

Infecciones oportunistas y tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART)

José M. Gatell

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.

Las infecciones oportunistas, incluidas o no en la definición de sida¹, fueron durante muchos años la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1). Con algunas excepciones como la tuberculosis pulmonar^{2,3}, el herpes zoster y en menor proporción la candidiasis oral y quizás la leishmaniasis, las infecciones oportunistas eran poco frecuentes cuando la cifra de linfocitos T CD4⁺ era superior a las 200 células/ μ l^{4,5}. Por debajo de esta cifra había una buena correlación entre el recuento de linfocitos CD4⁺ y el tipo de infección oportunista⁵. Algunas como la retinitis y las infecciones diseminadas por citomegalovirus o las infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium complex* (MAC) prácticamente sólo se desarrollaban cuando la cifra de linfocitos CD4⁺ descendía por debajo de las 50 células/ μ l. Hacia finales de 1996, y coincidiendo con la introducción de los inhibidores de la proteasa del VIH-1, cambió el objetivo del tratamiento antirretroviral⁶. Administrando combinaciones de tres o más medicamentos (que solían incluir dos inhibidores de la transcriptasa reversa y un inhibidor de la proteasa), fue posible por primera vez reducir la carga viral plasmática a valores muy bajos (con frecuencia por debajo de la capacidad de detección de las técnicas de laboratorio comercializadas), al menos en los pacientes que tenían una buena adherencia al tratamiento prescripto⁶⁻⁸. La consecuencia fue que el sistema inmunológico se autorreconstituyera de forma relativamente rápida y hasta unos valores que, si bien a menudo quedaban alejados de la normalidad⁹, eran suficientes para evitar la reactivación o la recidiva de la mayoría de las infecciones oportunistas¹⁰. La capacidad funcional de los linfocitos CD4⁺ parece depender en gran medida de su número absoluto y no de cómo se ha llegado a él (descendiendo en un paciente no tratado o ascendiendo como respuesta a la supresión de la replicación viral)¹¹. La excepción podría ser la amplitud del repertorio de receptores capaces de reconocer antígenos exógenos nuevos o de recuerdo. No obstante, aunque se haya llegado a cifras muy bajas, parece que no se pierde la capacidad de reconocer los antígenos de los patógenos más frecuentes¹². Por primera vez, además, fue posible controlar la evolución de algunas infecciones oportunistas frente a las que no existía un tratamiento antimicrobiano eficaz como, por ejemplo, la leucoencefalopatía multifocal progresiva¹³ o la enteritis por *Cryptosporidium parvum*¹⁴. La consecuencia fue un descenso brusco, y sostenido a lo largo del tiempo, de la incidencia de infecciones oportunistas y una mejoría espectacular de la supervivencia¹⁰.

Correspondencia: Dr. J.M. Gatell.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido el 27-11-2000; aceptado para su publicación el 28-11-2000
Med Clin (Barc) 2001; 116: 56-57

Asociados a la mejoría rápida del sistema inmunológico tras la introducción del HAART, se describieron casos aislados o pequeños brotes de reacciones paradójicas como reactivaciones clínicas de la hepatitis B, uveítis por citomegalovirus¹⁵, formas inflamatorias de infecciones por MAC o tuberculosis o una mayor incidencia de herpes zoster¹⁶. Una vez «consolidada» la mejoría del sistema inmunológico, a partir de los 3 a 6 meses de iniciado el HAART, el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas no dependía ya de la cifra más baja de linfocitos CD4⁺ jamás alcanzada (nadir) sino de la cifra actual^{17,18}. A esta conclusión se ha llegado mediante el análisis del riesgo de desarrollar o reactivar infecciones oportunistas según la evolución temporal de la cifra de linfocitos CD4⁺ o del riesgo de desarrollar nuevos episodios incluidos en la definición de sida^{17,19}.

Paralelamente, dos estudios de cohortes (EuroSIDA y la cohorte suiza)^{20,21} y un estudio aleatorio (GESIDA 04)²² han demostrado que el riesgo de desarrollar un nuevo episodio de neumonía por *Pneumocystis carinii* es muy bajo cuando la cifra de linfocitos CD4 asciende por encima de 200 células/ μ l. Centrándose en el subgrupo de pacientes incluidos en el estudio GESIDA 04 con serología positiva para *Toxoplasma*²³, se demostró asimismo que el riesgo de un nuevo episodio de toxoplasmosis cerebral o de una reactivación es también excepcional (estudio GESIDA 04B).

Además, existe como mínimo un estudio aleatorio en el que se demuestra la seguridad de retirar la profilaxis primaria para MAC cuando la cifra de linfocitos CD4 se recupera por encima de 100 células/ μ l, así como diversas observaciones aisladas respecto a la seguridad de retirar la profilaxis secundaria para citomegalovirus²⁴, MAC^{25,26}, *Cryptococcus*²⁷ o *Leishmania*²⁸.

La mayoría de los estudios anteriores, bien sean observacionales o aleatorios, indican que si además de haberse producido un ascenso de la cifra de linfocitos CD4⁺ la carga viral plasmática es indetectable o muy baja el margen de seguridad es superior. También hay que tener en cuenta que el riesgo depende de la cifra actual de linfocitos CD4⁺ y, por tanto, si ésta vuelve a descender habrá que reintroducir todas las medidas preventivas y la quimioprofilaxis primaria o secundaria si estaban indicadas. Finalmente, varios análisis recientes de la evolución de las infecciones oportunistas a lo largo del tiempo, en función de la cifra de linfocitos CD4⁺, han puesto en evidencia dos hechos curiosos. El primero es que la incidencia de algunas infecciones oportunistas como, por ejemplo, la infección diseminada por MAC, en el norte y centro de Europa está bajando a un ritmo superior al esperado si la única explicación fuera la recuperación inmunológica²⁹. El segundo, que en cierta medida apoya el hallazgo anterior, es que para un mismo valor de linfocitos CD4⁺ la incidencia de infecciones oportunistas actualmente es inferior a la que se observaba hace unos años³⁰. La explicación podría ser un efecto directo de los antirretrovirales, aunque parece poco probable, o bien que el sistema inmune está sometido a un menor grado de estimulación debido al mejor control de la replicación viral, aunque éste sea sólo parcial o incompleto.

Los datos de Amador et al³¹ en este número de la Revista están en la línea de las anteriores observaciones, aunque siempre es difícil comparar dos períodos temporales diferentes por la imposibilidad de descartar la influencia de otras variables aparte de la introducción del HAART. Las recomendaciones de la mayoría de las agencias internacionales se han ido adaptando con mayor o menor rapidez a la nueva situación³² y a la aparición de nuevos datos, y cada vez más las recomendaciones de introducir o retirar la profilaxis se basan en la cifra actual de linfocitos CD4⁺, no en la

peor situación a la que llegó el paciente (nadir)³³. Además, hay que recordar que, si un paciente suspende el tratamiento antirretroviral en el contexto de una interrupción supervisada o bien por decisión propia^{34,35}, suele producirse un descenso rápido de la cifra de linfocitos CD4⁺, que suele oscilar entre 50 y 150 células/ μ L. Si en este contexto se alcanza un valor por debajo de los márgenes de seguridad, hay que iniciar o reintroducir las pautas de profilaxis primaria y secundaria que estén indicadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anónimo. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1994; 41: RR-17.
2. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, Latorre X, Miró JM, Pecchiar M et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. AIDS 1988; 2: 429-432.
3. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczer D, Lozano L, Aznar E et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. AIDS 1993; 7: 1345-1349.
4. Buira E, Gatell JM, Zamora L, Mallolas J, Miró JM, Soriano E. Análisis de 1.187 casos consecutivos de sida: variaciones y tendencias en el tiempo. Enferm Infect Microbiol Clin 1996; 14: 290-295.
5. Miró JM, Buira E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L et al. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1994; 102: 566-570.
6. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Meibohm A, Condra JH et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2000; 133: 35-39.
7. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Díez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 1998; 158: 1953.
8. Chessney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000; 30 (Supl 2): 171-176.
9. Plana M, García F, Gallart T, Tortajada C, Soriano A, Palou E et al. Immunological benefits of antiretroviral therapy in very early stages of asymptomatic chronic HIV-1 infection. AIDS 2000; 14: 1921-1923.
10. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer 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.
11. Lederman M. Functional significance of CD4 cell numbers on the way down versus on the way up. Fifth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2000.
12. Lane C, Banaclocha J. What are the differences in immune restoration in response to HAART at different levels of immune suppression/immunodeficiency at initiation of treatment and do they matter. Fifth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2000.
13. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. AIDS 1998; 12: 29-33.
14. Carr A, Marriot D, Field A, Vassal E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998; 351: 256-261.
15. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. Lancet 1997; 349: 1443-1445.
16. Martínez E, Gatell JM, Moran Y, Buira E, Aznar E, Guelar A et al. High incidence of herpes zoster early after starting antiretroviral therapy with a protease inhibitor. Clin Infect Dis 1998; 27: 1510-1513.
17. Mallolas J, Arrizabalaga J, Lonca M, Gatell JM, Adán A, Martínez-Chamorro E et al. Cytomegalovirus disease in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. IDSA 35th Annual Meeting, Moscone Center, San Francisco, 13-16 de septiembre de 1997.
18. Lundgren J, Mocroft A, Gatell JM, Ledergerber B, D'Arminio A, Hermans P et al. A clinically prognostic scoring system for patients receiving HAART. JAMA 2001. En prensa.
19. 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.
20. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Gonzales-Lahoz J, D'Arminio MA et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. Lancet 1999; 353: 1293-1298.
21. Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirscher B, Battegay M et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1 infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. N Engl J Med 1999; 340: 1301-1306.
22. López JC, Miró JM, Peña JM, Podzamczer D, Alberdi JC, Martínez E et al. Discontinuation of primary and secondary *Pneumocystis carinii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with a highly active antiretroviral treatment. Results of an open randomized and multicenter trials. N Engl J Med 2001. En prensa.
23. Miró JM, López JC, Podzamczer D, Peña JM, Alberdi C, Claramonte X et al. Discontinuation of primary or secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological recovery with HAART. Final result of the GESIDA 04/98-B study. Toronto 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, septiembre de 2000.
24. Tural C, Romeu J, Sirera G, Andreu D, Conejero M, Ruiz S et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 1998; 177: 1080-1083.
25. El Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium complex* disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Beir Community Programs for Clinical Research on AIDS. N Engl J Med 2000; 342-1085-1092.
26. Martínez E, Miró JM, González J, Mallolas J, Gatell JM. Withdrawal of *Mycobacterium avium complex* suppressive therapy in HIV-1 infected patients on highly active antiretroviral therapy. AIDS 1999; 13: 147-148.
27. Martínez E, García-Viejo MA, Marcos MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Miró JM et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14: 2615-2617.
28. Herwaldt BL, Leishmaniasis. Lancet 1999; 354: 1191-1199.
29. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pedersen C, Brettle RP, Barton SE et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. Am J Resp Crit Care Med 2000; 162: 865-872.
30. Miller V, Sabin CA, Phillips AN, Rottman 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: 2137-2144.
31. Amador C, Bodi V, Pasquau F, Ena J, Benito C, Fenoll 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: 41-46.
32. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 2000; 342: 1416-1429.
33. Centers for Disease Control (CDC). 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with the human immunodeficiency virus: a summary. Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46 (RR-12).
34. Lanpe J. Strategies for rescue therapy. Antivir Ther (Engl) 1998; 3: 75-77.
35. García F, Plana M, Soriano A, Cruceta A, Vidal C, Ortiz GM et al. Structured antiretroviral therapy interruption may induce effective specific immune response against HIV-1 antigens in chronic infection 2000. Lancet 2001. En prensa.