}$. Por el contrario, una carga viral indetectable a los 6 meses de tratamiento con IP y el grupo de riesgo para la infección por el VIH no ejercieron influencia estadísticamente significativa sobre la probabilidad de presentar infecciones oportunistas (tabla 7; figs. 3-5).

En el análisis univariado de factores de riesgo asociados a infecciones no oportunistas, no aparece ninguna variable relacionada.

Un nadir de CD4⁺ inferior a $100 \times 10^6/\text{l}$ presentó un alto valor predictivo negativo (93%) con un bajo valor predictivo positivo (27%) en la predicción de infecciones oportunistas; es decir, la probabilidad de que aparezca una infección oportunitaria en el primer año de tratamiento en pacientes con un nadir superior a $100 \times 10^6/\text{l}$ es muy baja (7%). El poder predictivo de los valores de linfocitos CD4⁺ y de la carga viral fue inferior al demostrado por el nadir de CD4⁺ (tabla 8).

En el análisis multivariado incluyendo las variables linfocitos CD4⁺, carga viral, nadir de CD4⁺ y grupo de riesgo, la única variable que se asoció de manera independiente a una menor probabilidad de infecciones oportunistas fue el nadir (OR: 0,2 [IC del 95%, 0,1-0,6]; p = 0,001). Con respecto a la cronología de las infecciones oportunistas en este grupo de pacientes, el 68% de los episodios aparecieron en los tres primeros meses después de haberse iniciado el tratamiento con IP. Dos infecciones por *Leishmania* y una recidiva de retinitis por citomegalovirus se observaron en los meses 9, 10 y 8 de tratamiento, respectivamente, pero acontecieron en pacientes que mantenían valores de linfocitos CD4⁺ inferiores a $100 \times 10^6/\text{l}$.

Atendiendo al tipo de infecciones, las más prevalentes en el grupo de los tratados fueron las infecciones por *Candida* sp., virus herpes y las infecciones respiratorias no neumónicas. Las infecciones por *Candida* sp. se manifestaron en el 87% de los casos (13/15) como afectación orofaríngea. El 93% (14/15) de los casos acontecieron en pacientes con una cifra de linfocitos CD4⁺ inferior a $200 \times 10^6/\text{l}$.

El 62% de las infecciones por virus herpes aparecieron en los primeros 6 meses de tratamiento. En aquellos pacientes en los que la infección se presentó más tarde, en el 75% se obtuvieron recuentos de linfocitos CD4⁺ inferiores a $200 \times 10^6/\text{l}$.

TABLA 6

Respuesta inmunológica y virológica en el grupo A. Subgrupos en relación con infecciones no oportunistas

	Con infección oportunitaria	Sin infección oportunitaria	p
Nadir de linfocitos CD4 ⁺	148 (140)	181 (158)	NS
Linfocitos CD4 ⁺			
Basal	190 (196)	232 (213)	NS
3 meses	245 (210)	315 (229)	0,02
6 meses	273 (220)	348 (286)	0,04
9-12 meses	276 (200)	335 (259)	0,07
Carga viral			
Basal	698.087 (1.103.928)	429.883 (941.719)	NS
3 meses	56.400 (177.696)	63.608 (286.329)	NS
6 meses	109.492 (360.629)	40.116 (196.959)	NS
9-12 meses	62.078 (229.950)	33.583 (118.900)	NS

NS: no significativa. Valores expresados como \bar{x} (DE).

TABLA 7

Porcentaje de pacientes con infecciones oportunistas según nadir de CD4⁺, linfocitos CD4⁺ y carga viral

	Pacientes con infecciones oportunistas	p	RR	IC del 95%
CD4 ⁺ > 200 céls./ml*	7/72 (10%)			
CD4 ⁺ < 200 céls./ml	10/40 (25%)			
Carga viral < 400 copias/ml*	11/66 (17%)	0,3	0,03	0,1-0,9
Carga viral > 400 copias/ml	6/45 (13%)			
Nadir CD4 ⁺ > 100 céls./ml	6/80 (7,5%)			
Nadir CD4 ⁺ < 100 céls./ml	14/52 (27%)	0,003	0,22	0,1-0,6

*Determinaciones efectuadas a los 6 meses de tratamiento con inhibidores de la proteasa. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

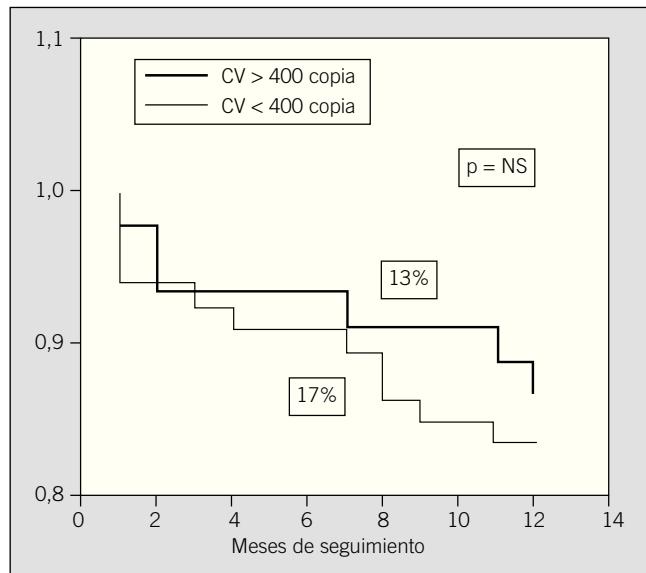
Discusión

La introducción de tratamiento combinado incluyendo IP en pacientes con infección por el VIH supone una clara mejoría

inmunológica, virológica y clínica, como se ha referido en múltiples ocasiones en la bibliografía^{1-3,5}. Esto ocurre independientemente del estadio en que se encuentren los pacientes en el momento de iniciar el tratamiento. El tipo de pacientes que se incluyen en este estudio parte de una situación de inmunodepresión avanzada, con una media de linfocitos CD4⁺ basales de alrededor de $200 \times 10^6/l$, cumpliendo criterios de sida en más del 50%. A pesar de ello, con el tratamiento combinado se consigue un aumento significativo superior a las 100 células durante los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque no se ha analizado el incremento de linfocitos CD4⁺ en relación con el nadir, probablemente, como Maggioli et al⁶ han comunicado, la respuesta es más lenta en aquellos individuos que parten de situaciones más avanzadas, con nadir de CD4⁺ inferior a $100 \times 10^6/l$ y no se observaría un incremento tan notable en los primeros meses.

Además del aumento de linfocitos CD4⁺, al inicio del tratamiento hay una significativa reducción de la carga viral de aproximadamente un logaritmo, con independencia del tipo de combinación empleada y sin disponer de datos de adherencia. Cuando se observa la evolución de los valores de carga viral en el grupo control, parece que existe una tendencia a la disminución a lo largo de los meses previos al tratamiento combinado (tabla 2). Quizá la explicación de estos resultados no esperables pueda estar, en primer lugar, en que muchos de estos pacientes estaban recibiendo tratamientos dobles o en monoterapia con análogos de los nucleósidos, con lo que se podrían conseguir pequeñas reducciones transitorias de la carga viral. Por otro lado, quizás no se deban sacar conclusiones al respecto, ya que sólo un pequeño número de pacientes del grupo control tenía más de una determinación de carga viral antes de iniciar el tratamiento con IP. Como ya se ha comentado, muchos de ellos eran pacientes con una evolución conocida desde antes de diciembre de 1996, fecha en la que se introdujo de forma habitual la técnica de carga viral en nuestro centro. La respuesta clínica también es llamativa, ya que se obtiene una reducción en la incidencia de infecciones oportunistas en un 50% sólo en el primer año de trata-

Fig. 5. Infecciones oportunistas en el grupo A según la carga viral (CV) a los 6 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral de alta eficacia.



miento antirretroviral de alta eficacia. En recientes y numerosas publicaciones se ha objetivado una disminución en la incidencia de las infecciones oportunistas más frecuentes^{1,2,7-9}. Nuestro estudio únicamente demuestra la disminución de neumonía por *P. carinii* y encefalitis por *Toxoplasma*. Consideramos que el criterio de selección de pacientes en el grupo B, es decir, pacientes con un seguimiento superior a 6 meses, excluye a un número importante de enfermos que acuden por primera vez al hospital en situación de inmunodepresión grave, con infección avanzada y que presentan como primera manifestación una o más infecciones oportunistas. Lógicamente, si se hubieran incluido estos pacientes, que son los que mayor número de infecciones presentan, las diferencias entre ambos grupos en cuanto a la reducción global de infecciones oportunistas y al tipo de infección habrían sido probablemente más acusadas.

Por otro lado, el tipo de infecciones oportunistas más frecuente en el grupo A son las infecciones por *Candida* sp. y, como ya se ha comentado, más del 90% se manifestaron como candidiasis orofaríngea, que no se considera un episodio grave o definitorio de sida.

Se debe resaltar que dos tercios de las infecciones oportunistas que aparecieron

en pacientes con tratamiento antirretroviral se observaron en los tres primeros meses. Como ya se ha comentado ampliamente en la bibliografía, este hecho podría estar relacionado con los fenómenos de reconstitución inmunológica¹⁰. Las infecciones por herpesvirus fueron también frecuentes en los primeros 6 meses. Como Estrada et al¹¹ han comunicado, se observan reactivaciones en este período, coincidiendo con caídas de la carga viral e incrementos de los linfocitos CD4⁺.

Por otra parte, es importante destacar que, entre las infecciones no oportunistas que acontecen en los pacientes del grupo A, las respiratorias de las vías altas son las más prevalentes y no existe diferencia con respecto al grupo control. Ntampakas et al¹² han objetivado que este tipo de infecciones puede aparecer en cualquier estadio de la infección VIH y proponen la utilización temprana de antibióticos ya que su resolución parece ser más lenta que cuando afectan a individuos sin infección por el VIH.

Respecto a los factores que influyen en la aparición de infecciones oportunistas en el grupo de pacientes tratados con IP, varios ensayos clínicos han demostrado que los cambios en los linfocitos CD4⁺ y la carga viral ARN-VIH durante el tratamiento se asocian con un claro beneficio clínico. Sin embargo, el significado del nadir de linfocitos CD4⁺ ha sido poco estudiado, y éste es uno de los aspectos que queremos resaltar de nuestro trabajo. En una reciente publicación del grupo de estudio de EuroSIDA, Miller et al¹³ demuestran que un bajo nadir de linfocitos CD4⁺ se asocia con un riesgo moderado de progresión de la enfermedad en pacientes con CD4⁺ superior a $200 \times 10^6/l$ tras tratamiento antirretroviral. En nuestro estudio hemos analizado las variables

TABLA 8

Valores predictivos, sensibilidad y especificidad de nadir de CD4⁺, linfocitos CD4⁺ y carga viral para la detección de infecciones oportunistas

	Valor predictivo + (%)	Valor predictivo - (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Nadir CD4 ⁺ < 100	27	93	70	66
CD4 ⁺ < 200 céls./ml*	25	90	59	68
Carga viral > 400 copias/ml*	13	83	35	58

*Determinaciones efectuadas a los 6 meses de iniciado el tratamiento con inhibidores de la proteasa.

que influyen en la aparición de infecciones oportunistas, y hemos encontrado que son la respuesta inmunológica y sobre todo el nadir de CD4⁺ las variables con mayor poder predictivo. Concretamente, es útil el valor predictivo negativo del nadir de CD4⁺ que indica, según nuestros datos, que el 90% de los pacientes con nadir superior a $100 \times 10^6/l$ se verán libres de la infección en el primer año de tratamiento, independientemente de la eficacia del tratamiento antirretroviral. Igualmente, el 90% de los que alcanzan un recuento de linfocitos CD4⁺ superior a $200 \times 10^6/l$ a los 6 meses de tratamiento es previsible que no presenten infecciones oportunistas en este primer año.

En cuanto a la carga viral plasmática, considerada como factor pronóstico independiente en la evolución de la infección por el VIH, se ha comunicado que cifras elevadas se relacionan con progresión a sida y con mayor mortalidad¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, algunos autores han demostrado que la carga viral no se asocia a mayor morbilidad en los pacientes que se encuentran en una situación avanzada de su enfermedad con valores de linfocitos CD4⁺ inferiores a $50 \times 10^6/l$ ^{17,18}. En nuestro estudio, a pesar de que las cifras de linfocitos CD4⁺ no son tan bajas como las comunicadas por Yerly et al¹⁷, no se observó relación entre carga viral y aparición de infecciones oportunistas, no resultando un buen factor predictor de infecciones en este grupo de pacientes. Por tanto, y como conclusión, en nuestra opinión la carga viral constituye un excelente parámetro para valorar la eficacia de un determinado tratamiento antirretroviral, mientras que el nadir de linfocitos

CD4⁺ superior a $100 \times 10^6/l$ aparece como factor de protección en el desarrollo de infecciones oportunistas durante el primer año de tratamiento antirretroviral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Furher J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
- Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Delamonic P, Humbert G et al. Impact of protease inhibitors on AIDS -defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centers. *AIDS* 1997; 11: F101-105.
- García de Olalla P, Caylá JA, Brugal MT, Galdós H, Jansá JM, Clos R. Evolución de la mortalidad y supervivencia del sida en Barcelona (1981-1997). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 169-170.
- Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: RR-17.
- Powderly WG. Opportunistic infections and tumors [abstract PL 5.1]. Abstracts of the Fourth International Congress on Drug Therapy in HIV-Infection. Glasgow, Scotland. *AIDS* 1998; 12 (Supl 4): 5.
- Maggioli F, Bottura P, Caprioli S, Migliorino G, Marchetti G, Suter F. HIV-RNA serum levels correlate with CD4 T-Cell Counts [resumen I-246]. Abstract from 38th annual interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, 1998.
- Brettle RP, Wilson A, Povey V, Leen CSL, Hutchinson S, Gore S. Combination therapy for HIV in a predominantly drug user cohort incidence of opportunistic events [abstract P 246]. Abstracts of the Fourth International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, *AIDS* 1998; 12 (Supl 4): 85.
- García Vázquez E, De Gorgolas Hernández M, García Delgado R, Fernández Guerrero ML. Suspensión de profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con tratamiento antirretroviral combinado eficaz. Estudio de 85 casos. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 89-90.
- Riera M, Villalonga C, Homar F, Payeras A, Altes J, Salas A et al. Evolución de la supervivencia y de la incidencia de infecciones oportunistas y tumores en los pacientes con SIDA (1986-1997) [resumen 6-10]. Resumen de VIII Congreso Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y microbiología Clínica. Palma de Mallorca, mayo de 1998.
- Rodríguez-Rosado R, Soriano V, Dona C, González-Lahoz J. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 1998; 3: 229-231.
- Estrada V, Roca V, Téllez MJ, Pérez-Cecilia E, Velasco M. Herpes zoster reactivation soon after beginning HAART [abstract P294]. Abstracts of the Fourth International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland. *AIDS* 1998; 12 (Supl 4): 90.
- Ntampakas P, Loch O, Groebel FD, Bogner JR. Upper respiratory infections (URI) in feed patients at different stages- clínical signs, diagnosis and treatment [abstract P274]. Abstracts of the Fourth International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland. *AIDS* 1998; 12 (Supl 4): 85.
- Miller V, Mocroft A, Reiss P, Katlama C, Papadopoulos AI, Katzenstein T et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med* 1999; 130: 570-577.
- Lundgren JD, Miller V, Blaxhult A, Churchill D, Parkin J, Chiesi A et al, for the EuroSIDA study group. CD4 Count and viral load changes in response to ≥ 3 drugs therapy in EuroSIDA: association with clinical disease progression [abstract P253]. Abstracts of the Fourth International congress on drug Therapy in HIV- infection, Glasgow, Scotland *AIDS* 1998; 12 (supl 4): 60.
- Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV. Plasma viral load and CD4 lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-954.
- Romeu J, Balaguer M, Ruiz L, Marfil S, Puig T, Arno A et al. Valor de la carga viral del VIH-1 y de los linfocitos CD4+ como determinantes de la progresión a sida y de la supervivencia. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 761-767.
- Yerly S, Perneger T, Hirscher B. HIV viraemia influences survival in HIV infected patients. [Abstract We.B413] IX International conference on AIDS. Vancouver, julio de 1996.
- Lepri A C, Katzenstein TL, Ullum H, Phillips AN, Skinhøj P, Gerstoft J et al. The relative prognostic value of plasma HIV RNA levels and CD4 lymphocyte counts in advanced HIV infection. *AIDS* 1998; 12: 1639-1643.